

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

Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de
Master en Biologie

Option : Génie Biologique

Thème

**Effet d'une Co-administration de la vitamine C sur
le rein chez le lapin mâle traité par l'ivermectine**

Réalisé par : M^{elle} ZERROUT Nour El Houda

Date de soutenance : Juin 2016

Devant le jury d'examen composé de :

M^{me} Abdulhoussein A.S	MCA	Université de Blida1	Présidente
M^{me} Kebbas S.	MAA	Université de Blida1	Examinatrice
M^{me} Khaldoun H.	MCB	Université de Blida1	Promotrice

Année universitaire : 2015 / 2016

Liste des figures

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Structure chimique de la vitamine C (acide ascorbique)	3
Figure 2	Formation de l'acide déhydroascorbique	4
Figure 3	Biosynthèse de l'acide ascorbique	4
Figure 4	Réactions d'oxydo-réduction de la vitamine C	4
Figure 5	Etapas du métabolisme des les vitamines hydrosolubles (AA)	7
Figure 6	Vue dorsale des deux reins et de leur irrigation principale chez le lapin	9
Figure 7	Coupe coronale, vue postérieur du rien	10
Figure 8	Coupe au milieu d'un rien chez le lapin	11
Figure 9	Anatomie d'un néphron	11
Figure 10	Vue au microscope électronique à balayage d'un glomérule et des artères associées	12
Figure 11	Structure d'un néphron et les tubes collecteurs	13
Figure 12	Anatomie du néphron et ses vaisseaux sanguins	14
Figure 13	Couches de la membrane glomérulaire	15
Figure 14	Filiation schématique des lactones macrocyclique (LMs) : des bactéries du sol aux produits thérapeutiques	17
Figure 15	Structure générale des lactones macrocycliques : la structure des mylbémécines (En grisé) est superposée à celle des avermectines (noir)	18
Figure 16	Structure de quelques avermectines	19
Figure 17	Structure chimique des avermectine	20
Figure 18	Structure chimique de l'ivermectine	21
Figure 19	Mécanisme d'action schématisé de l'ivermectine sur les canaux chlorures glutamate-dépendants des invertébrés	22
Figure 20	Pharmacocinétique de l'invermectine	24
Figure 21	Différents phénotypes de la population locale de notre étude (photo originale)	27

Liste des figures

Figure 22	Répartition des quatres lots de lapins dans les cages (photo originale)	29
Figure 23	Identification et marquage des lapins (photo originale).	29
Figure 24	Gavage et injection des produits (photo originale)	31
Figure 25	Prélevement sanguin chez le lapin (photo originale)	32
Figure 26	Effet du traitement sur l'évolution pondérale pendant l'expérimentation chez le lapin.	40
Figure 27	Effet du traitement sur la consommation d'aliment pendant l'acclimatation	41
Figure 28	Effet du traitement sur la consommation d'aliment pendant l'expérimentation	42
Figure 29	Effet du traitement sur la consommation de boisson pendant l'acclimatation	42
Figure 30	Effet du traitement sur la consommation de boisson pendant l'expérimentation	43
Figure 31	Effet du traitement sur l'urémie chez les lapins	44
Figure 32	Effet du traitement sur la créatinémie chez les lapins	45
Figure 33	Effet du traitement sur le taux de l'acide urique plasmatique chez le lapin	46
Figure 34	Effet du traitement sur le poids des reins (droit et gauche)	47
Figure 35	Aspect macroscopique des reins traités par AVIMEC [®] (photo originale)	48

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Période expérimentale (traitement par injection et gavage)	31
Tableau 2	Tableau des valeurs de l'évolution pondérale pendant l'acclimatation chez le lapin.	40
Tableau 3	Taux d'urée plasmatique (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement	44
Tableau 4	Taux de créatinine plasmatique (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement	45
Tableau 5	Taux d'acide urique plasmatique (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement	46
Tableau 6	Effet du traitement sur le poids des reins (\pm SD) chez le lapin mâle	47

Liste des planches

Liste des planches

Numéro	Titre	Page
Planche I	Histologie du parenchyme rénal des lapins témoins coloration HE	50
Planche II	Histologie du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC ®coloration HE	51
Planche III	Histologie du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC ®coloration HE	52
Planche IV	Histologie du parenchyme rénale des lapins traités par AVIMEC® + Vitamine C par gavage	53
Planche V	Histologie du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC® + Vitamine C (aliment supplémenté)	54

Résumé

L'ivermectine (AVIMEC[®]) est une lactone macrocyclique dérivée d'ivermectine. Un médicament antiparasitaire d'abord utilisé en médecine vétérinaire, elle agit sur un large spectre sur les endo et ectoparasites. Dans la présente étude, l'effet amélioratif de la vitamine C a été examiné histologiquement et biochimiquement sur le tissu rénal des lapins mâles exposés à l'ivermectine (IVM).

Vingt lapins mâles ont été répartis en quatre groupes de cinq : groupe I témoin, groupe II a reçu IVM (10 mg/kg/ de poids corporel), le group III a reçu IVM et co-administré avec la vitamine C (200mg/kg/poids de l'animal) par gavage, et le dernier groupe a reçu IVM et la vitamine C en aliment supplémenté pendant 21 jours de traitement.

Nos résultats montrent chez les traités par IVM quelques troubles de comportements, une diminution du poids corporel et une perturbation de la consommation d'eau et de l'aliment comparativement aux témoins et les co-administrés par la vitamine C.

Les résultats du bilan rénal ont révélé une augmentation significative ($p < 0,05$) des teneurs sériques en urée, créatinine et acide urique témoignant d'une atteinte des fonctions rénales, aussi bien qu'une diminution du poids des reins.

L'examen histologique a révélé une altération dans l'architecture du parenchyme rénal, à savoir une dilatation des tubes rénaux et les vaisseaux sanguins, congestion vasculaire et infiltrat inflammatoire et d'autres lésions ont été observés chez le groupe traité par IVM, comparativement aux témoins et les groupes co-administrés par la vitamine C où ces derniers n'ont pas présentés des effets indésirables. Cependant un retour à un état normal remarqué histologiquement et biochimiquement ce qui explique que la vitamine C avait un effet protecteur dans la régression des lésions histologiques et aux effets toxiques de l'ivermectine.

A l'issus de ces résultats, il s'avère que la vitamine C a un effet protecteur contre les dommages causés par le traitement d'ivermectine sur l'évolution pondérale, les paramètres biochimiques et le parenchyme rénal.

Mots clés : Ivermectine, Vitamine C, Rein, Bilan rénal, Histologie, Lapin mâle.

Abstract

Ivermectin (AVIMEC®) macrocyclic lactone derived from avermectin. Anti-parasite drug first used in veterinary medicine, it acts on a broad spectrum of internal and external parasites. This study has been examining the effect of vitamin C anatomically and chemically on the kidney tissues of male rabbits underwent Ivermectin.

Twenty-one rabbits males divided into four groups (five in each): The first group of rabbits witness, the second group received (10 mg / kg / body weight) Ivermectin, the third group received Ivermectin with vitamin C (200 mg / kg / body weight) by tube feeding (gavage), the last group Ivermectin and vitamin c supplemented for 21 days of treatment.

Our results showed that the therapists with Ivermectin present some disturbances in behavior, reduction in body weight and disorder in water and food consumption compared to rabbits witness and also those added with vitamin c.

The results of biochemical parameters revealed a significant increase ($p < 0,05$) in urea, creatinine and uric acid levels, as well as a decrease in kidney weight, which indicates the existence of damage in kidney function.

The histopathological examination of cellular kidneys revealed change in the tissue structure, it has also been noted dilate in tubules renal and blood vessels, vascular congestion, and other sores infections in the treated group with IVM only, compared with vitamin groups (c) that have not negative effects. But showed a return to a normal situation observed anatomically and chemically, and this shows that Vitamin C is a preventive measure in case of unrest textile and toxic effects of Ivermectin.

From these results, it was found that vitamin C has a protective effect against the damage caused by treatment with Ivermectin on renal function, weight changes, biochemical and renal tissue measurements.

Keywords: Ivermectin, Vitamin C, Kidney, Renal function tests, Histology, male rabbits.

ملخص

إيفرمكتين (أفيميك) اكتون مشتق من أفيرمكتين دواء الطفيليات . استخدم لأول مرة في الطب البيطري، دواء يعمل على طيف واسع من الطفيليات الداخلية والخارجية. في هذه الدراسة، تم فحص تأثير فيتامين ج تشريحا وكيميائيا على أنسجة الكلى لارانب ذكور خضعت لإيفرمكتين.

واحد وعشرين أرانب ذكور مقسمة إلى أربع مجموعات (خمس في كل واحدة) : المجموعة الأولى الأرانب الشاهدة، تلقت المجموعة الثانية (10ملغ / كغ / وزن الجسم) إفرمكتين، تلقت المجموعة الثالثة إفرمكتين مع فيتامين ج (200مغ / كغ / وزن الحيوان) عن طريق التغذية الانبوبية (التزقيم) ، والمجموعة الأخيرة لإفرمكتين وفيتامين ج لمدة 21 يوما من العلاج.

نتائجنا اظهرت لدى المعالجن بالافرمكتين بعض الاضطرابات في السلوك، انخفاض في وزن الجسم واضطراب في استهلاك الماء و الغذاء مقارنة بالأرانب الشاهدة وايضا التي اضيفت لها الفيتامين ج.

وكشفت نتائج القياسات البيوكيميائية ارتفاع في مستويات اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك وكذلك انخفاض في وزن الكلى مما يدل على وجود ضرر في وظائف الكلى.

وكشف فحص الانسجة الخلوية للكلى تغيير في بنية النسيج ، وقد لوحظ ايضا تمدد الأنابيب الكلوية والأوعية الدموية، احتقان الأوعية الدموية، التهابات وتقرحات أخرى في المجموعة المعالجة بإفرمكتين فقط ، مقارنة مع مجموعات فيتامين ج التي لم تظهر اي اثار سلبية. لكن اظهرت العودة إلى الحالة الطبيعية و التي لوحظت تشريحا وكيميائيا و هذا يدل أن فيتامين ج وقائي في حالة الاضطرابات النسيجية والآثار السامة لإفرمكتين.

في من هذه النتائج، وجد أن فيتامين ج له تأثير وقائي ضد الأضرار الناجمة عن المعالجة بالإيفرمكتين على وظيفة الكلى في تغيرات الوزن، القياسات البيوكيميائية والنسيج الكلوي.

الكلمات المفتاحية : إيفرمكتين، فيتامين ج، الكلى، اختبارات وظائف الكلى، فحص الأنسجة، أرانب ذكور

Introduction

De part notre environnement, nous sommes amenés à être exposés quotidiennement, directement ou indirectement, à des substances exogènes d'origines diverses, appelées xénobiotiques. Ces composés regroupent des produits naturels, des médicaments et des polluants de l'environnement. Les êtres vivants sont donc obligatoirement exposés à ces composés et doivent être capables de faire face à certaines de leurs propriétés potentiellement délétères (**Allabi *et al.*, 2012**).

La réponse aux médicaments est extrêmement variable d'un individu à l'autre. La variabilité de cette réponse, souvent difficile à prévoir. Tous les médicaments, en tant que substances étrangères pour l'organisme, peuvent être à l'origine d'effets indésirables, non souhaités. L'apparition de ces effets est liée à de nombreux facteurs dépend également de la sensibilité particulière de chaque patient à un médicament donné ou par rapport à la dose administrée et la durée du traitement. Les médicaments les plus souvent mis en cause en médecine vétérinaire sont les antiparasitaires (**Allabi *et al.*, 2012**).

Le marché des antiparasitaires regroupe une grande quantité de molécules, destinées aux animaux de production. Parmi celles-ci, l'ivermectine développée initialement en médecine vétérinaire, ce dérivé d'avermectines agit par paralysie neuromusculaire de beaucoup de nématodes et d'arthropodes grâce à un mécanisme d'influx d'ions chlorures provoquant une hyperpolarisation des cellules neuromusculaires (**Bouchau et Izri, 2008**).

La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dont le lapin. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier via l'alimentation (**Haleng *et al.*, 2007**). La vitamine C joue dans le corps des fonctions considérables, elle est associée à la réduction de l'incidence du cancer et de la tension artérielle, à l'immunité, au métabolisme des médicaments, ainsi à la régénération des tissus.

Des données épidémiologiques ont révélé le rôle préventif et curatif de la vitamine C sur certaines conditions de maladies dans le corps bien que des controverses persistent encore. La vitamine C est efficace dans la protection contre des lésions oxydatives dans les tissus; elle supprime également la formation de cancérigènes (**Walingo, 2005**).

Dans ce cadre, le présent travail consiste à démontrer l'effet amélioratif et protecteur de la vitamine C co-administrée avec un médicament antiparasitaire AVIMEC[®] dont la matière active est l'ivermectine, sur l'évolution pondérale, la consommation d'aliment et de boisson, le changement de comportements, paramètres biochimiques de la fonction rénale et l'histologie du rein chez des lapins mâles d'une race locale algérienne.

Ce travail est subdivisé en trois chapitres essentiels, le premier chapitre présente une synthèse bibliographique, dans laquelle on a rapporté des généralités sur la vitamine C suivie par des généralités du rein l'organe d'épuration de l'organisme et ces fonctions, puis des généralités sur le médicament, sa famille, la classification, mode d'action et leur métabolisme.

Le deuxième chapitre c'est la partie expérimentale qui comporte une description du matériel utilisé et le protocole suivie durant l'expérience, suivi d'un dernier chapitre où des résultats obtenus avec leur discussion, et à la fin une conclusion et des perspectives sont donnés.

Cadre d'étude :

Le présent travail a été réalisé durant la période allant du mois de février jusqu'au mois de mai 2016, au sein des laboratoires suivants :

- ❖ Animalerie de pharmacotoxicologie , Sidal de Gué de constantine, où nous avons pu réaliser notre étude, à savoir la selection des lots de lapin, l'évolution pondérale, administration du médicament par voie sous –cutanée, administartion de la vitamine C par gavage et en aliment supplémenté, et le prélèvement sanguin .
- ❖ Laboratoire de recherche d'Ecobiologie à l'ENS Kouba, où nous avons effectué le sacrifice des animaux, la dissection, et la pesée des organes.
- ❖ L'aboratoire d'anatomomie pathologique CHRU Parnet à Hussein dey, où nous avons réalisé l'étude histopathologique du rein.
- ❖ L'aboratoire d'analyses médicales à Blida, pour l'analyse des paramètres biochimiques (bilan rénale : Urémie, créatininémie, et uricémie).

L'objectif majeur de notre travail était d'étudier l'effet amélioratif de la vitamine C administrée sur des lapins mâles traités par un médicament vétérinaire « AVIMEC® » dont la matière active est l'ivermectine pendant une période de traitement de 21 jours.

1- Matériel biologique (modèle animal)

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé des lapins mâles jeunes ayant un poids initial de 700 à 900 g. Il s'agit d'une race locale fournis par l'animalerie de l'université de Tizi-Ouzou.

• Systématique

Règne : Animal

Embranchement : Vertébrés

Classe : Mammifères

Ordre : Lagomorphes

Famille : Léporidés

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cuniculus domesticus*

(Nezar, 2007)

Le lapin est un modèle essentiel en recherche scientifique. En Algérie, Les espèces cunicoles sont représentées par la famille taxonomique des léporidés, qui intègre les lapins domestiques (*Oryctolagus cuniculus domesticus*).

Notre modèle animal appartient à la population locale de la Kabylie (région de Tizi Ouzou), c'est un lapin caractérisé par un poids adulte moyen de 2,8kg, cette valeur permet de classer cette population dans le groupe des races légères, comme les lapins Hollandais et Himalayen (Zerrouki et *al.*, 2001 ; Zerrouki et *al.*, 2004). Il présente une diversité du point de vue couleur de la robe (Figure 1). Cette population présente plusieurs phénotypes de couleurs, conséquence de la contribution des races importées: Fauve de Bourgogne, blanc Néo Zélandais, Californien (Berchiche et Kadi, 2002).



Figure 21 : Différents phénotypes de la population locale de notre étude

▪ **Conditions d'élevage**

Les lapins sont élevés dans une salle d'engraissement avec les conditions suivants :

- Température 16 ± 2 °C
- Lumière (4 à 8)h/jour
- Intensité lumineuse (30 à 40) lux
- Hygrométrie (55 à 70)%

✚ Ces paramètres sont mesurés quotidiennement, à l'aide d'un thermo-hygromètre .

Les lapins sont placés dans des cages collectives en métallique (50cm de hauteur, 65cm de profondeur et 50 cm de façade). La porte occupe tout le devant de la cage avec une mangeoire et un biberon accrochés à la porte pour une consommation à volonté.

▪ Régime alimentaire

Les animaux étaient nourris *ad libitum*. Le régime alimentaire pour les lapins c'est des granulés provenant de l'unité de fabrication de l'aliment de Bétail "ONAB", conservés dans des endroits secs et donné quotidiennement aux lapins avec l'eau du robinet qui est fréquemment renouvelée (Annexe I).

2- Matériel non biologique

Deux produits ont été utilisés dans notre étude : le médicament vétérinaire « AVIMEC® » dont la matière active est l'ivermectine et la vitamine C ou l'acide ascorbique (**Annexe**).

Le matériel non biologique utilisés dans le présent travail est constitué de verreries et appareillages, les solutions injectables, les réactifs chimiques du laboratoires d'analyses et d'anatomopathologie (**Annexe**).

3- Méthodes

▪ Protocole expérimental

Notre étude a porté sur les variations du poids corporel, la prise de boisson et l'aliment, le poids du rein, le bilan rénale, et une étude histopathologique du rein chez le lapin mâle, après administrartion d'un médicament antiparasitaire pendant 21 jours avec une co-administration de la vitamine C.

3.1 Répartition des lots :

L'expérience a été conduite sur 20 lapins mâles répartis en 04 lots selon leur poids moyen homogène dans chaque lot (05 lapins dans chacun) : (Figure 3)

- 1^{er} lot : lot témoin
- 2^{ème} lot : lot traité par l'AVIMEC®
- 3^{ème} lot : lot traité par l'AVIMEC® et vitamine C par gavage
- 4^{ème} lot : lot traité par l'AVIMEC® et vitamine C supplémenté en aliment.



Figure 22 : Répartition des quatre lots de lapins dans les cages (photo originale)

3.2 Identification et marquage:

Les lapins sont identifiés par un marquage spécifique(marqueur indélébile). Chaque lapin est marqué au niveau de l'oreille par une numérotation individuelle colorée. Chaque lot est mis dans une cage avec une fiche sur laquelle sont reportés tous les points essentiels : la mention témoin ou traité, le numéro, la date et le sexe. (Figure 4).



Figure 23 : Identification et marquage des lapins (photo originale).

❖ Période d'acclimatation

Avant tout traitement, les lapins sont soumis à une période d'acclimatation de 14 jours, afin qu'ils s'adaptent aux conditions d'habitas, et aux manipulateurs, pour éviter que ces derniers soient des facteurs qui peuvent moduler nos résultats.

- **Pesée :** Pendant la période d'acclimatation et toute la période d'expérimentation, des pesées quotidiennes sont effectuées sur les lapins afin de suivre leur évolution pondérale et aussi des pesées de l'aliment et la boisson consommée. Avant chaque administration du médicament, les lapins sont pesés afin de déterminer la dose de traitement à administrer pour chacun. (annexe I).

❖ Période d'expérimentation

- **Préparation des doses de médicament à administré** Pour l'évaluation du traitement, le médicament est sous forme d'une solution injectable par voie sous-cutanée correspondant à 0,2 mg d'ivermectine par kg de poids vif à raison des injections espacées d'un jour d'intervalle pour les trois lots et le témoin est injecté par 1mL d'une solution physiologique. La dose administrée est calculée par rapport au poids corporel moyen de chaque lot des lapins.
- **Co-administration de la vitamine C :** La vitamine C est administrée pour le troisième lot par gavage (1mL pour chacun), et le quatrième lot, elle est administrée sous forme d'additif supplémenté en aliment (1g de vitamine C dans 500g d'aliment). La préparation de la solution de gavage se fait en ajoutant la quantité de la vitamine C calculée par rapport la moyenne du troisième lot dans 5mL d'eau distillée. (Annexe I)
- **Administration des produits** Le traitement est effectué un jour sur deux (injection/gavage). Une administration du médicament (1/2jours) est suivie par une administration de la vitamine C (1/2jours) et voici le tableau qui résume l'expérimentation pendant 21 jours .

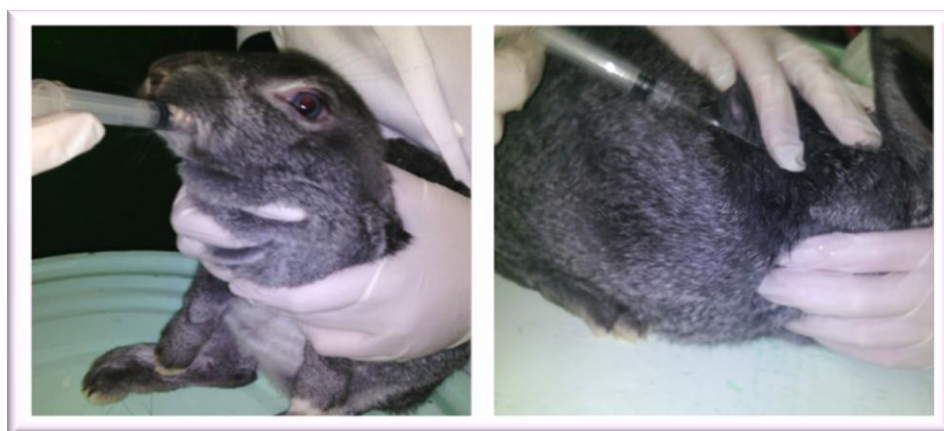


Figure 24 : Gavage et injection des produits (photo originale)

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Lot témoin	Lot traité par AVIMEC [®] (injection)	Lot traité par AVIMEC [®] + Vitamine C par gavage	Lot traité par AVIMEC [®] + Vitamine C dans l'aliment

Tableau 1 : Période d'expérimentation (traitement par injection et gavage)

4- Prélèvement des échantillons sanguins

Deux prélèvements sanguins sont effectués durant la période d'expérimentation en J14 et J21 sur des lapins mis à jeun la veille. Le prélèvement est effectué au niveau de la veine marginale et central de l'oreille (Figure 6). Le sang est recueilli dans des tubes héparinés portant le numéro d'identification de chaque lapin et la mention témoin ou traité. Le sang est ensuite centrifugé à 3000g/min pendant 20 min dans une centrifugeuse réfrigérée et le plasma récupéré est destiné au laboratoire pour le dosage biochimique. (Annexe II)

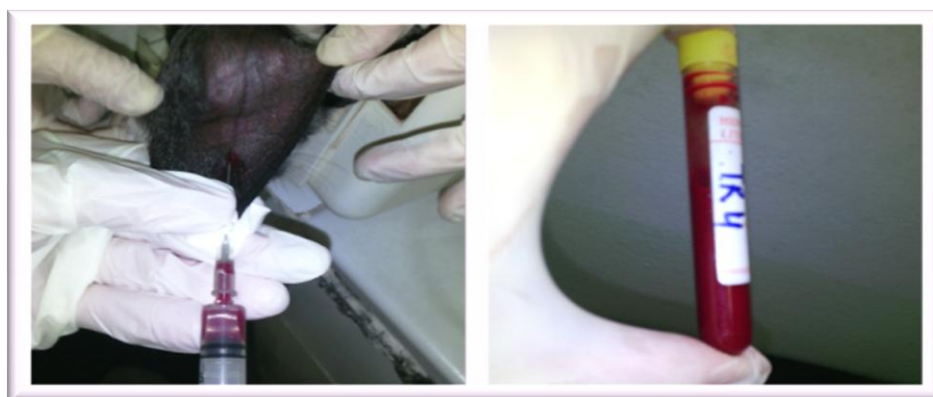


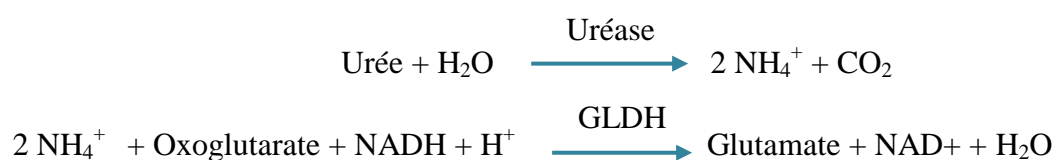
Figure 25 : Prélèvement sanguin chez le lapin (photo originale)

5- Dosage des paramètres biochimiques

5-1 Dosage de l'urée

- **Principe**

L'urée est hydrolysée en ions ammoniacque (NH_4^+) et le dioxyde de carbone (CO_2). L'ion ammonium réagit avec l'oxoglutarate et NADH dans une réaction catalysée par glutamate déshydrogénase (GLDH) pour donner le glutamate, selon le schéma de la réactionnel suivant :



- **Réactifs**

Flacon R1 Tampon Tris	Tris pH 7.9 ± 0.1 à 30°C Oxoglutarate Conservateur	80 mmol/L 5 mmol/L
Flacon R2 Enzymes co-enzyme	NADH Uréase GLDH	$\geq 0,2$ mmol/L 20000 UI/L ≥ 600 UI/L
Flacon R3 Etalon	Urée	0.40/L (6,66 mmol/L)

Mode opératoire

- Ramener les réactifs et échantillons plasmatiques a température ambiante ;
- Mesurer en cuves thermostatées à 37°C (30°C) le réactif l'étalon et l'échantillon selon le tableau suivant :

	Etalon	Dosage
Réactif	1 ml	1 ml
Etalon (µL)	10 µl	-
Echantillon (µL)	-	10 µl

- Mélanger, lire les absorbance à 340 nm contre l'eau déminéralisée 1ère lecture à 30 secondes, 2ème lecture à 90 secondes.

Calcul des concentrations : Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{Urée (mg/dL)} = \frac{\text{Abs (A1-A2) Dosage}}{\text{Abs (A1-A2) Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (40 mg/L)}$$

5-2 Dosage de la créatinine

- **Principe**

La créatinine est une substance endogène produite par le métabolisme de la créatine dans les muscles surtout squelettiques. Le dosage de la créatinine est réalisé par une réaction colorimétrique (réaction de Jaffé). En milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un complexe coloré rouge-orange.

La vitesse de formation de colorant (intensité de la couleur) est directement proportionnelle à la concentration de créatinine de l'échantillon. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 490 nm (490 – 510nm). Le schéma réactionnel du dosage de la créatinine se résume comme suit :



Réactifs

Flacon R1	Phosphate disodique	6,4 mmol/L
Réactif alcalin	Hydroxide de sodium	150 mmol/L
Flacon R2 De coloration	Dodecylsulfate de sodium	0.75 mmol/L
	Acide picrique	4,0 mmol/L
	pH 4,0	
Flacon R3	Créatinine	20 mg/L (177 µmol/L)
Etalon		

Mode opératoire

- Porter les réactifs et spécimens à température ambiante ;
- Mesurer dans une cuve de lecture de 1cm de trajet optique le blanc l'étalon et le dosage selon le tableau suivant :

	Blanc	Etalon	Dosage
Réactif de travail	1 mL	1 ml	1 ml
Eau déminéralisée	100 µl		
Etalon (µL)		100 µl	
Echantillon (µL)			100 µl

- Bien mélanger, après 30 secondes, enregistrer l'absorbance A1 à 490 nm contre le blanc réactif ou l'eau distillée. Exactement 2 min après la première lecture, lire l'absorbance A2.

Calcul des concentrations : Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

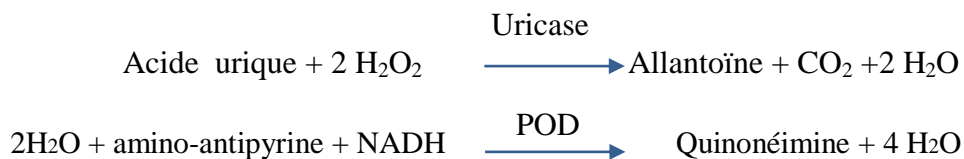
$$\text{Créatinine (mg/dL)} = \frac{\text{Abs Dosage}}{\text{Abs Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (100 mg/L)}$$

5-3 Dosage de l'acide urique

- **Principe**

L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichlorohydroxybenzène sulfonates et amino-antipyrine) pour former une

quinonéimine, complexe de couleur rouge. L'absorbance mesurée à 520nm (490-530), est proportionnelle à la quantité d'acide urique dans le spécimen. Le schéma réactionnel du dosage de l'acide urique se résume comme suit :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de l'acide urique dans l'échantillon.

Flacon R1 Enzymes	Hexacyanoferrate (II) de potassium Peroxidase Amino-antipyrine Uricase	42 µmol/L ≥ 450 U/L 0,150 mmol/L ≥120 U/L
Flacon R2 Tampon	Dichloro-hydroxybenzène sulfonâtes Tris pH 8,0 à 25°C Conservateur	0,2 mmol/L 20000 UI/L 600UI/L
Flacon R3 Etalon	Acide urique	100 mg/L (5,95 µmol/L)

Mode opératoire

- Ramener les réactifs et échantillons plasmatiques a température ambiante ;
- Mesurer en cuves thermostatées à 37°C (30°C) le réactif l'étalon et l'échantillon selon le tableau suivant :

	Blanc	Etalon	Dosage
Réactif de travail	1 mL	1 ml	1 ml
Etalon (µL)			25 µl
Echantillon (µL)		25 µl	
Eau déminéralisée	25 µl		

Mélanger, laisser reposer 5 min à 25 °C.

- lire les absorbance à 520 nm (490 – 530) contre le blanc réactif.

- La coloration est stable 30min.

Calcul des concentrations Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{Acide urique (mg/dL)} = \frac{\text{Abs Dosage}}{\text{Abs Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (100 mg/L)}$$

6- Sacrifice des animaux et prélèvement des organes

A la fin de la période d'expérimentation, les lapins sont sacrifiés. Les reins des lapins sont soigneusement prélevés, rincés avec de l'eau, pesés et trempés dans le formol à 10%.

7- Etude histologique

Les reins sont coupés en fragments (coupe longitudinale) et mis dans des cassettes en plastique et fixés dans le formol à 10%, puis soumis aux étapes de l'étude histopathologique.

7.1 Technique

La technique histologique utilisée est celle de l'inclusion à la paraffine (adoptée par Martoja, 1967), et elle comporte les étapes suivantes :

a) Déshydratation :

Les prélèvements ont été soumis à une déshydratation dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 90°, 95°, et 100°) pendant 1 heure par bain.

b) Eclaircissement :

Ils sont ensuite immergés dans du xylène qui est miscible au paraffine et à l'alcool. Trois bains de xylène à raison de 30 minutes par bain ont été effectués et constituant les bains d'éclaircissement.

c) Imprégnation dans la paraffine

Les échantillons sont imprégnés dans la paraffine liquide de 60 °C. L'ensemble des opérations sont effectuées dans l'automate à circulation pendant une durée de 24 heures.

d) Enrobage

Les prélèvements sont inclus dans les cassettes à inclusion après trempage dans la paraffine à une température ambiante. Ces cassettes à inclusion sont constituées d'un bac métallique muni d'une logette. La pièce disposée dans la logette du moule a été orientée selon le plan de coupe à réaliser avant d'être recouverte de paraffine liquide contenue dans un distributeur de paraffine. L'ensemble est laissé à une température ambiante pendant 24 heures. Cette étape

s'est faite grâce à l'automate d'inclusion. La partie froide de l'automate à inclusion permet de refroidir les blocs rapidement.

e) Réalisation des coupes

Les blocs de paraffine contenant les prélèvements sont fixés sur le microtome de type «Leica» pour réaliser des séries de ruban de coupes d'organes à une épaisseur de 3 μm . Ces rubans sont déposés dans un bain-marie chauffé à 40°C et les coupes choisies sont déposées sur lame. La lame portant le prélèvement est placée pendant une durée de 24 heures à l'étuve chauffée à 37°C.

f) Coloration histologique

1- Déparaffinage : Les coupes montées sur lame sont d'abord soumises au déparaffinage dans trois bains de xylène (10 minutes pour chacun). Ensuite, déshydratées dans deux bains d'alcool de degrés croissants puis, lavées à l'eau distillée et enfin colorées dans une solution d'Hémalum – Eosine (HE).

2- Coloration : Cette étape constitue la coloration topographique de référence au laboratoire d'anatomie pathologique. Elle permet l'étude des caractéristiques morphologiques des tissus et des organites. Son principe consiste à faire agir successivement sur les tissus un colorant nucléaire basique, l'Hémalun et un colorant cytoplasmique acide, l'éosine érythroisine.

g) Montage des lamelles

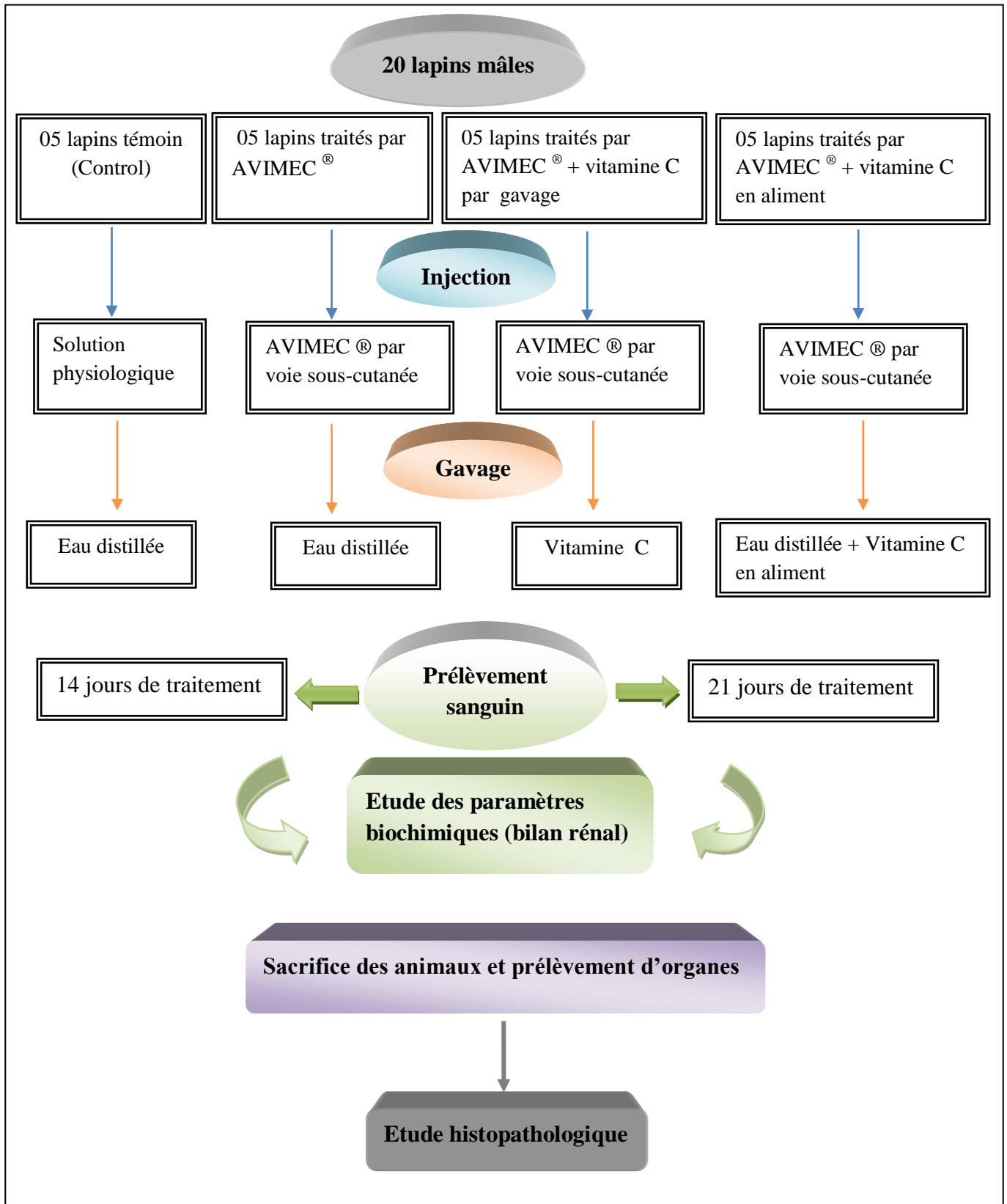
Après coloration, les lames contenant les coupes déshydratées et différenciées sont couvertes de lamelles couvre-objet à l'aide d'une goutte de milieu de montage (Eukitt) puis, laissées à sécher pendant une heure à température ambiante.

h) Observation des lames

L'observation des lames a été faite à l'aide d'un microscope photonique de type «Leica». Le grossissement 4 nous a permis de voir la forme générale de l'organe, et les grossissements 10, 40 et 100 nous ont permis de faire l'étude structurale, c'est-à-dire l'agencement des différents tissus dans les organes.

8- Etude statistique

Les données obtenues pour les différentes mesures ont été soumises à l'analyse statistique par le test ANOVA - logiciel STATISTICA 8. On comparant le control (témoin), les traités par le médicament et les traités et co-administrés par la vitamine C. les résultats obtenus sont représentés graphiquement.



Organigramme de l'expérimentation

III. 1 Résultats

Dans le but d'étudier l'effet amélioratif de la vitamine C, nous avons administré à des lapins mâles un médicament antiparasitaire AVIMEC[®] (10 mg/kg/ p.c.) dont la matière active est l'ivermectine et la vitamine C (200mg/kg/poids de l'animal). L'effet du traitement a été observé sur les points suivants :

- Comportement des lapins
- Evolution pondérale
- Consommation d'aliment et de boisson pendant l'acclimatation et l'expérimentation.
- Variation des paramètres biochimiques (bilan rénal) à J14 et J21 de traitement
- Variation du poids du rein et de son histologie.

III.1.1 Effet du traitement sur le comportement des lapins

Quelques troubles de comportement ont été observés pendant la période de traitement chez les lapins traités par l'AVIMEC[®] à savoir tremblement et agitation, Chute de poils, nous remarquons aussi une baisse d'activité des animaux et une diarrhée.

III.1.2 Effet du traitement sur l'évolution pondérale

Les pesées journalières tout au long de la durée d'acclimatation (14 jours) et de l'expérimentation (21 jours) ont permis de suivre l'évolution pondérale des animaux traités et témoins, les résultats des pesées effectuées pendant l'étude sont rapportés dans le tableau(2) pour la période d'acclimatation et la figure (26) pour la période d'expérimentation.

❖ Pendant l'acclimatation

D'après le **tableau 2**, on remarque que pendant l'acclimatation, une augmentation nette en poids est notée dans les quatre lots durant les deux semaines. Cette croissance corporelle homogène et normale pendant l'engraissement est observée dans les différents lots de lapins.

Tableau 2 : Tableau des valeurs de l'évolution pondérale pendant l'acclimatation chez le lapin.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	Av	AV+ VitC	AV+VitC al
Poids après une semaine	860 ± 9,7 g	912,8 ± 22,6 g	954,7 ± 25,5 g	930,1 ± 27,7 g
Poids après 2 semaines	1083,7 ± 18,8 g	1145,7 ± 21,8 g	1154,7 ± 26,1 g	1147,1 ± 30,7 g

❖ Pendant l'expérimentation

D'après les résultats représentés dans la **figure 26**, il apparaît que le poids corporel des lapins traités par l'AVIMEC[®] durant l'expérimentation a diminué d'une façon remarquable comparativement au lot témoin et les lots co-administrés par VitC. Cette diminution est accentuée deux semaines après le traitement et elle de l'ordre de 17% entre le lot traité (AV) et le lot témoin. Cependant une prise de poids est observée chez les lapins témoins et traités par vitamine C par rapport au lot traité par AV, elle est d'ordre de 21% chez le lot traité par AV+VitC et de 23% chez le traité par AV+VitC al.

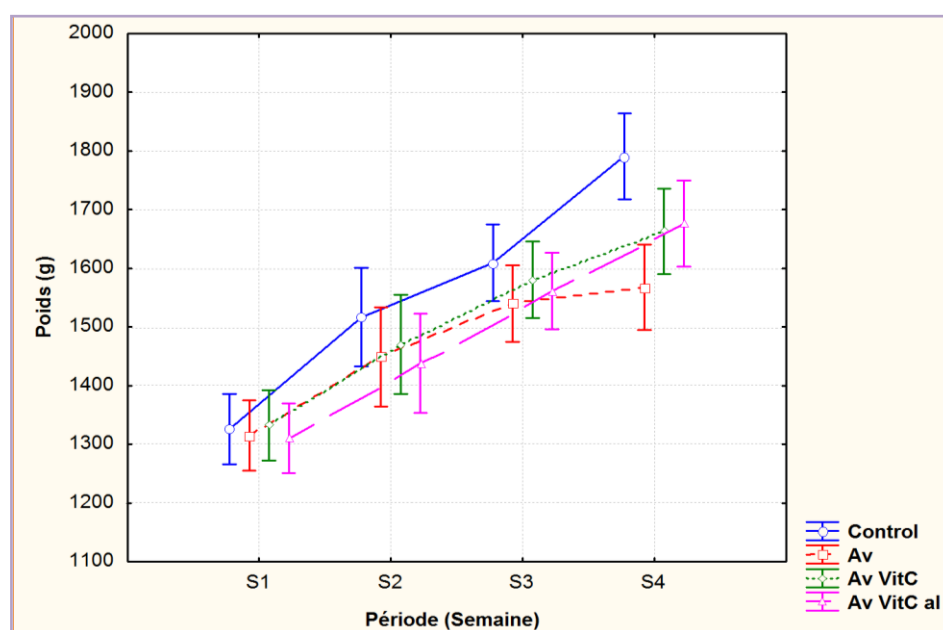


Figure 26 : Effet du traitement sur l'évolution pondérale pendant l'expérimentation chez le lapin.

Ceci permet de dire que le traitement par l'AVIMEC® influence l'évolution pondérale en la diminuant, cependant la vitamine C favorise la prise de poids probablement par son effet protecteur contre la molécule administrée.

III.1.3 Effet du traitement sur la consommation d'aliment et de boisson

III.1.3.1 Consommation de l'aliment

❖ Pendant l'acclimatation

Pendant l'acclimatation, la consommation d'aliment était perturbée pendant la première semaine chez les quatre lots. Celle-ci devient homogène à partir du 10^{ème} jour. Donc l'adaptation aux nouvelles conditions nécessite une période d'environ 10 jours dans notre étude.

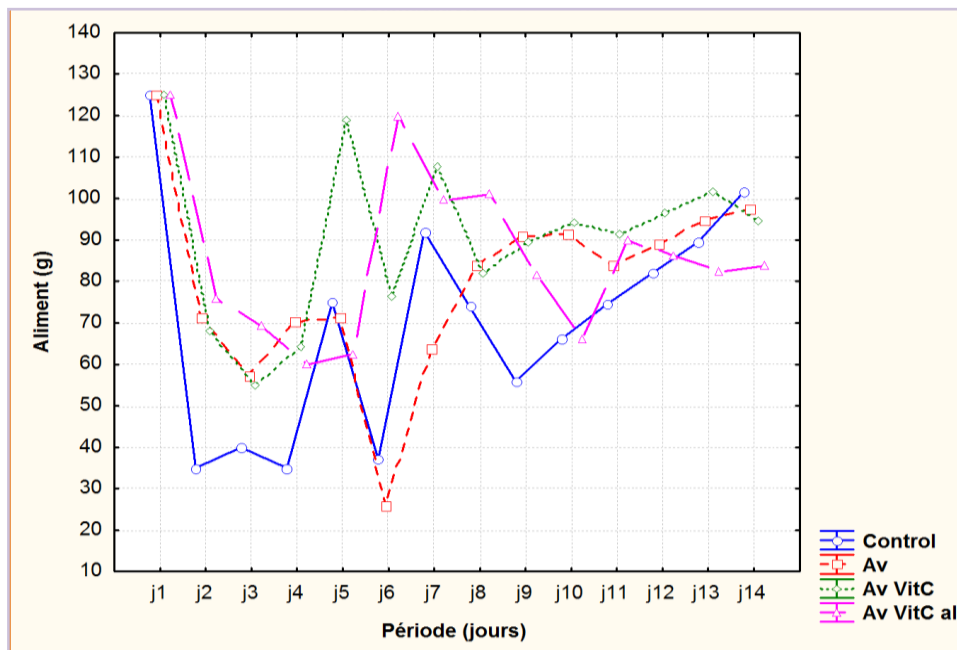


Figure 27 : Effet du traitement sur la consommation d'aliment pendant l'acclimatation

❖ Pendant l'expérimentation

Durant l'expérimentation, on note une diminution de la consommation d'aliment chez les traités par (AV) par rapport aux témoins, elle est d'ordre de 16%. Cependant l'administration de la vitamine C a un effet positif d'augmenter la consommation comparativement aux traités par (AV), et elle est d'ordre de 30,4 % entre AV et (AV+VitC) et de 26 % entre (AV+Vit al).

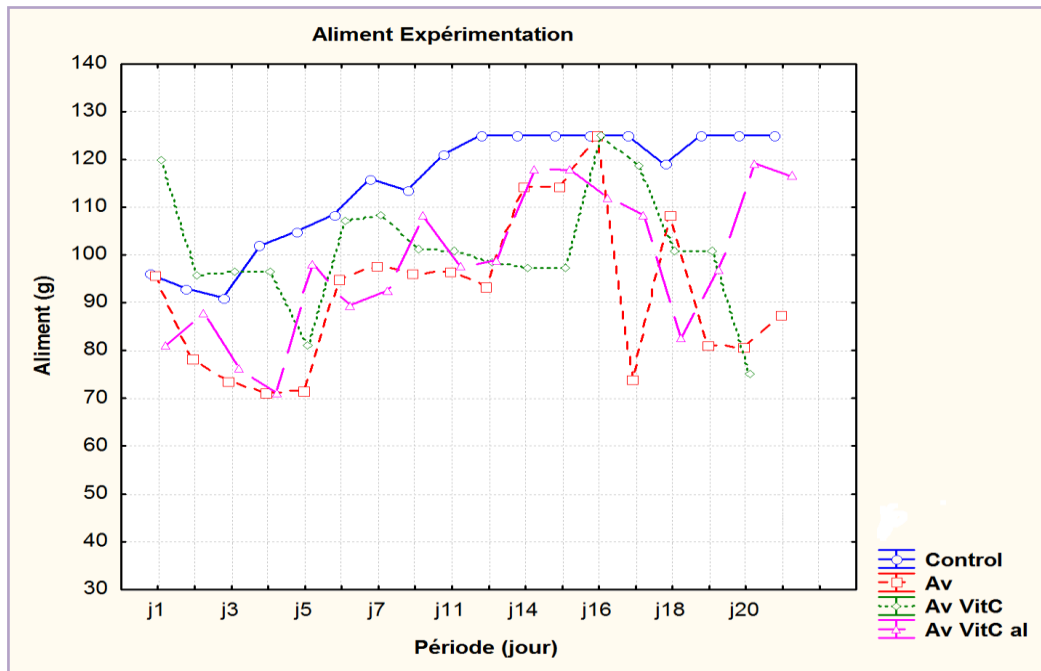


Figure 28 : Effet du traitement sur la consommation d'aliment pendant l'expérimentation

III.1.3.2 Consommation de boisson

◆ Pendant l'acclimatation

Selon la figure (29), on remarque que le même résultat a été observé sur la consommation de boisson à volonté chez les quatre lots de lapin, la consommation devient homogène durant la deuxième semaine d'acclimatation. Donc l'adaptation aux nouvelles conditions nécessite une période de 10 jours dans notre étude.

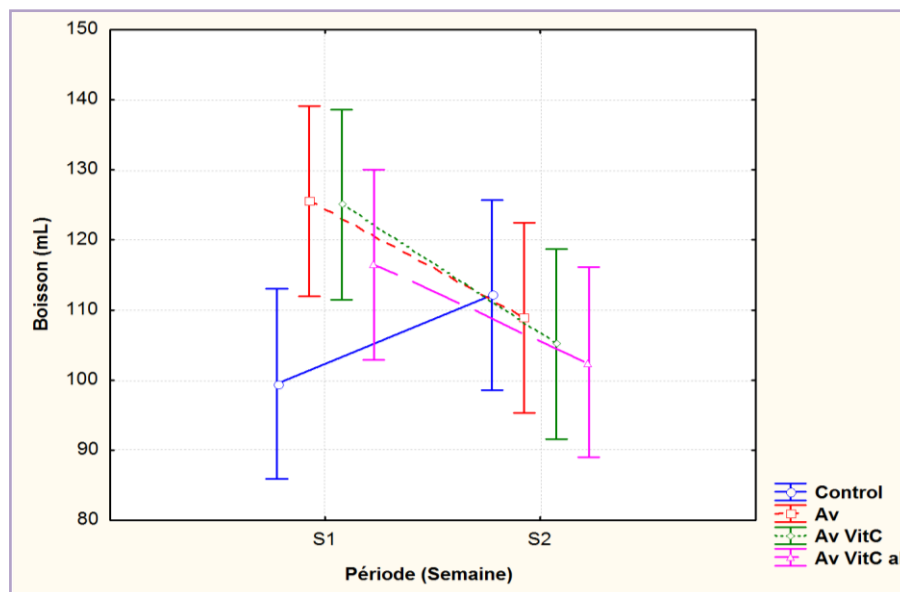


Figure 29 : Effet du traitement sur la consommation de boisson pendant l'acclimatation

❖ Pendant l'expérimentation

D'après la figure (30), on observe que durant l'expérimentation, la consommation de boisson chez lapins traités par (AV) a diminué par rapport au lot témoin, elle est d'ordre de 7%. Alors que l'administration de la vitamine C permet de corriger la consommation de boisson, elle est d'ordre de 40,6% pour les traités par (AV+VitC) et de 65% pour (AV+VitC al).

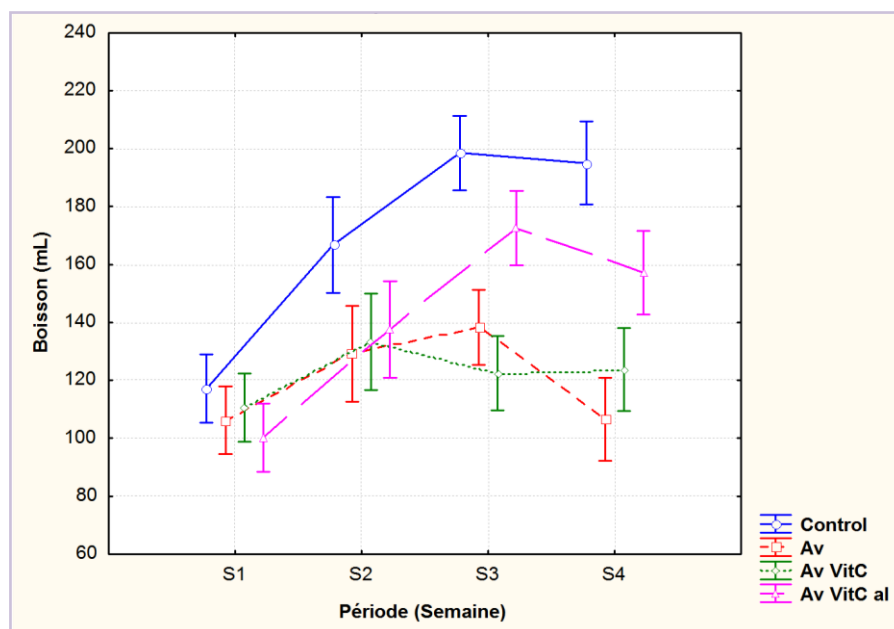


Figure 30: Effet du traitement sur la consommation de boisson pendant l'expérimentation

III.1.4 Effet du traitement sur le bilan rénal

Les résultats du dosage des paramètres biochimiques (bilan rénal) montrent que le traitement par l'AVIMEC[®] affecte certains paramètres, alors que la co-administration de la vitamine C par gavage ou dans l'aliment supplémenté montre une nette amélioration.

III.1.4.1 Effet du traitement sur l'urée

Les résultats du dosage de l'urée représentés dans la **figure 31**, montrent une augmentation significative ($p < 0,05$) du taux de l'urée chez les lapins traités par l'AVIMEC[®] par rapport aux lapins témoins à J14 et à J21 de 18 % et 25% respectivement.

Cette augmentation de l'urée (mg/L) est plus importante après 21 jours de traitement et atteint $0,35 \pm 0,02$ selon le **tableau 3**. Ces valeurs dépassent légèrement les normes chez le lapin [0,15-0,30 mg/L], rapportés par **Boussarie (2003)**.

Cependant les valeurs observés chez les lapins traités par la vitamine C par gavage sont plus proche des valeurs observés chez le témoin de l'ordre de 11% et 7% respectivement à J14 et aJ21 en comparaison à celles du lot traité et co-administré par la vitamine C dans l'aliment supplémenté qui montre une légère augmentation de 7% à J14 et 11% à J21 respectivement.

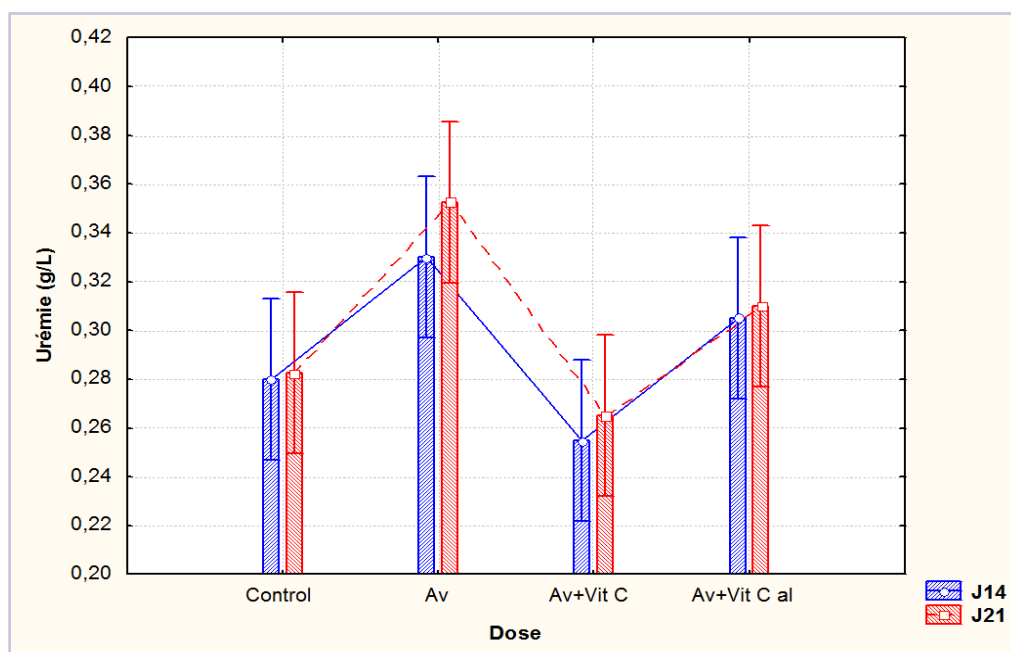


Figure 31 : Effet du traitement sur l'urémie chez les lapins (**J14** : 1^{er} prélèvement après 14 jours de traitement ; **J21** : 2^{ème} prélèvement après 21 jours de traitement)

Tableau 3 : Taux d'urée plasmatique (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	Av	Av +Vit C	Av +VitC al
J 14 (mg/L)	0,28 \pm 0,00	0,33 \pm 0,00	0,25 \pm 0,01	0,30 \pm 0,01
J 21 (mg/L)	0,28 \pm 0,01	0,35 \pm 0,02	0,26 \pm 0,00	0,31 \pm 0,01

III.1.4.2 Effet du traitement sur la créatinine

La figure (32) résume les résultats des valeurs de la créatinémie chez les lapins témoins et les lapins traités par l'AVIMEC[®] et co-administrés par la vitamine C durant deux périodes de traitement (J14 et J21).

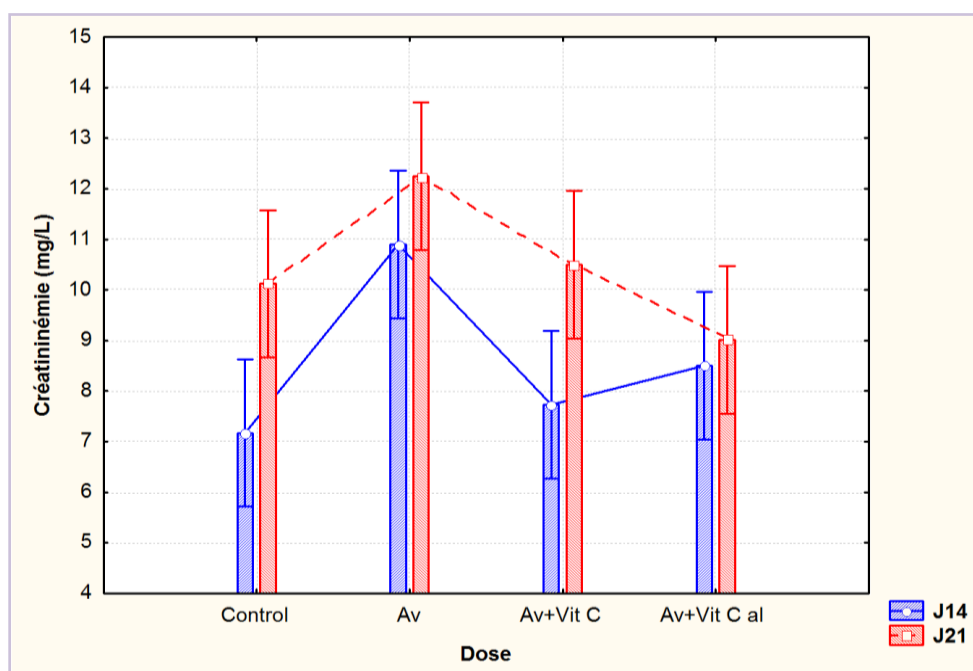


Figure 32 : Effet du traitement sur la créatinémie chez les lapins

On constate une perturbation du taux de la créatinine des lapins exposés au traitement par rapport au témoin. Une augmentation de la créatinine de 52% (J14) et 21% (J21) est observée chez les traités par l'AV comparativement aux témoins respectivement ($7,17 \pm 0,00$ en J14 et $10,12 \pm 1,48$ en J21) pour les témoins et ($10,90 \pm 0,00$ en J14; $12,25 \pm 0,75$ en J21) pour les traités par (AV) selon le **tableau 4**. Ces valeurs répondent aux normes chez le lapin [5-25 mg/L], rapportés par **Boussarie (2003)**.

Cependant les animaux co-administrés par la vitamine C montrent une baisse significative de la créatinine par rapport aux traités par (AV) durant les deux prélèvements. Ils atteignent des valeurs proches au témoin noté dans le troisième lot (AV+VitC) de 7,9% et 3,75% et pour (AV+VitC al) est de 18,5% et 11% respectivement en J14, J21.

Tableau 4 : Taux de créatinine plasmatique (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	Av	Av + VitC	Av + VitC al
J 14 (mg/L)	$7,17 \pm 0,00$	$10,90 \pm 0,00$	$7,73 \pm 0,18$	$8,50 \pm 0,28$
J 21 (mg/L)	$10,12 \pm 1,48$	$12,25 \pm 0,75$	$10,50 \pm 0,95$	$9,01 \pm 0,44$

III.1.4.3 Effet du traitement sur l'acide urique

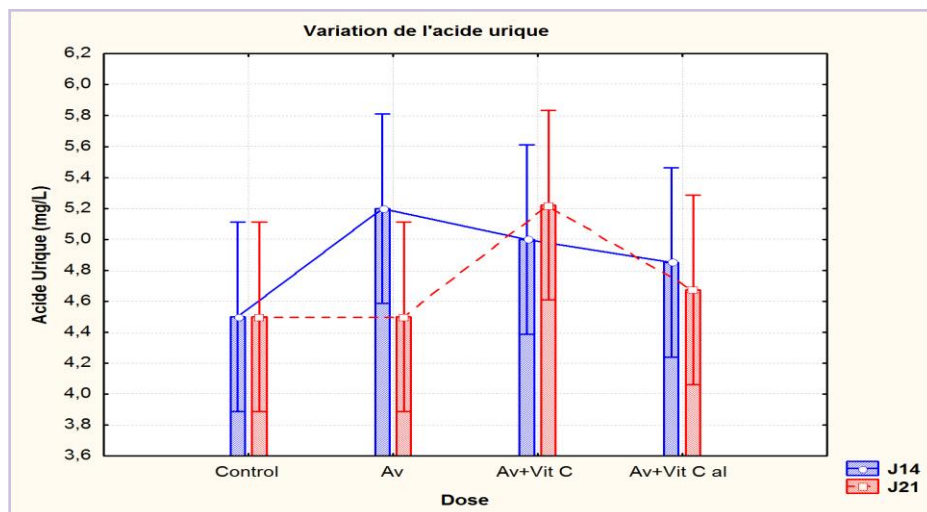


Figure 33 : Effet du traitement sur le taux de l'acide urique plasmatique chez le lapin

Selon la figure(33), on observe une légère augmentation de la teneur en acide urique chez les traités par (AV) en comparaison aux témoins à J14, elle est d'ordre de 15,5%. Cependant les animaux co-administrés par la vitamine C montrent une légère diminution de 11,1% pour (AV+VitC) et de 7,8% (Av+VitC al) par rapport aux traités par (AV).

Durant la période J21, le taux d'acide urique pour les témoins avait la même valeur que le traité par (AV) de $4,50 \pm 0,00$ selon le **tableau 5**. Cependant par la vitamine C, elle montre une augmentation de 16% (AV+VitC) et une légère augmentation de 3,8% pour (AV+VitC al).

Tableau 5 : Taux d'acide urique plasmatique (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	Av	Av + VitC	Av + VitC al
J 14 (mg/L)	$4,50 \pm 0,00$	$5,20 \pm 0,00$	$5,00 \pm 0,33$	$4,85 \pm 0,20$
J 21 (mg/L)	$4,50 \pm 0,00$	$4,50 \pm 0,00$	$5,22 \pm 0,72$	$4,67 \pm 0,17$

III.1.5 Effet du traitement sur le poids des reins droit et gauche

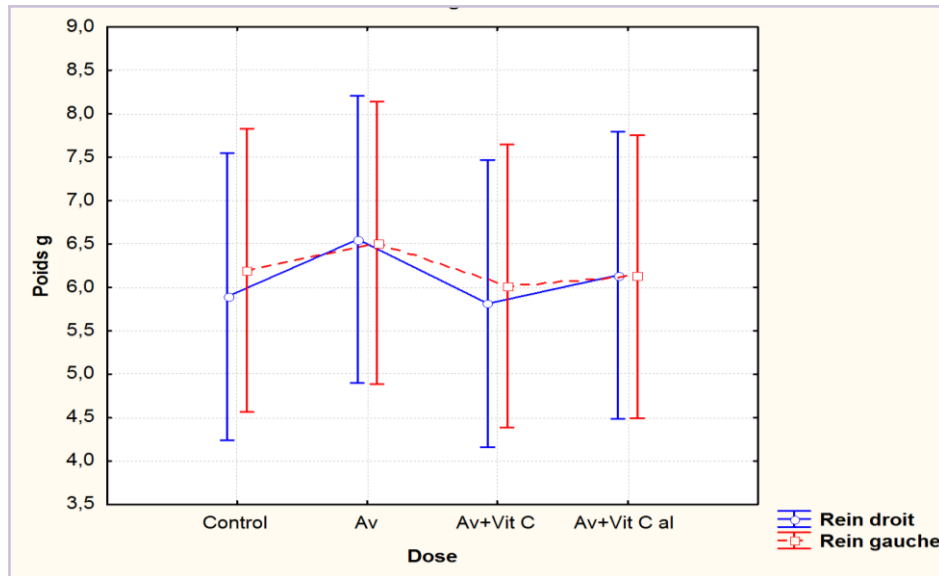


Figure 34: Effet du traitement sur le poids des reins (droit et gauche)

Selon la **figure 34** et le **tableau 6**, le poids moyen des deux reins droit et gauche des lapins traités par l'AVIMEC[®] montre une légère augmentation non significative de $6,55 \pm 1,1$; $6,51 \pm 1,2$ respectivement pour le rein droit et gauche par rapport aux lapins témoins (control) de l'ordre de $5,89 \pm 0,6$ (rein droit), $6,19 \pm 0,4$ (rein gauche).

Cependant, la co-administration de la vitamine C a montré une légère diminution par rapport aux traités par AV de $(5,81 \pm 0,5 ; 6,01 \pm 0,4)$ pour AV+VitC et de $6,13 \pm 0,5$; $6,12 \pm 0,4$ pour AV+VitC al, respectivement (rein droit ; rein gauche).

Nos résultats ne montrent pas de différence entre le poids absolu du rein droit et gauche chez les lapins des quatre lots.

Tableau 6 : Effet du traitement sur le poids des reins (\pm SD) chez le lapin mâle

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 3
Traitement	Control	Av	Av+ Vit C	Av+Vit C al
Poids du rein droit	$5,89 \pm 0,6$ g	$6,55 \pm 1,1$ g	$5,81 \pm 0,5$ g	$6,13 \pm 0,5$ g
Poids du rein gauche	$6,19 \pm 0,4$ g	$6,51 \pm 1,2$ g	$6,01 \pm 0,4$ g	$6,12 \pm 0,4$ g

III.1.6 Effet du traitement sur l'histologie rénale

III.1.6.1 Observation macroscopique

L'examen macroscopique des reins des lapins traités par l'AVIMEC[®] révèle certaines lésions en comparaison à ceux des reins des lapins des lots témoins et co-administrés par la VitC. En revanche, certaines anomalies sont observées au niveau de la partie extérieure (cortex rénal), il s'agit essentiellement de nodules (kystes), tâches noires, et la couleur des reins traités est pâle (**figure 35**).

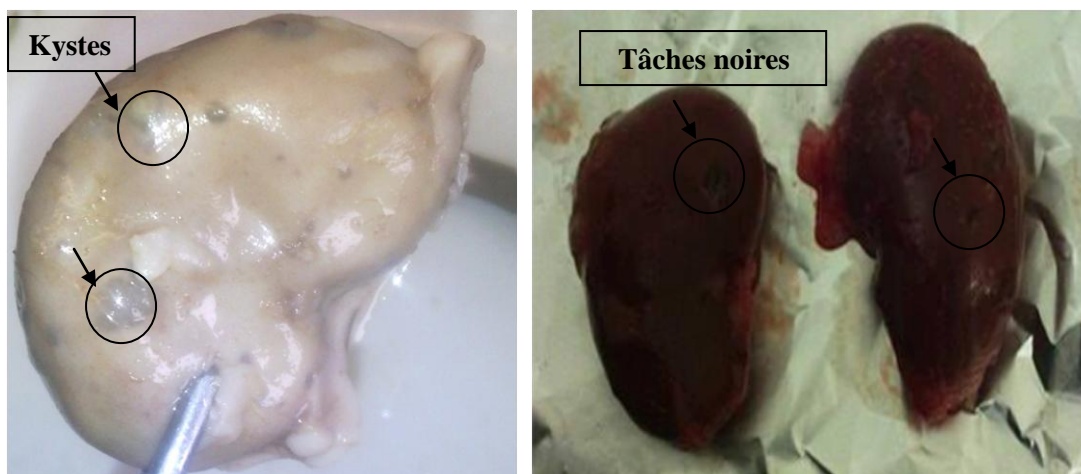


Figure 35 : Aspect macroscopique des reins traités par AVIMEC[®] (photo originale)

III.1.6.2 Observation microscopique

- **Observation histologique du parenchyme rénal des lapins témoins**

L'architecture du cortex rénal du lapin témoin montre au faible grossissement (**planche I, A**) des corpuscules rénaux ou glomérules (**G**) qui tendent à se disposer en rangées parallèles perpendiculairement à la capsule.

Un grossissement plus important (**planche I, B**) révèle la structure du glomérule et indique que la majeure partie du tissu qui entoure les glomérules dans le cortex rénal est constituée de tubes contournés proximaux (**TCP**) et tubes contournés distaux (**TCD**).

- **Observation histologique du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC[®]**

L'architecture du cortex rénal du lapin traité pendant 21 jours par l'AVIMEC[®] en comparaison avec le rein témoin montre au faible grossissement (**planche II, A et III, A**) une altération structurale du parenchyme rénal caractérisée par :

- Des glomérules avec peloton capillaire en réabsorption
- Un aplatissement de l'épithélium des tubes contournés proximaux et distaux
- Une dilatation de la lumière tubulaire
- Congestion vasculaire
- Elargissement de la chambre glomérulaire

On observe au fort grossissement (**planche II, B, III, B**) (Gr x 40) des foyers de nécrose, une infiltration des cellules inflammatoires, et une glomérulonéphrite.

- **Observation histologique du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC[®] et co-administrés par la vitamine C par gavage ou dans l'aliment supplémenté**

Selon les planches (**IV et V**), on remarque que les lapins traités par l'AVIMEC[®] et co-administrés par la vitamine C présentent un parenchyme rénal semblable à celui du groupe témoin, on constate que la vitamine C diminue les effets causés par ce dernier.

Au faible grossissement (**A**) et au fort grossissement (**B**), on observe des tubules moins dilatés, la chambre glomérulaire se rétrécit, ainsi que le parenchyme rénal ne présente pas des anomalies histologiques que celles observées chez les traités. Cela explique l'effet amélioratif et protecteur de la vitamine C dans la régression des lésions.

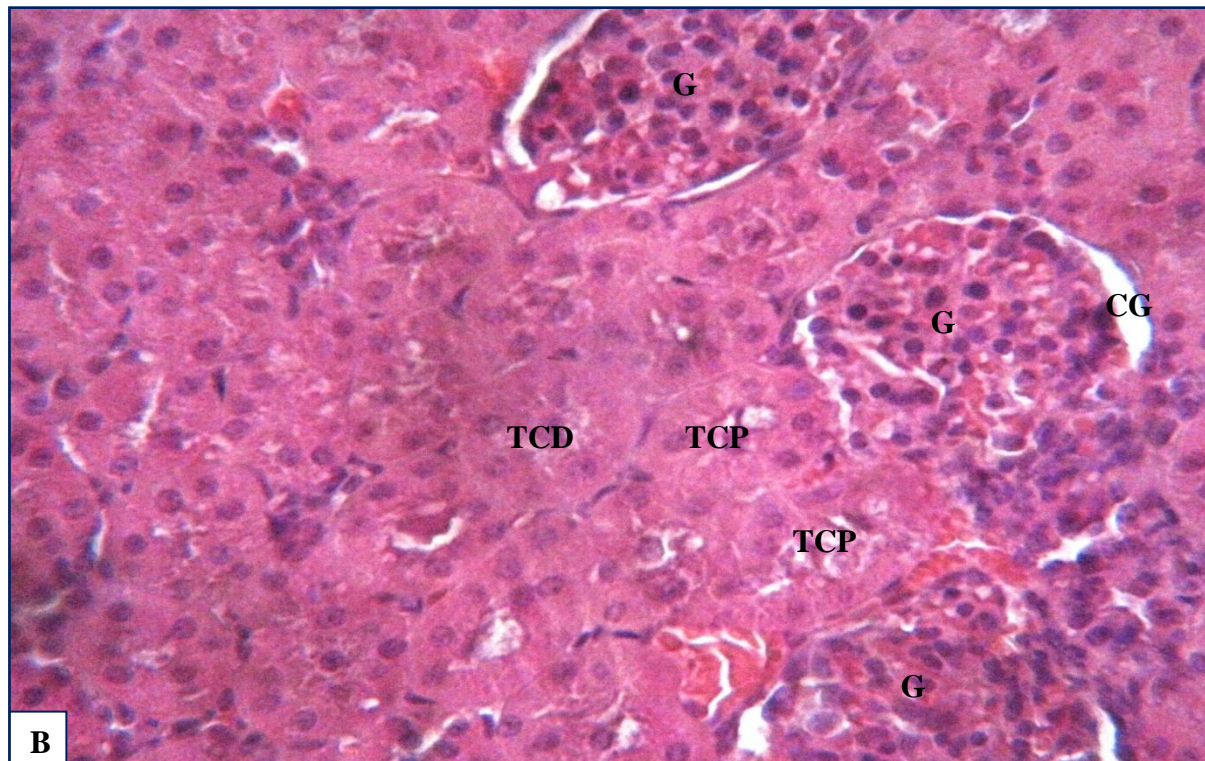
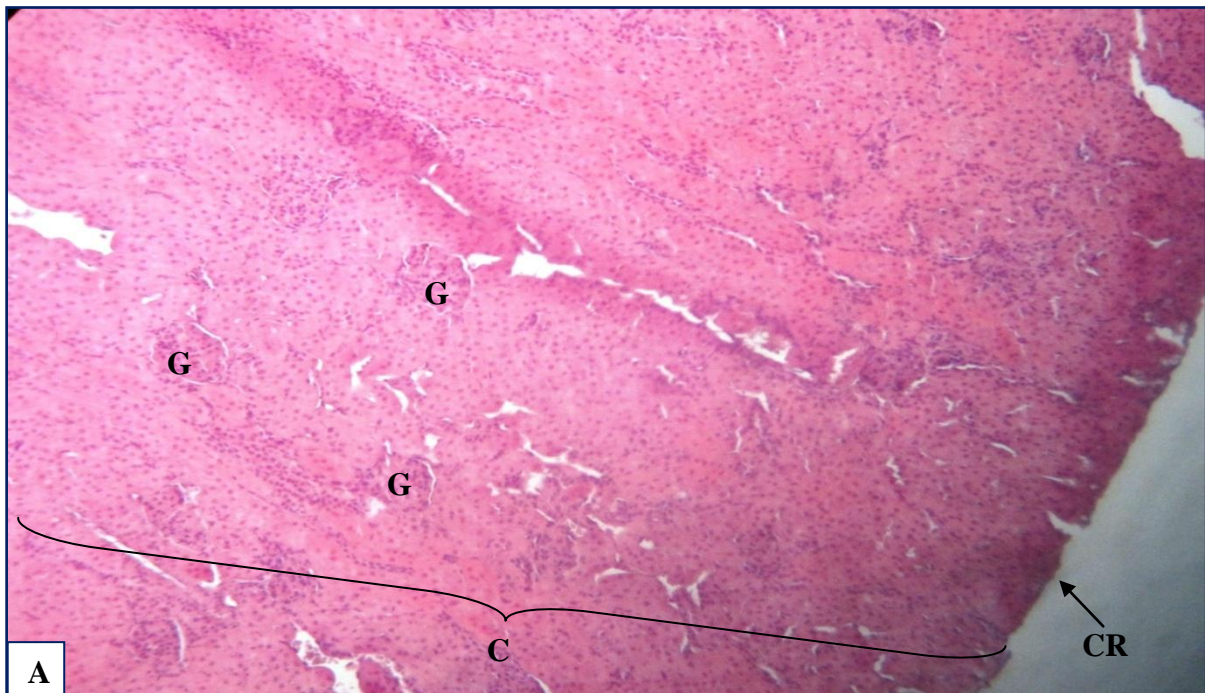


Planche I : Histologie du parenchyme rénal des lapins témoins coloration HE

A : Gr X10

B : Gr X 40

C : cortex rénal ; **G :** glomérule ; **CR :** capsule rénale ; **TCP :** tube contourné proximal ;

TCD : tube contourné distal ; **CG :** chambre glomérulaire

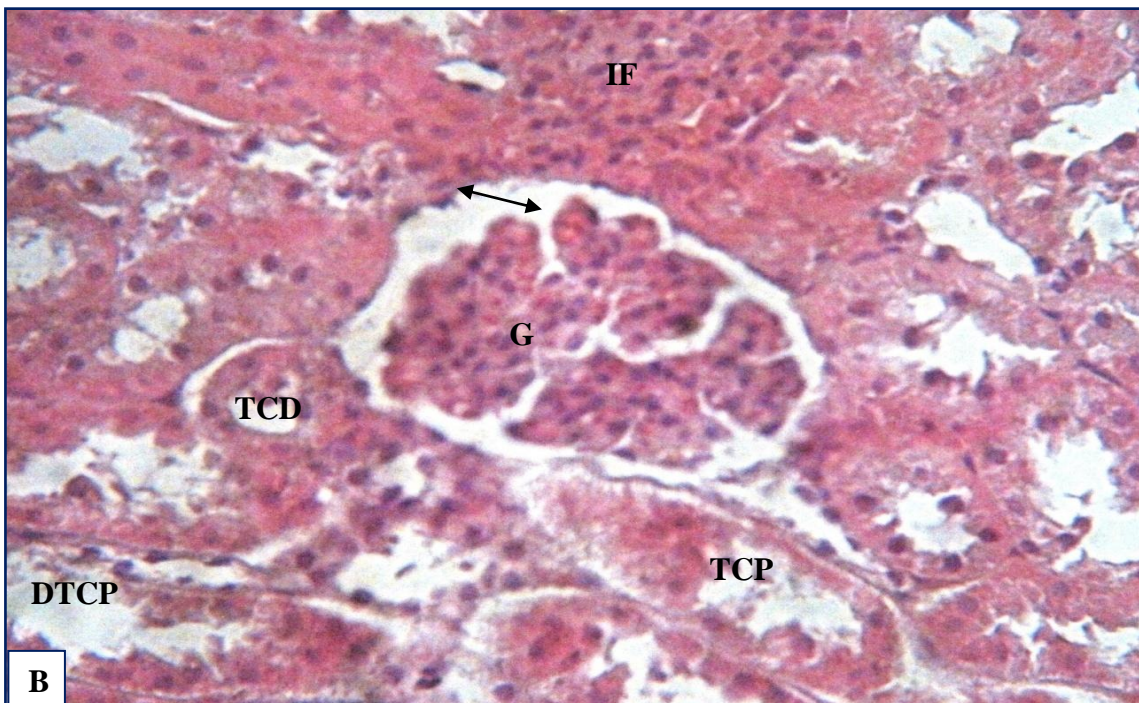
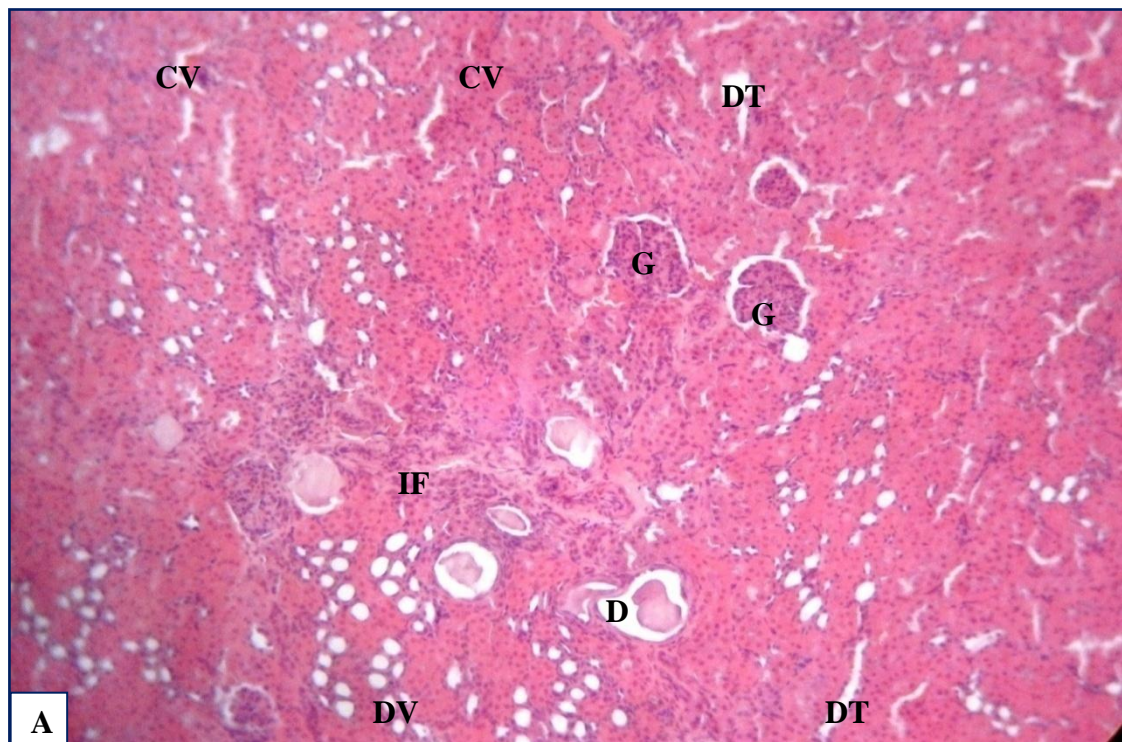


Planche II : Histologie du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC[®] coloration HE

A : Gr X10

B : Gr X 40

G: glomérule ; **DT** : dilatation TCP/TCD **DV** : dilatation des vaisseaux sanguins ;

CV : congestion vasculaire ; **IF** : infiltrat inflammatoire

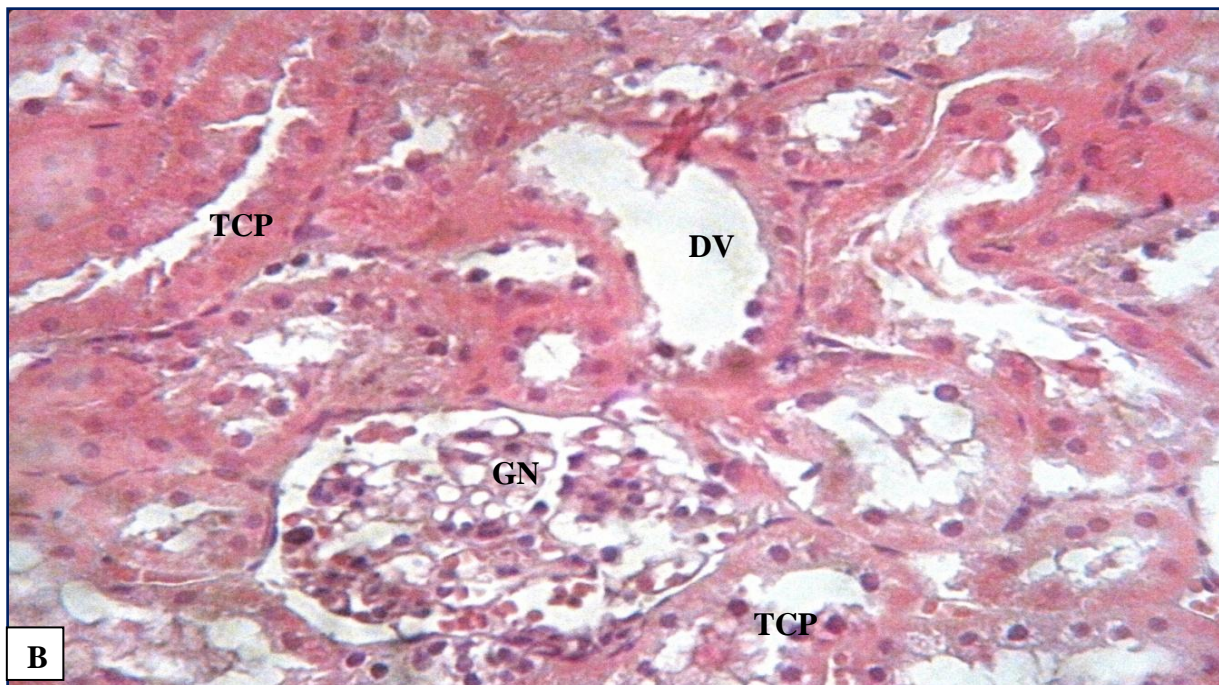
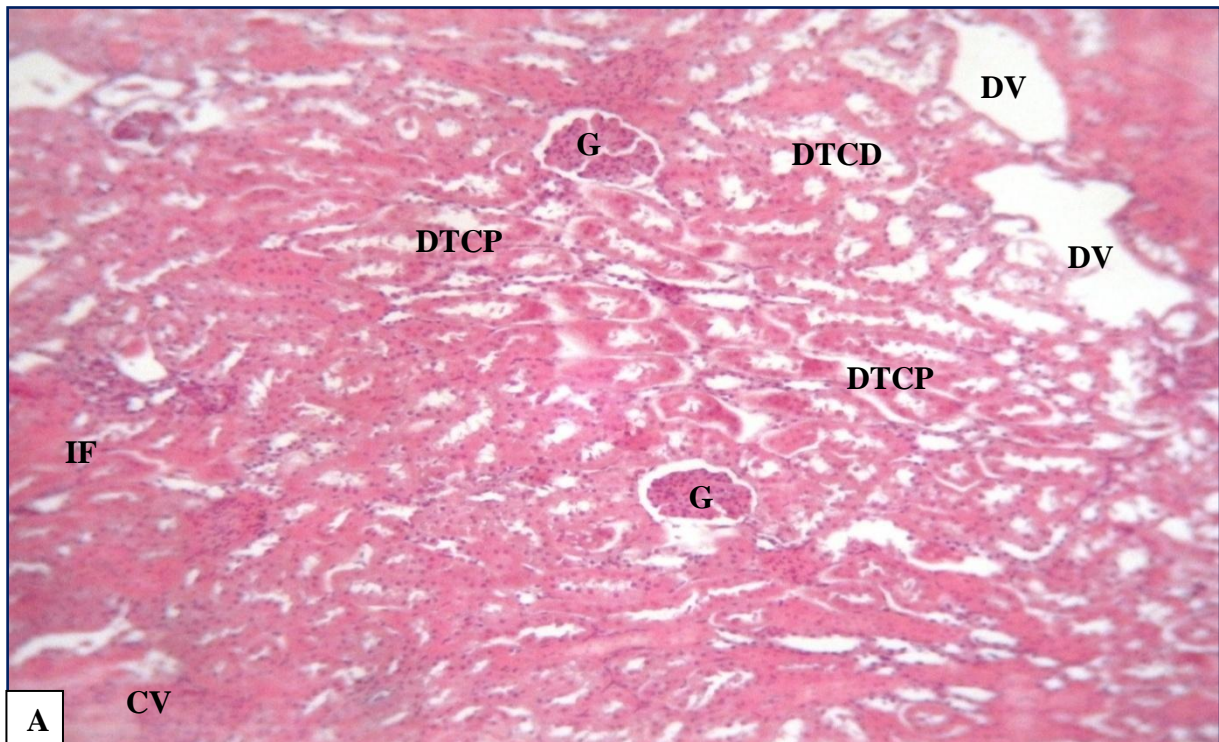


Planche III : Histologie du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC[®] coloration HE

A : Gr X10

B : Gr X 40

G: glomérule ; **DTCP** : dilatation des TCP ; **DV** : vaisseau sanguin dilaté ; **CV** : congestion vasculaire ; **IF** : infiltrat inflammatoire ; **GN** : glomérulonéphrite

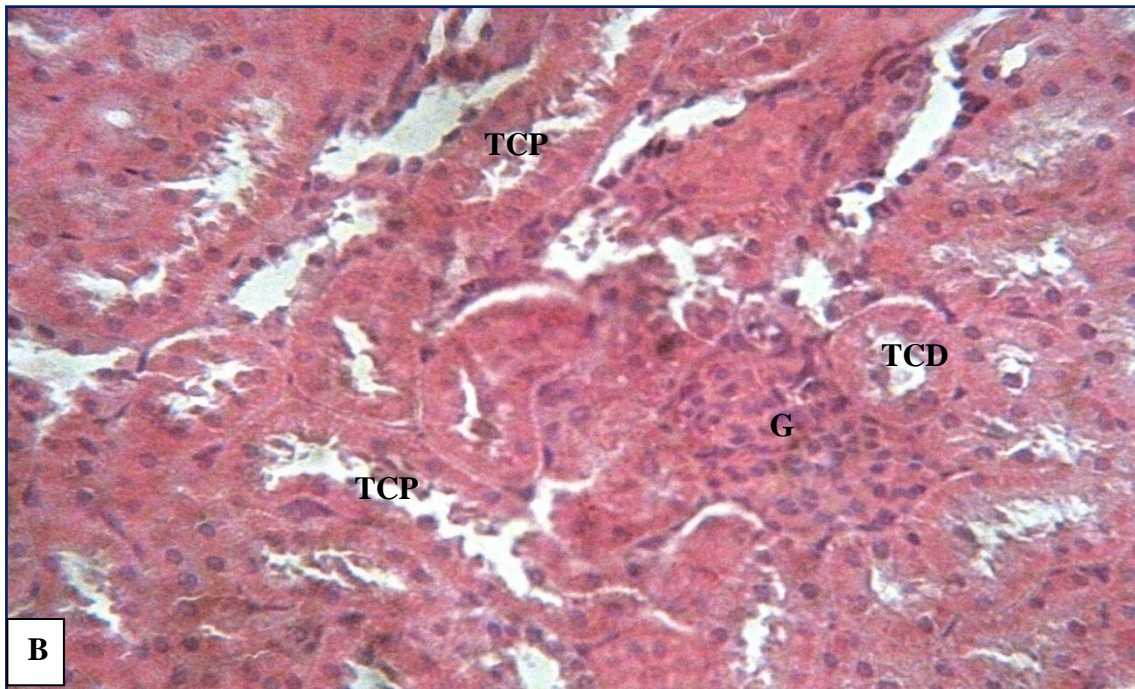
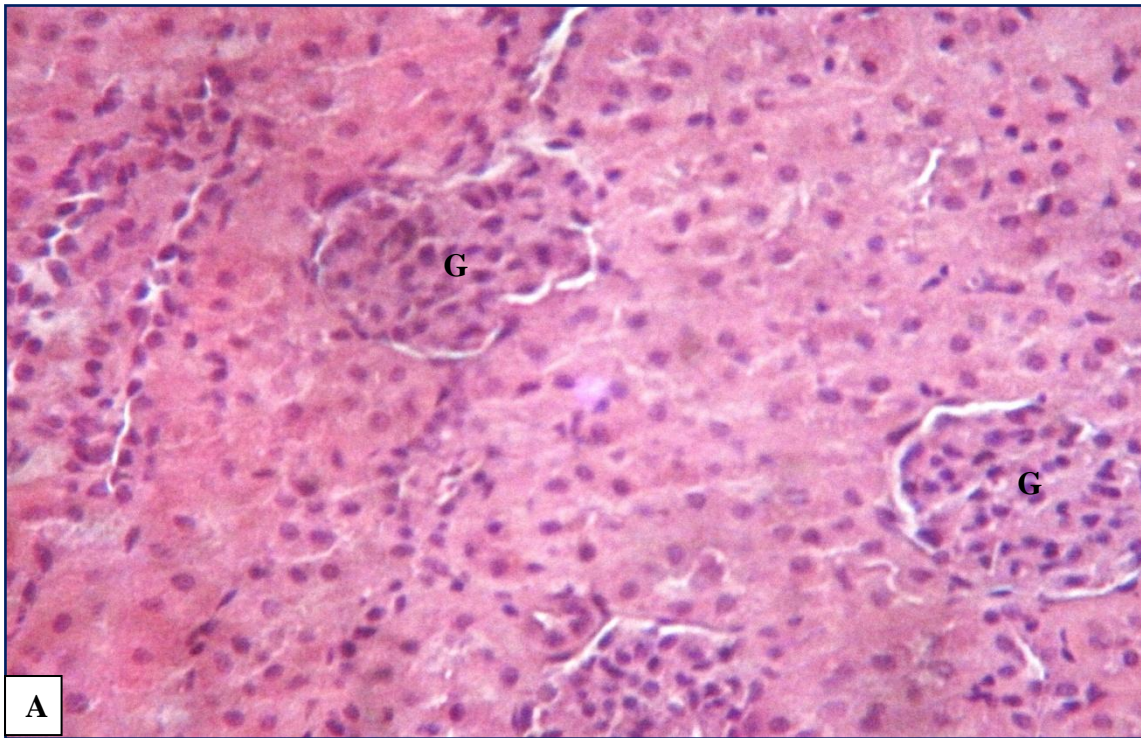


Planche IV : Histologie du parenchyme rénale des lapins traités par AVIMEC®

+ la vitamine C par gavage coloration HE **A** : Gr X10 **B** : Gr X 40

G: glomérule ; **TCP** : tube contourné proximal ; **TCD** : tube contourné distal

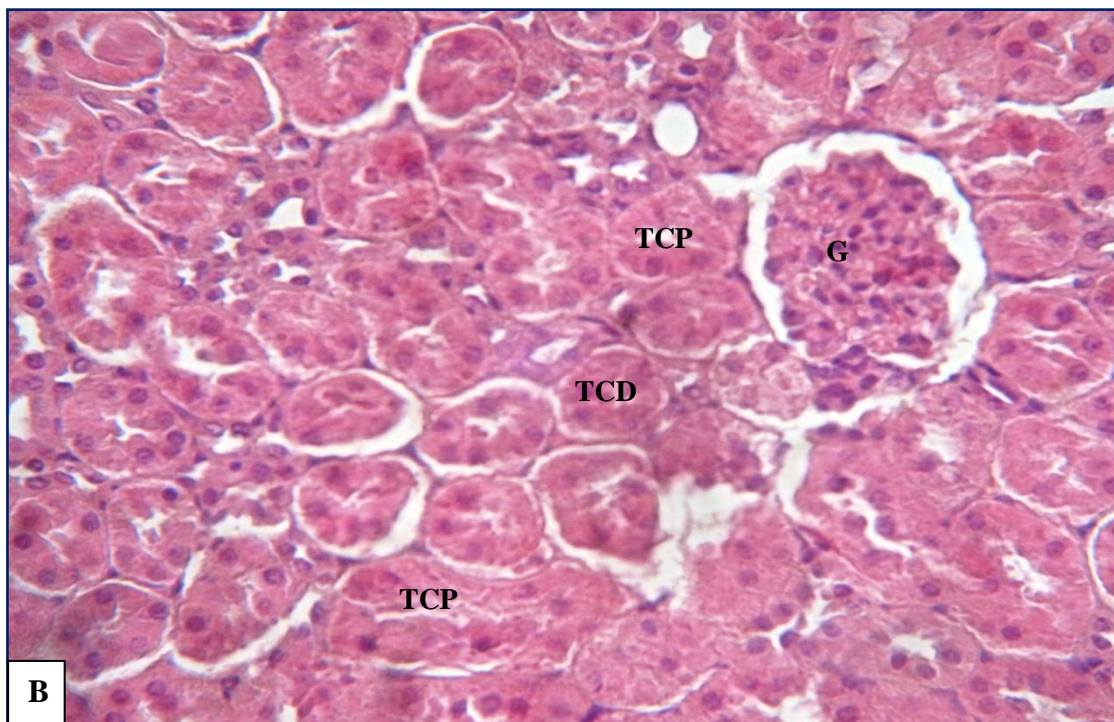
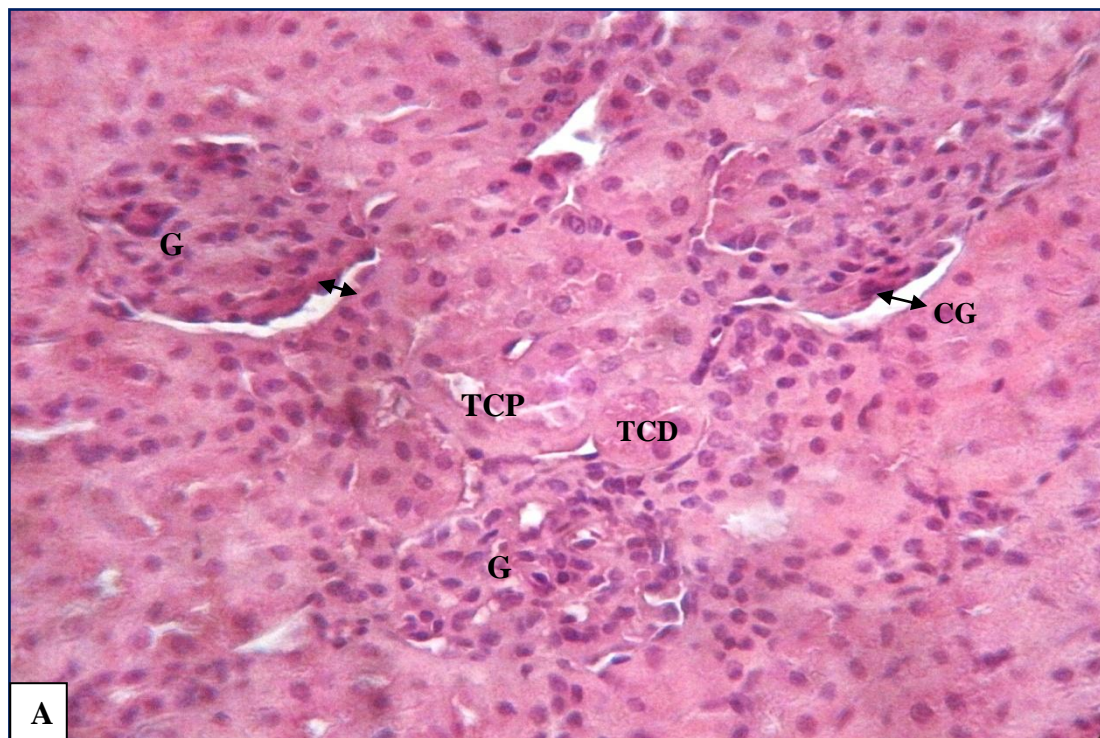


Planche V : Histologie du parenchyme rénal des lapins traités par AVIMEC[®] + Vitamine C
(Aliment supplémenté) coloration HE A : Gr X10 B : Gr X 40

G: glomérule ; **TCP** : tube contourné proximal ; **TCD** : tube contourné distal **CG** : chambre glomérulaire (réduite)

III.2 Discussion

Notre étude consiste à démontrer l'effet amélioratif et protecteur de la vitamine C sur la néphrotoxicité suite à l'administration d'un médicament antiparasitaire AVIMEC[®] pendant 21 jours (10 mg/kg/ p.c) chez le lapin mâle. Dans ce cadre, le comportement des animaux, la consommation d'aliment et de boisson, ainsi que l'évolution pondérale, le bilan rénal, le poids du rein et son histologie ont été évalués.

AVIMEC[®] est un médicament parasiticide, dont la matière active est l'ivermectine dérivé d'avermectines. Cette molécule est très affine pour les canaux chlorures glutamate-dépendants mais aussi les canaux liés aux récepteurs GABA, surtout présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Sa fixation engendre une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures. La cellule s'en trouve hyperpolarisée, Il s'ensuit une paralysie qui entraîne la mort du parasite (**Bruyère et al., 2013**).

Les résultats obtenus ont pu mettre en évidence les effets toxiques de l'AVIMEC[®] sur le changement du comportement des animaux, une diminution de la consommation d'aliment et de boisson, une diminution du poids corporel, une augmentation des teneurs plasmatiques du bilan rénal, une diminution légère du poids absolu du rein ainsi que des lésions du parenchyme rénal ,comparativement au témoin et ceux co-administrés par la vitamine C ou l'effet était amélioratif.

Selon **Bohand et al (2004)** La tolérance clinique et biologique du traitement par l'ivermectine est généralement bonne et les effets indésirables potentiellement nombreux, restent cependant rares bénins et transitoires : troubles gastro-intestinaux, troubles neurologiques, perturbations biologiques. Dans nos conditions expérimentales, quelques changements de comportements ont été signalés chez les lapins traités par l'AVIMEC[®] à savoir : tremblement et agitaion, chute de poils, baisse d'activité des animaux et la diarrhée.Nos résultats concordent avec ceux rapportés par (**Ismail et al., 2013**) et (**Elzoghby et al., 2015**) qui ont observés des signes de toxicité suite à un traitement par l'ivermectine.

Des doses élevées de l'ivermectine peuvent produire diverses anomalies dans le système nerveux central chez les animaux. Les effets indésirable de l'ivermectine dépendent de la

dose et la durée d'administration, un surdosage de l'ivermectine peut produire variables effets secondaires allant de légères à extrêmement sévères (**Elzoghby et al., 2015**).

Nos résultats montrent des tremblements et agitation des animaux probablement dues à la neurotoxicité du produit. Selon **Canga et al (2009)**, Les effets secondaires remarqués chez les chiens colleys traités par l'ivermectine ont été liés à l'absence ou une déficience fonctionnelle de la P-glycoprotéine-P, qui fonctionne comme une pompe d'efflux transmembranaire et joue un rôle essentiel dans la limitation de l'absorption du médicament par le cerveau, protégeant ainsi contre la neurotoxicité par l'ivermectine.

Selon **Gibe (2006)**, une toxicité peut se manifester lors d'un un surdosage de l'ivermectine et les symptômes rencontrés seront de type nerveux avec des signes d'atteintes centrales, en liaison avec une action sur les récepteurs au GABA. Nos résultats sont similaires et le changement du comportement est lié à la toxicité de l'ivermectine au niveau du SNC.

La diarrhée observée durant l'expérimentation est probablement due soit à des troubles digestifs car l'analyse biochimique de l'aliment durant notre expérience montre que les lapins sont nourris de granulés à volonté, très concentrés et pauvres en fibres (**Drissi et Dekali, 2016**).

Il est plus probable que ces lapins présentent de la diarrhée ou des selles molles de manière chronique parce que leur régime est pauvre en fibres ce qui réduit le péristaltisme et ralentit la durée du transit intestinal et laisse plus de temps aux bactéries pathogènes pour proliférer.

De plus, les macrolides sont des molécules à propriétés antibiotiques, les perturbations de la flore gastro-intestinale suite à un traitement par un antibiotique modifie cette flore dans le sens d'une destruction des germes Gram + aérobies ou d'une augmentation sélective des germes Gram – anaérobie (**Combaret, 2004**) ce qui permet aussi d'interpréter l'apparition de la diarrhée.

Une période d'acclimatation est indispensable et obligatoire avant chaque étude, cela est clairement observé durant notre expérimentation. Les courbes de la consommation d'aliment et de boisson durant l'acclimatation étaient perturbées, alors qu'après 7 à 10 jours les lapins commençaient à s'adapter à l'environnement et les conditions de l'animalerie. Selon le rapport de l'**OCDE (2007)**, il est recommandé d'intercaler une période d'acclimatation appropriée avant le début de l'administration des doses du xénobiotique à tester.

Nos résultats montrent que le traitement par l'ivermectine a un effet sur la consommation alimentaire et la boisson comparés aux témoins pendant l'expérimentation. Les lapins présentent une perte d'appétit, une réduction de la consommation alimentaire et de l'apport énergétique quotidien qui se traduit notamment par une perte de poids plus importante.

Le suivi de la variation du poids corporel des animaux au cours de traitement a montré pour les lapins traités par AVIMEC[®] une diminution significative de poids corporel au bout des 3 semaines comparativement aux témoins qui présentent une croissance normale durant la période d'expérimentation et ceux traités par la vitamine C. Des résultats similaires ont été observés chez les animaux exposés à des composés de la famille des avermectines (abamectine, l'émamectine benzoate) (**Khaldoun et al., 2013, khaldoun et al., 2015**). La réduction du poids corporel est probablement due à la diminution de la prise alimentaire suite à l'administration de l'ivermectine chez les lapins traités.

Cette diminution du poids corporel est due, selon le rapport de l'OCDE (2000), à la perte des réserves graisseuses et à une fonte musculaire chez l'animal lors d'une souffrance. La perte de poids est d'autant plus importante que la dose augmente. En général, la chute corporelle est due en premier à une diminution de la masse grasse. Elle représente la conséquence ultime d'un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports qui sont inférieurs aux dépenses énergétiques (**Ritz et al., 2007**).

Nos résultats montrent que les lapins recevant uniquement l'AVIMEC[®] présentent une augmentation des teneurs sériques en urée, créatinine et acide urique, comparés aux témoins et les traités avec la vitamine C qui présentent des valeurs proches aux témoins. Ces résultats sont identiques à ceux de nombreux auteurs (**Eissa et Zidan, 2009 ; Khaldoun et al., 2013 ; Elzoghby et al., 2015**) suite à la toxicité des avermectines (abamectine et ivermectine) chez plusieurs modèles d'animaux .

Les paramètres biochimiques varient lors d'un stress, douleur ou de souffrance. Nos résultats montrent une augmentation qui peut être due à un effet direct de l'ivermectine ou de ses métabolites sur le tissu rénal. L'élévation de la concentration de la créatinine et de l'acide urique chez les animaux traités par l'ivermectine peuvent être attribuée à la réduction de la filtration glomérulaire dans les reins, et probablement du à un dysfonctionnement des tubules rénaux (**Eissa et Zidan, 2009 ; Arise et Malomo, 2009**). En effet, le rein est un organe particulièrement sensible à l'action des toxiques, en raison de son intense activité métabolique

et de ses multiples fonctions, notamment celles d'excrétion et de concentration des xénobiotiques.

L'élévation des paramètres biochimique dans le rein (marqueurs de la fonction rénal) est corrélée avec l'augmentation du catabolisme des protéines, comme la créatinine est le produit de catabolisme protéique. Ceci pourrait être dû soit à une augmentation du catabolisme pour répondre à la demande d'énergie accrue des animaux soumis à un stress ou leur synthèse réduite en raison de fonction tissulaire altérée (**Abd-Elhady et Abou-Elghar, 2013**).

La probable survenue d'un dysfonctionnement rénal, évoqué par l'augmentation de ces paramètres biologiques est confirmée par l'examen histologique des reins, qui montre une altération structurale du parenchyme rénal, à savoir des glomérules avec peloton capillaire en réabsorption, un aplatissement de l'épithélium des tubes contournés proximaux et distaux, une dilatation de la lumière tubulaire, élargissement de la chambre glomérulaire, foyers de nécrose et une infiltration des cellules inflammatoires, ainsi que la congestion vasculaire.

Nos résultats concordent avec ceux trouvés chez des rats Wistar traités par l'abamectine (**Eissa et Zidan, 2009 ; Abd-Elhady et al., 2013**), Des résultats similaires sont rapportés par d'autres études menées sur des rats albinos traités par l'ivermectine par **Arise et Malomo (2009)** et sur Proclaim[®] (Emmamectine benzoate) **Khaldoun et al (2015)** qui ont observé un effet dilatateur au niveau des tubules rénaux et une désorganisation des pelotons capillaires au niveau des glomérules, tubules rénaux endommagés, capsule de Bowman érodés et quelques glomérules vides. Ce qui est en corrélation par rapport à l'augmentation des taux de l'urémie et de créatinémie. De plus l'élargissement de la chambre glomérulaire conduit probablement à un dysfonctionnement rénal pour l'élimination du toxique.

Selon **Arise et al (2012)** la plupart des xénobiotiques dont les antiparasitaires sont notamment des médicaments induisant une réponse inflammatoire. Cela peut expliquer que les altérations observées suite au traitement par l'ivermectine durant notre étude constituent des signes de néphrotoxicité.

Nos résultats montrent que le poids absolu du rein a diminué légèrement chez les traités par AVIMEC[®] comparativement au témoin et les co-administrés par la vitamine C qui présentent une légère augmentation par rapport aux traités. Cela est en accord avec (**Elzoghby et al., 2015**) qui ont observés une diminution dans le poids après administration de l'ivermectine, cela est probablement dû à l'altération du tissu rénal observés dans notre étude.

Au total, l'AVIMEC[®] a un effet remarqué sur l'évolution pondérale, les paramètres biochimiques de la fonction rénale et l'histologie du rein comparativement aux témoins et les lots traités par la vitamine C. Ces derniers n'avaient pas signalés de changements de comportement ou une réduction de poids, et les paramètres étaient avec des valeurs proches aux témoins et présentent moins de lésions que les traités par le médicament.

Dans notre étude, on a constaté que l'administration de la vitamine C par gavage ou en aliment supplémenté a permis de protéger les lapins traités par l'AVIMEC[®] de la perte de poids corporel, encore mieux, elle a même permis d'augmenter d'une manière significative le poids des lapins intoxiqués par l'ivermectine par rapport aux traités uniquement par ce dernier. Cela et même observés pour les valeurs du bilan rénal. Ces résultats montrent l'effet protecteur de la vitamine C co-administré avec l'ivermectine contre les lésions et le retour vers le poids et les taux sériques rénal normal. Nos résultats sont en accord avec ceux d'**Al-Jassim et al (2015)** où la vitamine C montre effet amélioratif aux effets toxiques de l'ivermectine.

D'autres études de **khaldoun et al (2015)** avaient montrés que lorsque la vitamine C est administrée à des doses modérées, celle-ci semble réduire les effets néfastes de l'EMB sur l'histopathologie des testicules de rats Wistar, probablement en réduisant son accumulation dans les testicules. De plus, Plusieurs recherches rapportées ont montré que la vitamine C a des propriétés hépato-protectrices. Ceci est lié à sa propriété antioxydante. La vitamine C a été rapportée pour atténuer des lésions hépatiques induites par certains agents chimiques en particulier chez les animaux. La vitamine C est efficace pour protéger contre la les dommages oxydatifs dans les tissus et supprime également la formation de substances cancérigènes, elle est associée aussi avec une réduction de l'incidence du cancer, la pression sanguine, le métabolisme des médicaments, et la régénération tissulaire (**Walingo, 2005**).

La vitamine C est administrée pendant l'expérimentation par deux modes différents, par voie orale (gavage) et en aliment supplémenté, les résultats dans les deux cas ont montrés l'effet amélioratif et protecteur devant les lésions causées par l'ivermectine. **Selon Lebas (2000)** la fragilité de la molécule rend délicate son incorporation aux aliments granulés. Pour que la vitamine C reste active, son incorporation doit être faite sous forme protégée. Par contre, son introduction dans l'eau de boisson ne pose pas de problème majeur.

Une addition de 1 g de vitamine C à la ration quotidienne (environ 1%), n'entraîne aucun effet positif ou négatif sur les performances de croissance de lapins recevant une alimentation par ailleurs équilibrée. Par contre, en situation de stress, il a été suggéré qu'une addition de vitamine C puisse avoir un effet bénéfique sur la santé des lapins (**Lebas, 2000**).

I.1 Généralités sur la vitamine C

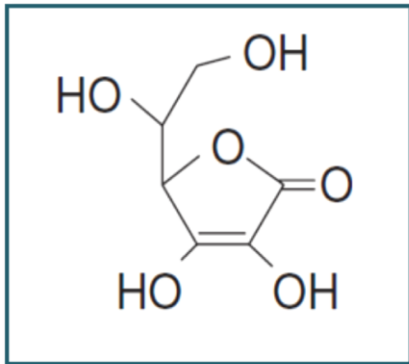
I.1.1 Définition et classification des vitamines

Les vitamines sont des substances organiques que l'organisme est incapable de synthétiser, nécessaire à la croissance et au métabolisme, agissant à faibles doses, dépourvues de valeur énergétique devant être apportées par l'alimentation ((**Brémaud *et al.*, 2012**)).

L'impossibilité de stocker certaines vitamines peut expliquer les carences. On peut classer les vitamines en deux groupes :

- Les vitamines hydrosolubles : solubles dans l'eau, elles ne sont pas stockables par l'organisme. Les apports excédentaires sont éliminés par la voie urinaire. Il s'agit des vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, et C ;
- Les vitamines liposolubles : solubles dans les graisses, elles sont stockables dans l'organisme. Ce sont les vitamines A, D, E, K (**Brémaud *et al.*, 2012**).

I.1.2 Généralités sur la vitamine C



Formule brute : $C_6H_8O_6$

Masse molaire : 176

Synonyme : Acide ascorbique

Figure 1 : Structure chimique de la vitamine C (acide ascorbique) (**Combs, 2008**)

I.1.3 Structure chimique

La vitamine C, ou acide ascorbique, a une structure apparentée à celle des sucres à six atomes de carbone. Elle est constituée d'un cycle lactone portant une fonction ène-diol ($C=C$) et de deux fonction alcool (Figure 1).

Il existe deux formes, lévogyre (L) et dextrogyre (D). Seule la forme lévogyre ou acide L-ascorbique est biologiquement active. L'élément fonctionnel important est la fonction ène-diol qui, par oxydation, donne naissance à l'acide déhydroascorbique. Dans les tissus, on trouve un équilibre réversible entre la forme réduite (acide ascorbique) et la forme oxydée (acide

déhydroascorbique) (Figure2). De plus, ces deux molécules possèdent une activité vitaminique équivalente (Le Grusse, 2003).

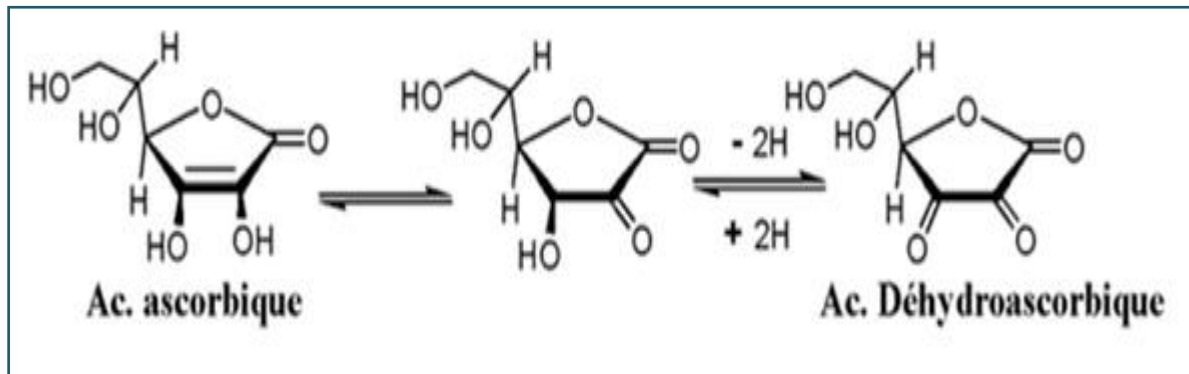


Figure 2 : Formation de l'acide déhydroascorbique (Serge, 2010)

I.1.4 Biosynthèse de l'acide ascorbique

La plupart des animaux supérieurs sont capables de synthétiser la vitamine C à partir du glucose, par la voie métabolique de l'acide glucuronique (Figure 3). La sensibilité du cobaye (et de l'Homme) au scorbut, s'explique par l'absence de la L-gulonolactone oxydase. Cette enzyme hépatique catalyse la conversion du L-gulonolactone –formé à partir du glucose – en L-acide ascorbique (Labarthe, 2012).

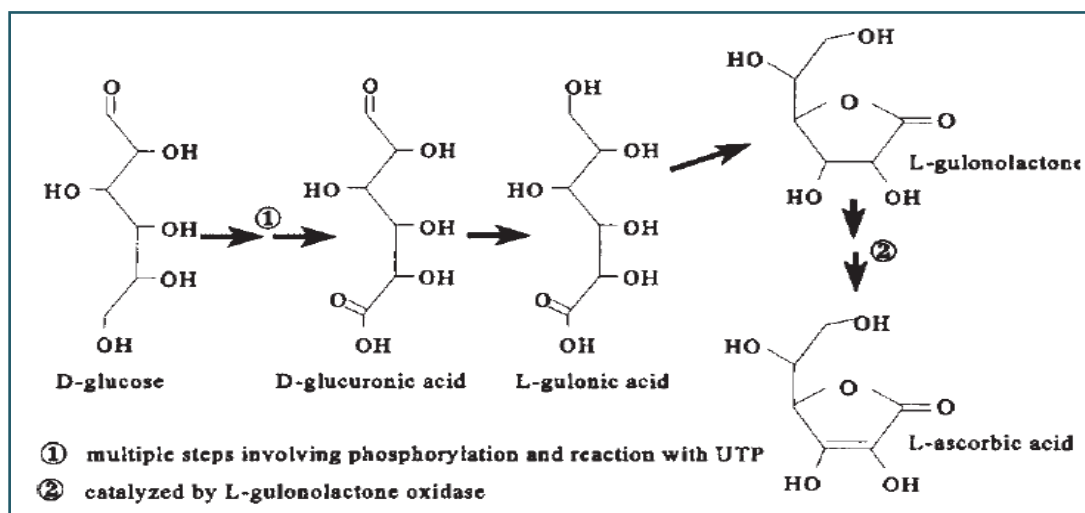


Figure 3 : Biosynthèse de l'acide ascorbique (Combs, 2008)

I.1.5 Propriétés physico-chimiques :

L'acide ascorbique se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche ou très légèrement jaunâtre. Il est facilement soluble dans l'eau (300g/L), peu soluble dans l'alcool et

insoluble dans l'éther ou le chloroforme. L'acide ascorbique est stable à l'état solide, à l'abri de la lumière et de l'humidité (**Le Grusse, 2003**).

La vitamine C est très instable à température élevée. Elle est facilement oxydable ; du fait de son caractère hydrosoluble, elle est entraînée par l'eau (**Guilland et Lequeu, 2009**).

I.1.6 Source de la vitamine C

Les fruits et les légumes sont généralement les meilleures sources de la vitamine C, Les plantes synthétisent l'acide L-ascorbique à partir d'hydrates de carbone. Les agrumes et les autres fruits sont de bonnes sources quotidiennes de vitamine C, car ils sont généralement consommés crus et ne sont pas soumis à la cuisson, procédure qui peut détruire l'acide ascorbique (AA) (**Combs, 2008**).

I.1.7 Fonctions physiologiques :

L'acide ascorbique est impliqué dans plusieurs processus métaboliques de l'organisme : la protection contre les dommages oxydatifs, la synthèse du collagène, le métabolisme de diverses molécules, mais aussi la prévention de certaines maladies.

- **Agent antioxydant**

L'acide ascorbique contenu dans de nombreux agrumes est un antioxydant naturel fréquemment utilisé dans la production alimentaire (E 300-E 302). Malgré les effets bénéfiques sur l'organisme des vitamines C, il existe des limites officielles à leur utilisation dans les produits alimentaires en tant qu'antioxydant (**Brémaud, 2006**).

Du fait de son pouvoir antioxydant, la vitamine C a été considérée comme ayant un effet protecteur vis-à-vis des pathologies dans lesquelles la production exagérée d'espèces radicalaires est impliquée (cancers, maladies cardiovasculaires). (**Guilland, 2013**).

- **Systèmes antioxydants non enzymatiques**

La plupart des mammifères dont le lapin sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier d'environ 100 mg via une alimentation riche en fruits. La vitamine C est, avant tout, un excellent piègeur des EOA ($\text{HO}\cdot$ ou $\text{O}_2\cdot^-$). Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. (**Haleng et al., 2007**).

- **Agent d'oxydoréduction**

La vitamine C n'est pas à proprement parler un coenzyme, mais agit en tant qu'oxydoréducteur par inter-conversion (forme oxydée/ forme réduite). Dans l'organisme la vitamine C existe sous trois degrés d'oxydoréduction (Figure 4) :

- une forme réduite (acide ascorbique),
- une forme monoxydé (acide mono-déshydro-ascorbique),
- une forme oxydée (acide déshydro-ascorbique) (Médart, 2009).

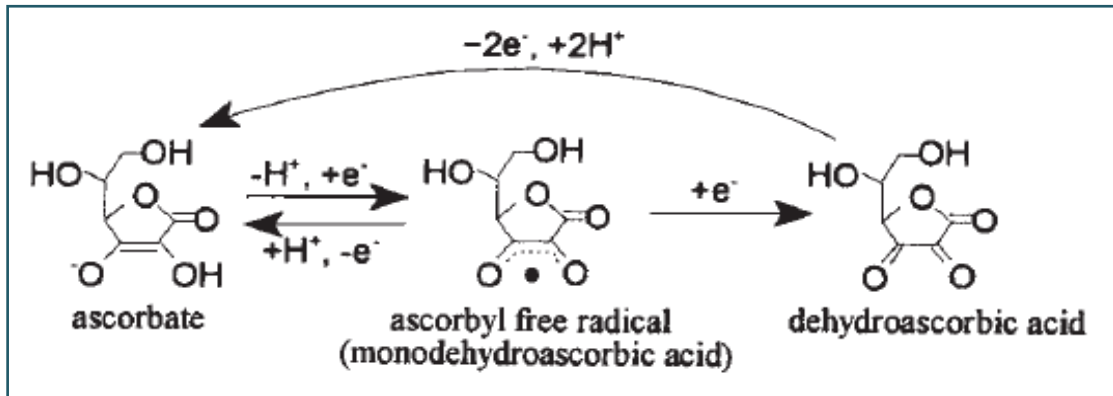


Figure 4 : Réactions d'oxydo-réduction de la vitamine C (Combs, 2008)

- **Agent d'hydroxylation**

La vitamine C, ou acide L-ascorbique, du fait de ses propriétés réductrices, joue un rôle important dans de nombreuses réactions d'hydroxylation telles que la synthèse du collagène, de plusieurs neuromédiateurs, de la carnitine et le catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine (Guilland, 2013).

- **Agent neuroprotecteur**

La vitamine C est largement concentrée dans le cerveau et certaines hypothèses soulignent son rôle dans le maintien des fonctions cognitives, qu'elle soit apportée par alimentation ou sous forme de supplément. Grâce à sa faible toxicité et à son aptitude à pénétrer le système nerveux central après son administration systémique, l'acide ascorbique en tant que neuroprotecteur pourrait avoir des implications thérapeutiques (Bourgeois, 2003).

- **Autres rôles biologiques**

- Elle participe en outre à la transformation du cholestérol en acides biliaires. Elle possède donc de faibles effets hypocholestérolémiants.
- Elle favorise aussi l'absorption digestive du fer par transformation du fer ferrique en fer ferreux.

-La vitamine C stimule les cellules immunitaires. Elles participent également à la synthèse de noradrénaline impliquée dans l'éveil, la concentration, les situations de stress. Elle diminue l'agrégation plaquettaire (Médart, 2009).

-La vitamine C permet le maintien de l'hypersensibilité immédiate et de l'immunité cellulaire. Chez l'animal, une supplémentation en vitamine C provoque une stimulation de l'immunité cellulaire.

-Elle est indispensable à l'évolution de la cellule mésenchymateuse et elle est un transporteur d'hydrogène (Serge, 2010).

I.1.8 Métabolisme de la vitamine C

Les vitamines hydrosolubles dont la vitamine C sont apportées par l'alimentation sous différentes formes. Elles sont absorbées. Passent dans la circulation sanguine pour rejoindre les tissus où elles jouent un rôle, sont éventuellement stockées, puis éliminées (figure 5) (Labarthe, 2012).

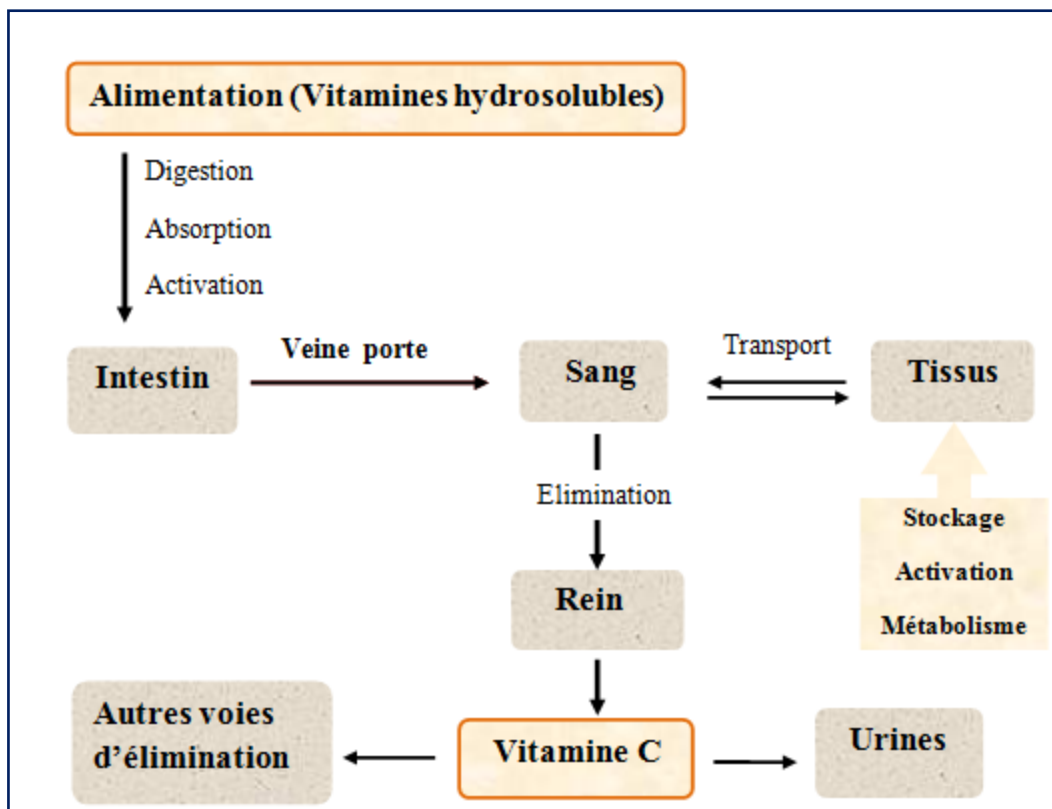


Figure 5 : Etapes du métabolisme des vitamines hydrosolubles (AA) D'après, (Guilland et Lequeu, 2009) avec modifications.

L'acide L-ascorbique est absorbé dans l'iléon proximal par un mécanisme saturable, sodium-dépendant mettant en jeu des transporteurs spécifique, tandis que l'acide déhydroascorbique est absorbé par des transporteurs GLUT non spécifique. Lorsque des doses (>500mg) sont ingérées, l'absorption par diffusion simple prédomine (**Guilland et Lequeu, 2009**).

La vitamine C est ensuite transportée dans le plasma, liée à l'albumine. L'AA est largement distribué dans les tissus même si les quantités stockées sont peu significatives ; les concentrations les plus élevées se rencontrent dans l'hypophyse et les glandes surrénales. Le foie, la rate, le cerveau et le pancréas contiennent également des taux notables.

L'acide ascorbique est principalement excrété dans les urines, mais aussi dans la sueur et les matières fécales (**Labarthe, 2012**).

I.1.9 Carence en vitamine C

Chez les espèces incapables de la synthétiser, la carence en vitamine C est à l'origine du Scorbut. Néanmoins, même chez les espèces capables de la synthétiser, la vitamine C peut être conditionnellement essentielle. Dans les conditions de stress notamment, la synthèse endogène peut s'avérer insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme. C'est par exemple le cas lors de situations pathologiques, d'augmentation du métabolisme, ou de production intensive. Dans de telles conditions, la consommation de vitamine C est augmentée et une supplémentation exogène s'avère bénéfique (**Labarthe, 2012**).

Les carences frustes se manifestent par des troubles divers : asthénie, céphalées, douleurs osseuses, diminution de la résistance aux infections et troubles hémorragiques. Des apports insuffisants en vitamine C perturbent la synthèse des catécholamines.

I.1.10 Toxicité

Comme pour de nombreuses substances, la consommation de quantités élevées de vitamine peut avoir des effets indésirables voire toxiques. Il faut distinguer les risques liés à la consommation des vitamines consommées par voie orale (aliments, compléments alimentaires, produits diététiques) de ceux liés à l'administration de vitamine dans le contexte médical (nutrition artificielle, vitaminothérapie). Il est important de distinguer les risques liés à une consommation aiguë de ceux liés à une consommation chronique (**Guilland et Lequeu, 2009**).

I.2 Généralités sur le rein

I.2.1 Anatomie et vascularisation rénale

Chez les mammifères, le rein a une fonction et une organisation complexe comprenant un réseau vasculaire très développé et un grand nombre d'unités fonctionnelles (Vallone, 2012). Les reins font partie de l'appareil urinaire qui est composé de bassinets, de deux uretères, de la vessie et de l'urètre (Rabiller, 2013).

I.2.2 Morphologie externe du rein

Le rein est un organe aplati, ovoïde dont la face externe est convexe. Les dimensions normales sont 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur environ (Vallone, 2012).

Les deux reins sont placés en position dorsale dans la cavité abdominale de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le rein droit est placé un peu en avant du rein gauche. Chez un animal en bonne santé, chacun des 2 reins est en partie recouvert par des dépôts adipeux. Lorsque cette amas adipeux péri-rénal est retiré avec la fine membrane fibreuse entourant chaque rein, sa couleur apparaît rouge plus ou moins sombre. Les reins ont la forme d'un gros haricot dont la petite courbure porte le hile par lequel passent les vaisseaux sanguins ainsi que l'uretère (Figure 6). Cette dernière conduit l'urine jusqu'à la vessie (Lebas, 2002).

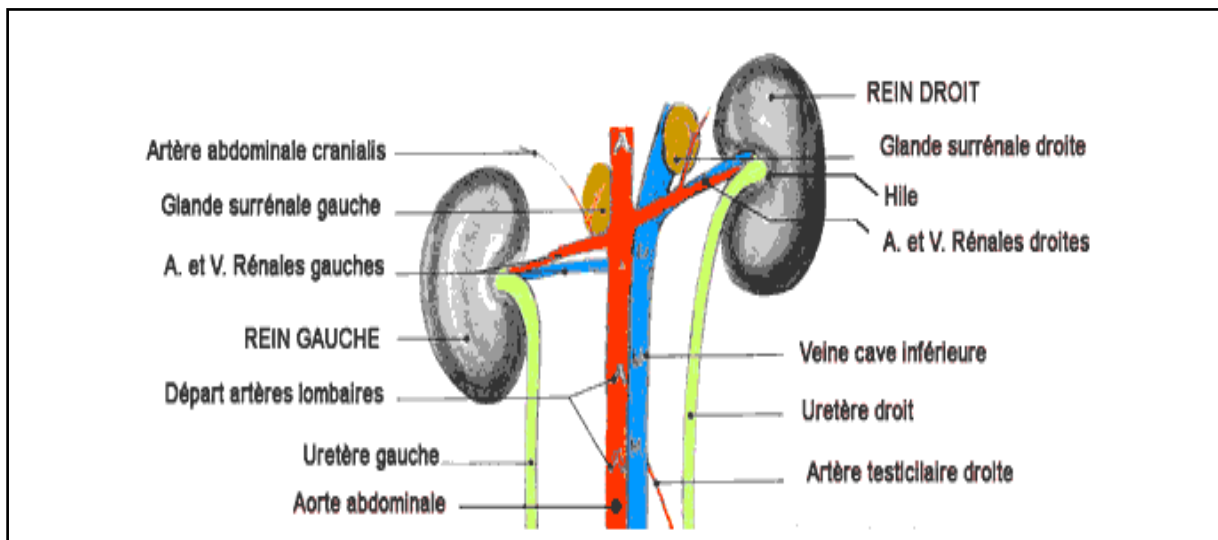


Figure 6: Vue dorsale des deux reins et de leur irrigation principale chez le lapin (Lebas, 2002).

Chaque rein est recouvert d'une capsule rénale de nature fibreuse qui adhère à l'organe par du tissu conjonctif. Le hile rénal représente la jonction du rein, de l'uretère et du bassinet et contient aussi l'artère et les veines rénales. Au niveau du hile, la capsule rénale est solidement fixée au tissu conjonctif des vaisseaux (**Figure 7**) (Rabiller, 2013).

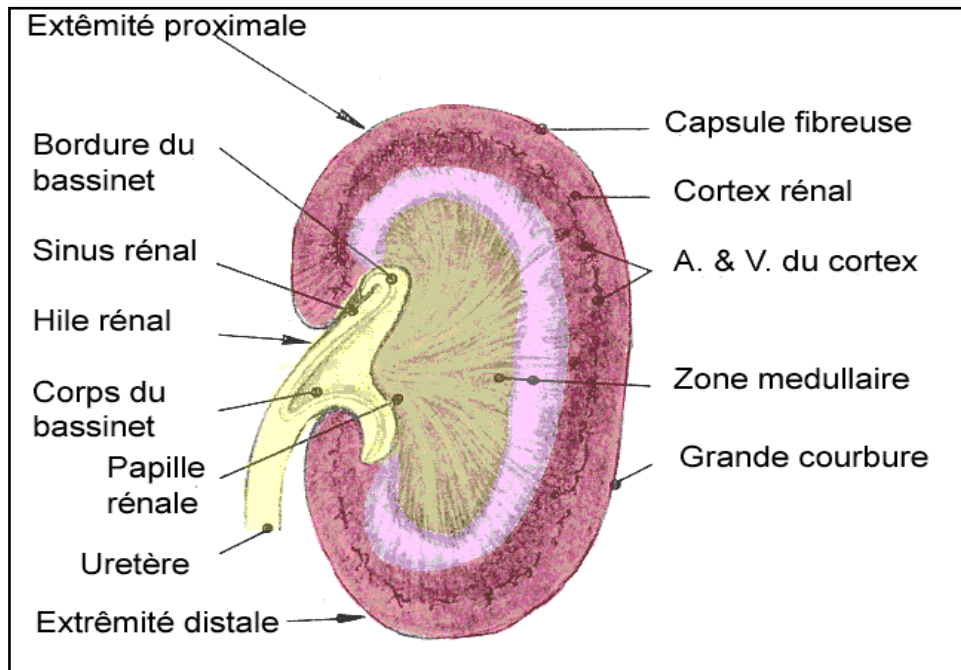


Figure 7 : Coupe horizontale du rein droit chez le lapin (Lebas, 2002)

La section longitudinale d'un rein en commençant le long de la grande courbure, permet de visualiser la zone glomérulaire ou cortex à la périphérie du rein, la zone médullaire plus ou moins striée se terminant par une papille unique. Cette dernière est formée par la partie terminale des tubules microscopiques qui déversent l'urine dans le bassinet. Ce dernier en forme d'entonnoir festonné, se prolonge par l'uretère en direction de la vessie (Lebas, 2002).

I.2.3 Morphologie interne du rein

En pratiquant une coupe transversale du rein, deux éléments apparaissent :

- une cavité, le sinus rénal, dont l'origine est le hile ;
- un tissu, le parenchyme rénal constitué de deux zones distinctes, le cortex rénal en périphérie et la médulla au centre, bordant le sinus rénal (**Figure 8**).

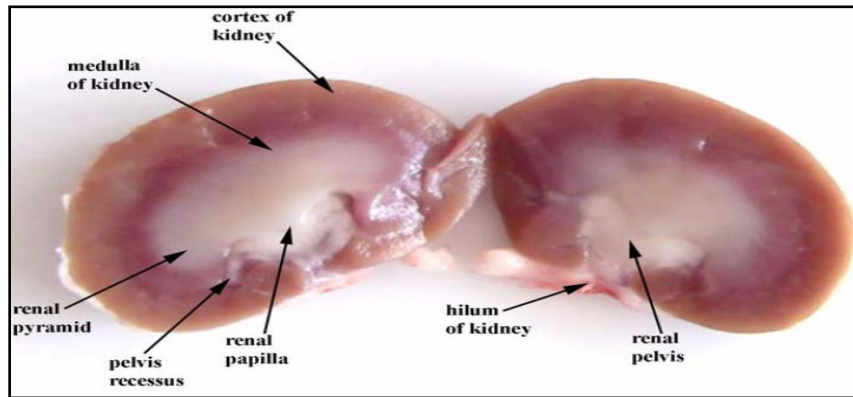


Figure 8: Coupe longitudinale d'un rein chez le lapin (Dimitrov *et al.*, 2012)

Le parenchyme rénal est la partie du rein qui lui permet d'assurer ses fonctions. En effet, ce dernier est formé d'une multitude d'unités anatomiques et fonctionnelles appelées néphrons.

I.2.3.1 Néphron

Il y a dans chacun des reins environ 1 million d'unités fonctionnelles microscopiques, les néphrons qui sont entourés par du tissu conjonctif. Cette unité fonctionnelle est le plus petit constituant d'un organe capable d'accomplir toutes les fonctions de celui-ci.

Chaque néphron a une partie vasculaire et une partie tubulaire qui sont liées par leur structure et leur fonction (Figure 9) (Sherwood, 2006).

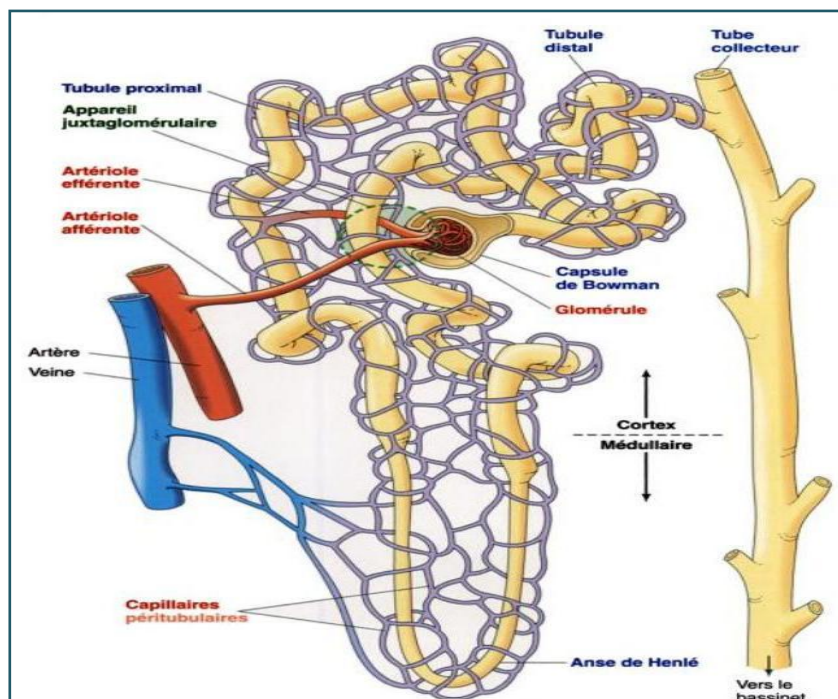


Figure 9 : Anatomie d'un néphron (Sherwood, 2006)

Les néphrons sont constitués de deux parties successives, le glomérule et le tubule rénal.

I.2.3.2 Glomérule

IL est formé par un peloton de capillaires entourés par une capsule conjonctivo-épithéliale appelée capsule de Bowman. L'ensemble des glomérules permet la filtration d'environ 180 litres de plasma par jour. Chaque glomérule se poursuit au pôle urinaire par un tubule rénal (Perucca, 2008).

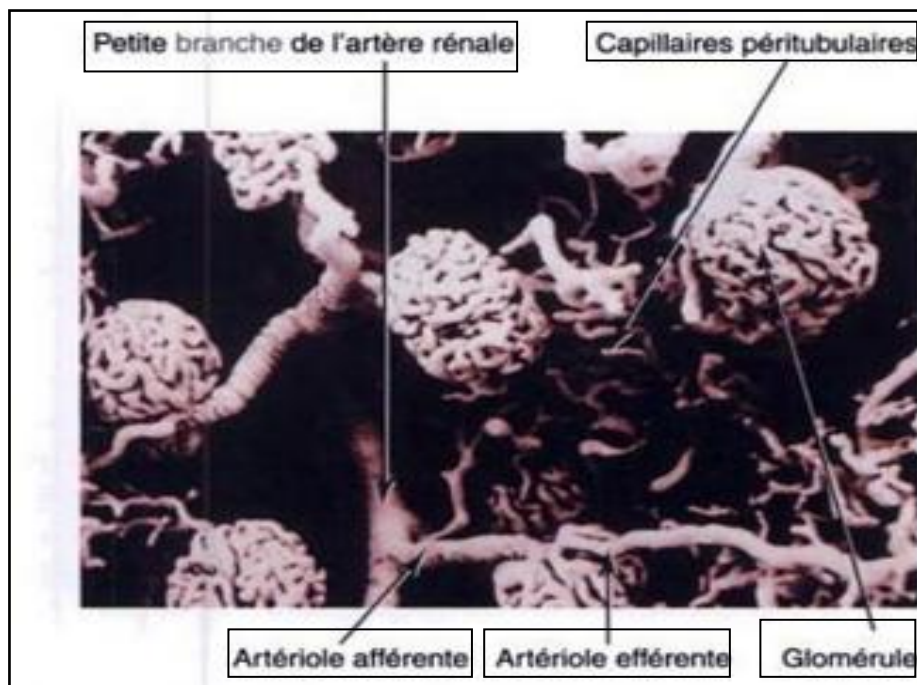


Figure 10 : Vue au microscope électronique à balayage d'un glomérule et des artères associées (Sherwood, 2006).

Le nombre de glomérule chez les lapins augmente après la naissance, comparé au reste des mammifères, où leur nombre reste constant (Dimitrov *et al.*, 2012).

I.2.3.3 Tubule rénal : formé de cellules épithéliales et entouré d'un réseau de capillaires péri-tubulaires très important. Ce tubule rénal comprend :

- Un tubule proximal contourné puis droit,
- Un segment grêle descendant et (pour les néphrons à anse longue) un segment grêle ascendant,
- Un tubule distal droit, appelé aussi segment large ascendant, puis un tubule distal contourné.

Chaque tubule contourné distal se poursuit par un tubule connecteur qui se jette dans un canal collecteur. Ces canaux confluent les uns avec les autres pour devenir de plus en plus larges à mesure qu'ils s'enfoncent dans le rein et ils débouchent finalement dans le pelvis. Ces structures réunies forment une structure en épingle à cheveux appelée anse de Henle. Il existe deux types d'anse de Henle (courte et longue) et on distingue donc les néphrons à anse courte et à anse longue (Perucca, 2008).

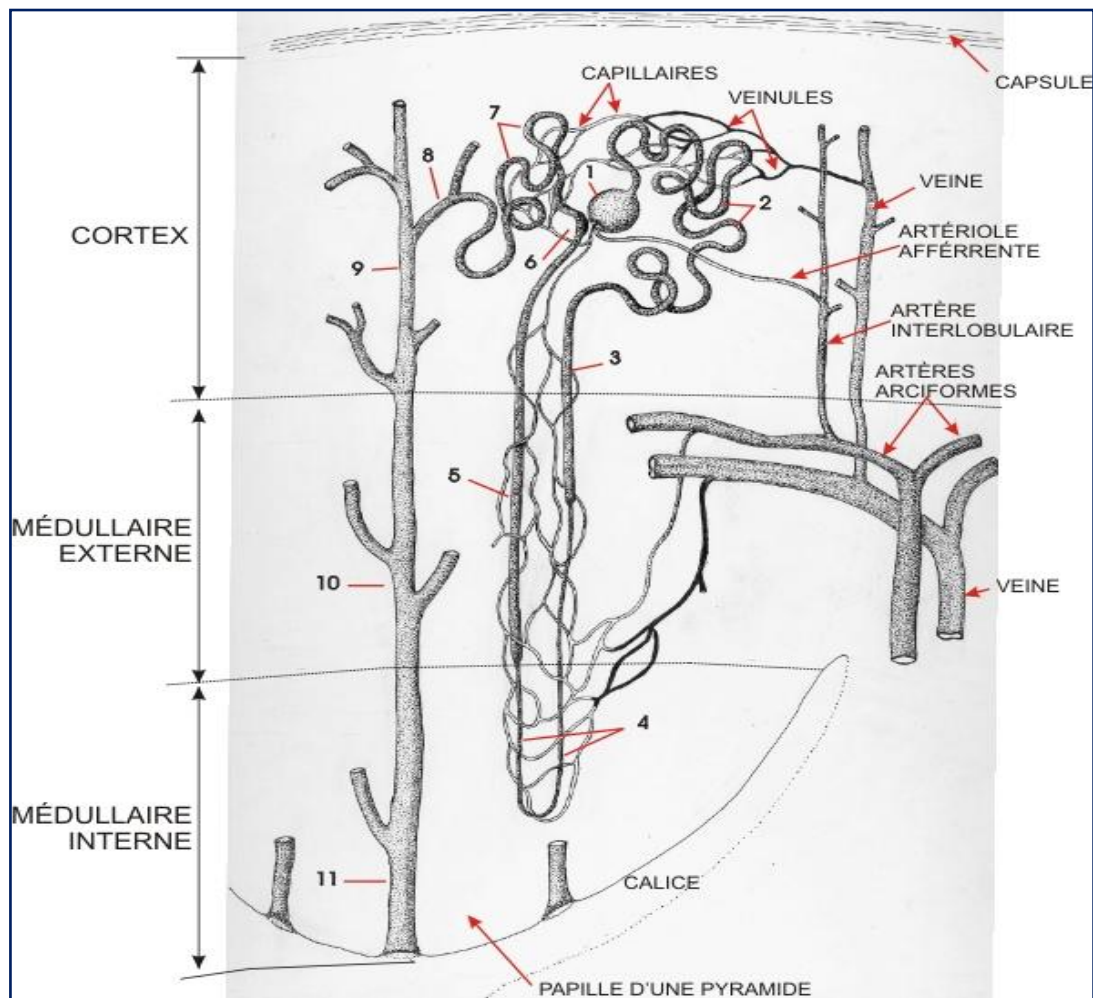


Figure 11 : Structure d'un néphron et les tubes collecteurs (Clermont *et al.*, 2013)

Les segments du néphron et des tubes collecteurs sont les suivants (numérotés de 1 à 11):

1. Corpuscule rénal
2. Tube contourné proximal
3. Tube descendant épais de l'anse de Henle
4. Segment grêle descendant et ascendant de l'anse de Henle
5. Tube ascendant épais de l'anse de Henle
6. Macula densa

7. Tube contourné distal
8. Jonction du néphron aux tubes contournés distaux d'autres néphrons
9. Canaux collecteurs corticaux
10. Tubes collecteurs médullaires
11. Gros tube collecteur papillaires (de Bellini) qui ouvrent dans un calice.

I.2.4 Vascolarisation rénale

La vascularisation rénale est assurée par l'artère rénale et la veine rénale, qui se placent au niveau du hile dans le pédicule rénal. L'artère rénale est une branche de l'aorte abdominale. C'est une artère à la fois nourricière et fonctionnelle. A l'intérieur du sinus rénal, l'artère se divise en branches, les artères interlobaires qui pénètrent dans la médulla et cheminent entre les pyramides pour se diviser et suivre un trajet en forme d'anneau entre le cortex et la médulla (prenant ainsi le nom d'artères arquées) (**Rabiller, 2013**).

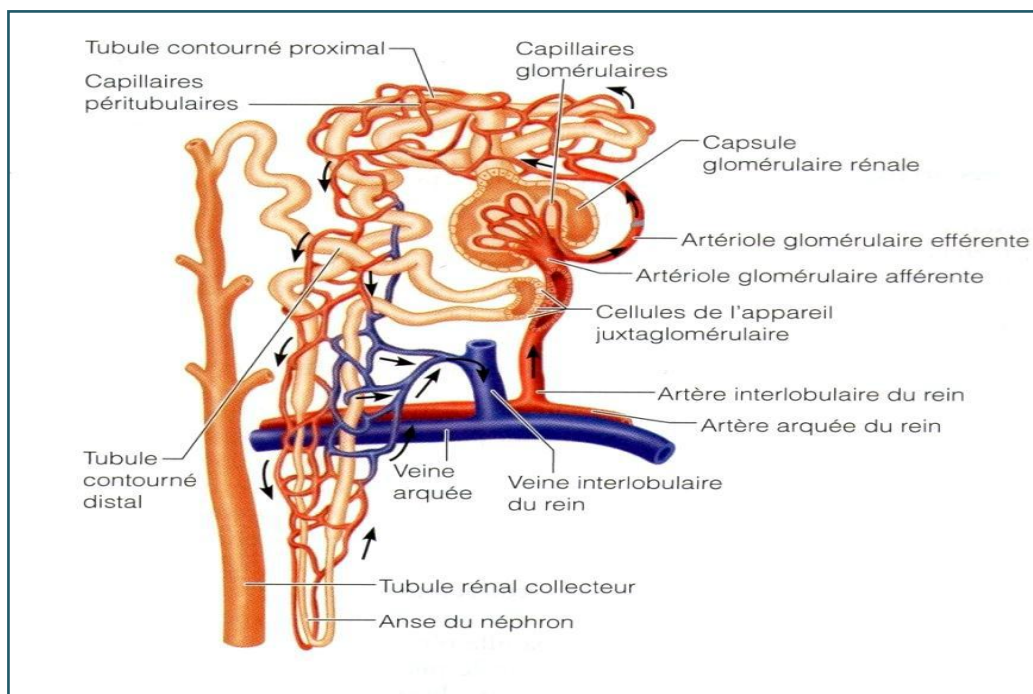


Figure 12 : Anatomie du néphron et ses vaisseaux sanguins (**Rabiller, 2013**)

Dans le cortex, les artères sont disposées de façon radiaire et abandonnent régulièrement des vaisseaux afférents qui forment des pelotons vasculaires : les glomérules. Ceux-ci sont impliqués dans l'ultrafiltration du sang. Ce dernier quitte les glomérules par des vaisseaux efférents qui aboutissent dans le réseau capillaire du cortex, relayé ensuite par le réseau veineux. La médulla reçoit des branches de l'artère arquée ou des vaisseaux efférents proches de la médulla (**Rabiller, 2013**).

I.2.5 Physiologie rénale

I.2.5.1 Processus rénaux :

Les trois processus de base de la formation de l'urine sont la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (Sherwood, 2006).

❖ Filtration glomérulaire

C'est la première étape de la formation de l'urine, elle se passe au niveau du glomérule qui agit comme un filtre. Il s'agit d'un processus passif et non sélectif (Rabiller, 2013). C'est une ultrafiltration à travers la paroi des capillaires glomérulaires, processus qui sépare l'eau plasmatique et ses constituants non protéiques qui entrent dans l'espace de Bowman, des cellules sanguines et protéines qui restent dans la lumière capillaire (figure 13).

On appelle débit de filtration glomérulaire (DFG), le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. Cette mesure sert notamment à quantifier l'activité du rein et est utilisée pour diagnostiquer une anomalie de la fonction rénale (Rabiller, 2013).

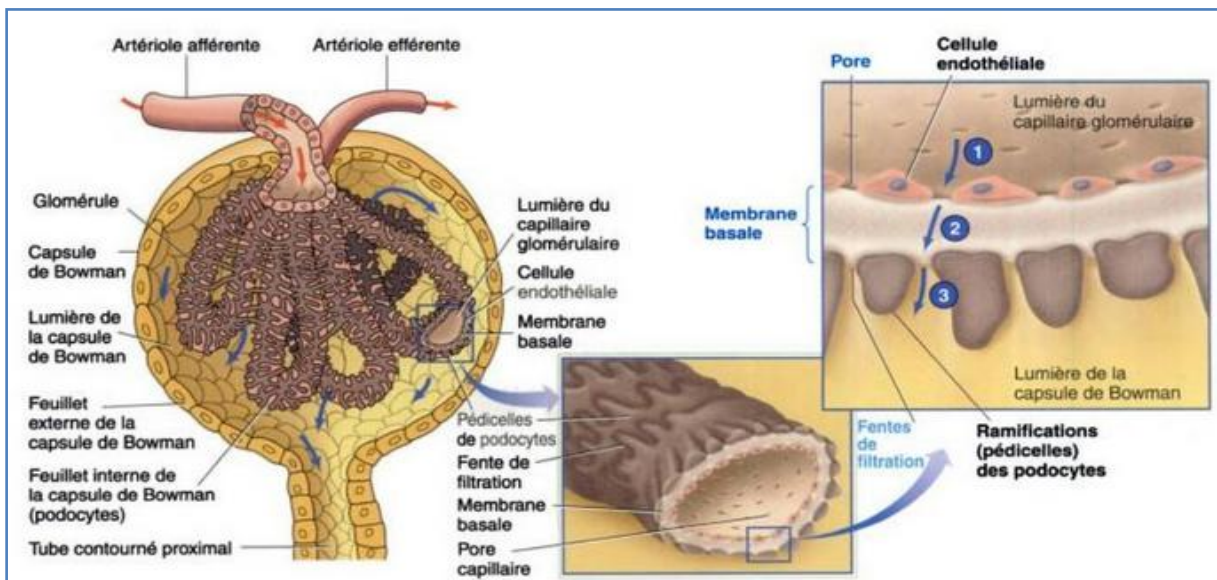


Figure 13 : Couches de la membrane glomérulaire (Sherwood, 2006)

- 1- Les pores entre les cellules endothéliales du capillaire glomérulaire
- 2- La membrane basale acellulaire
- 3- Les fentes de filtration entre les pédicelles des podocytes de la couche interne de la capsule de Bowman

❖ Réabsorption tubulaire

L'une des modifications de la composition de l'urine primitive est due à la réabsorption tubulaire d'eau et de certains solutés de la lumière tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires. Ce transport à travers les cellules épithéliales qui tapissent les tubules rénaux

permet la conservation de substances essentielles pour le bon fonctionnement de l'organisme. Un grand nombre d'entre elles, comme le glucose et les acides aminés par exemple, sont réabsorbées exclusivement par le tubule proximal, tandis que d'autres, comme l'eau et le sodium, sont réabsorbées aussi à des sites plus distaux du néphron (**Perucca, 2008**).

❖ **Sécrétion tubulaire**

Il s'agit en quelque sorte de « l'inverse » de la réabsorption. Des substances telles que les ions H⁺ (hydrogène), les ions K⁺ (potassium) et la créatinine diffusent des capillaires tubulaires vers le filtrat en traversant les cellules tubulaires ou diffusent directement des cellules tubulaires au filtrat pour être éliminées dans l'urine. Ce processus semble important dans l'élimination des substances qui ne se trouvent pas déjà dans le filtrat (comme certains médicaments et certaines toxines) ou dans la régulation du pH sanguin (**Rabiller, 2013**).

I.2.5.2 Fonctions endocrines

Le rein possède des propriétés hormonales comme la synthèse de l'érythropoïétine qui intervient dans la formation des globules rouges. Il intervient aussi dans la régulation de la pression artérielle par le biais du système rénine-angiotensine notamment par le passage de l'angiotensine I à l'angiotensine II qui est bloqué par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le rein intervient dans le métabolisme de la vitamine D qui serait une pré-hormone utilisée par le rein pour sécréter l'hormone correspondante (**Perucca, 2008**).

I.2.6 Autres fonctions :

- Il participe au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, c'est-à-dire qu'il influe sur le volume, la tonicité et la composition électrolytique des liquides de l'organisme.
- C'est un acteur majeur de l'élimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, Acide urique) et des substances chimiques exogènes.
- Enfin il participe à la néoglucogenèse à partir d'acides aminés et d'acide lactique (**Vallone, 2012**).

I.3 Généralités sur l'ivermectine (AVIMEC®)

I.3.1 Les lactones macrocycliques

Les lactones macrocycliques (LMs) forment une famille de médicaments largement utilisée pour le contrôle des parasites. Ces molécules ont d'abord été développées en thérapeutique vétérinaire et leur utilisation a été plus tard élargie à la thérapeutique humaine. Leur succès repose sur leur activité à large spectre : elles sont efficaces à la fois contre les endo- et les ectoparasites, d'où leur nom endectocides (Alberich, 2014).

I.3.2 Classification

Les lactones macrocycliques endectocides sont des produits de fermentation d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. La première substance de cette famille a été l'abamectine. Des analogues ont par la suite été produits, par des mutants de *Streptomyces avermitilis*, par des *Streptomyces* d'espèces différentes ou par synthèse (Euzéby, 2008).

Les espèces *Streptomyces avermitilis*, *Streptomyces hygroscopicus* et *Streptomyces cyaneogriseus* génèrent au cours de leur croissance de nombreux composés qui se répartissent en deux familles (Figure 14) : les avermectines et les milbémycines (Kiki-Mvouaka, 2009).

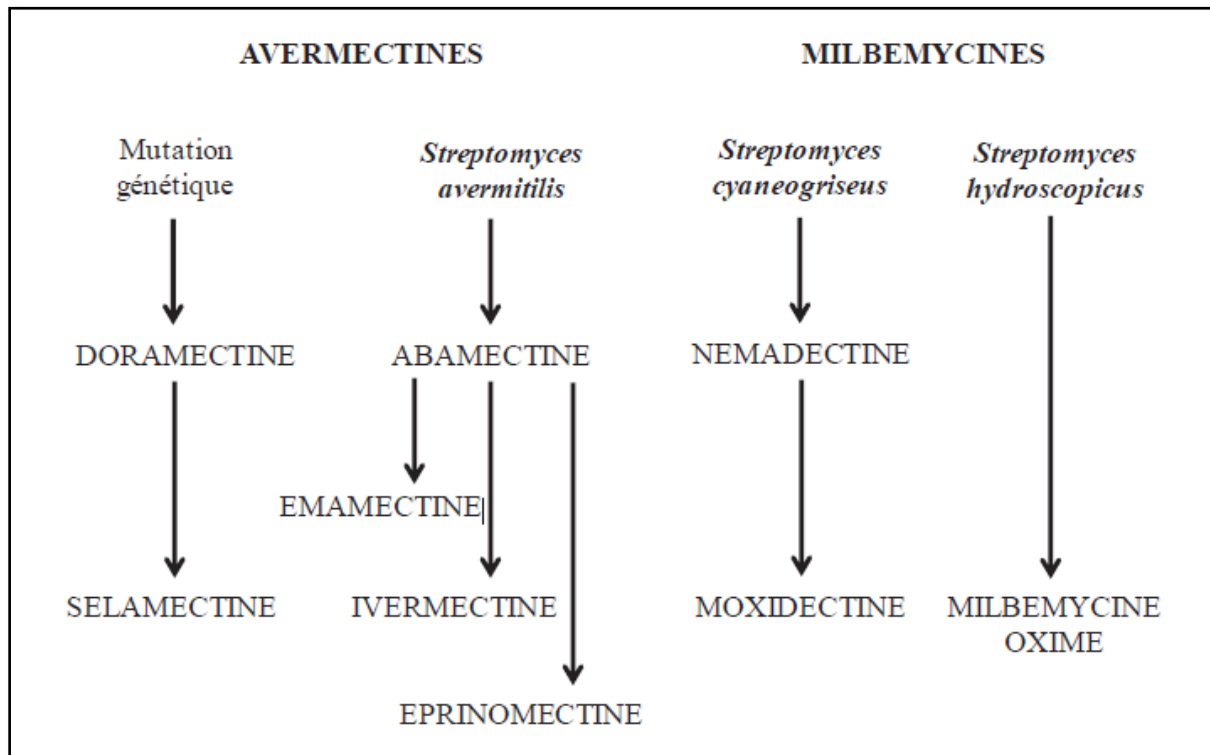


Figure 14: Filiation schématique des lactones macrocycliques (LMs) : des bactéries du sol aux produits thérapeutiques (Alberich, 2014).

I.3.3 Structure chimique

Les LMs sont composées d'un macrocycle, d'une fonction furane et d'une fonction spirokétal. Ce qui les différencie est la nature des substituants des carbones en position 25 et parfois en position 5. La différence structurale majeure entre ces deux familles réside, entre autres, dans l'absence du disaccharide en position 13 chez les milbémycines. Les milbémycines diffèrent également des avermectines aglycones car elles sont protonées en position 13 alors que les avermectines aglycones sont hydroxylées (**Figure 15**) (**Alberich, 2014**).

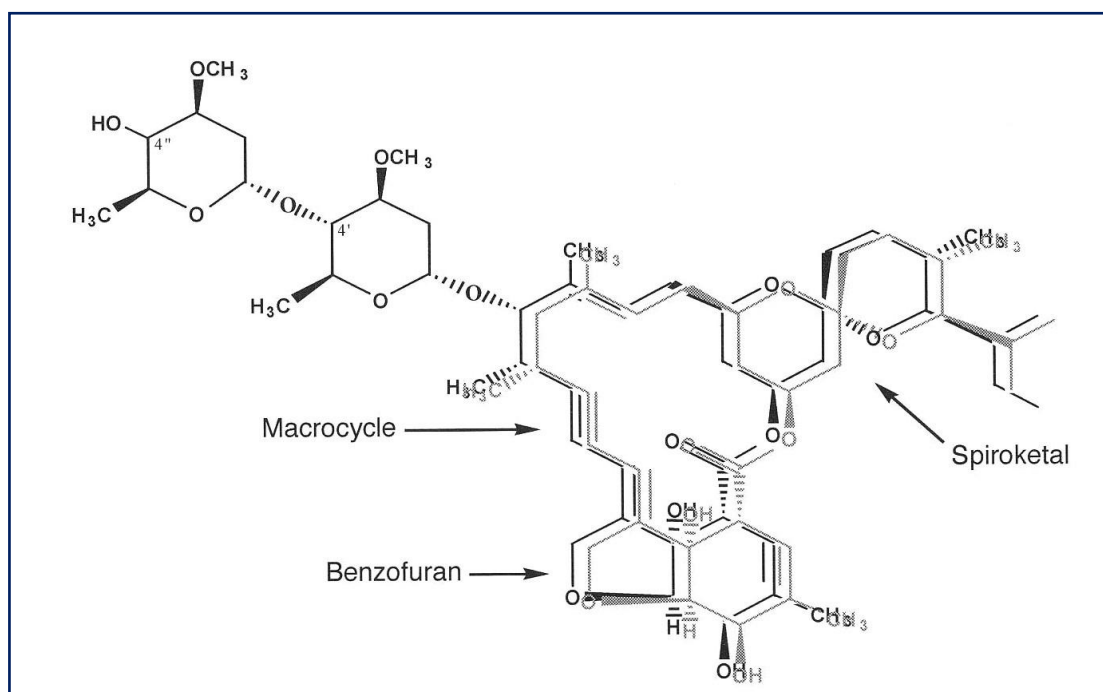


Figure 15: Structure générale des lactones macrocycliques : La structure des milbémycines (En grisé) est superposée à celle des avermectines (noir) (**Gibe, 2006**).

I.3.4 Avermectines

Avermectines sont des agents antiparasitaires largement utilisés comme médicaments vétérinaires pour les animaux producteurs de denrées alimentaires. En raison de leurs effets secondaires, la communauté européenne a limité l'utilisation de ces molécules dans certains aliments en établissant des limites maximum de résidus (LMR) dans certains aliments (**Giannetti et al., 2011**).

- **Origine des avermectines**

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.

Un échantillon provenant du sol collecté à Kawana (Ito City, Japon) par des chercheurs de l'institut Kisanato montre une activité antiparasitaire remarquable dans un test in vivo sur des souris infestées par *Nematospiroides dubius*, un nématode résistant aux anthelminthiques classiques utilisés, c'est-à-dire les benzimidazoles (**Kiki-Mvouaka, 2009**).

De l'ensemble des propriétés acaricides, insecticides et nématocides, découle le nom de cette nouvelle famille de composés AVERMECTINES (A : anti, Verm : ver, Ect : ectoparasite, IN : produit pharmaceutique).

▪ Classification

La famille des avermectines regroupe 6 molécules : l'abamectine, l'émamectine, l'ivermectine, la doramectine, l'eprinomectine et la selamectine (Figure 3). Le mélange d'ivermectine B1a (> 90 %) et d'ivermectine B1b (< 10 %) constitue l'abamectine. L'ivermectine, qui est la molécule phare de cette famille est une molécule semi-synthétique. La doramectine, l'eprinomectine et la selamectine sont trois molécules biosynthétiques (**Alberich, 2014**).

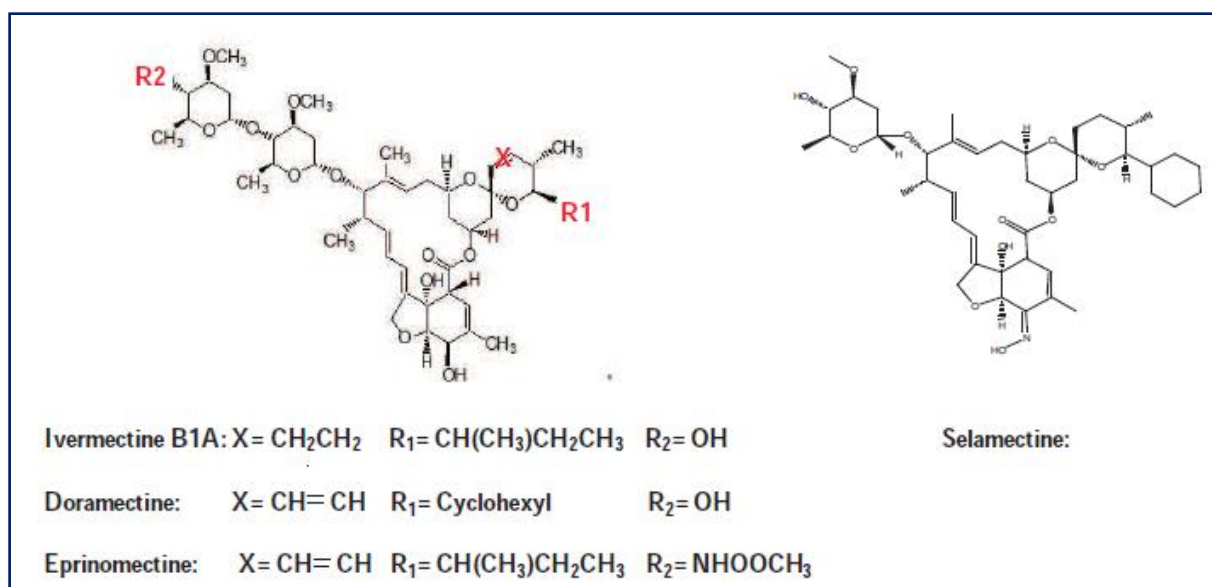


Figure 16 : Structure chimique de quelques avermectines (**Alberich, 2014**)

▪ Structure chimique des avermectines

Les avermectines sont une famille de macrocyclo à 16 Chaînes lactones homologues, dont le macrocycle est le squelette pour une substitution supplémentaire avec l'unité spirokétal

(C-17 à C-28), une unité hexahydro benzofuranne (C-2 à C-8a), et un substituent disaccharide en C-13 (Fisher et Mrozik, 2012).

La Fermentation de l'actinomycète *Streptomyces avermitilis* produit des paires homologues de composés étroitement apparentés: avermectine A1, A2, B1, et B2, à l'origine également appelés composés C-076 A1 bien que B2. Les composés A ont un 5-méthoxy, alors que les composés B ont un substituant 5-hydroxy; et les composés -1 ont une liaison double 22,23 qui est obtenu par déshydratation du axial groupe 23-hydroxy du composé- 2 (Figure 17).

Les 4 paires sont ensuite divisées en composantes majeures A_{1a}, A_{2a}, B_{1a}, B_{2a} avec une chaîne latérale de butyle secondaire à la position de carbone 25 et des composants mineurs (généralement présents dans des quantités de 1% à 20%) A_{1b}, A_{2b}, B_{1b}, B_{2b} avec un substituant isopropyle en position C-25 (Campbell, 2012).

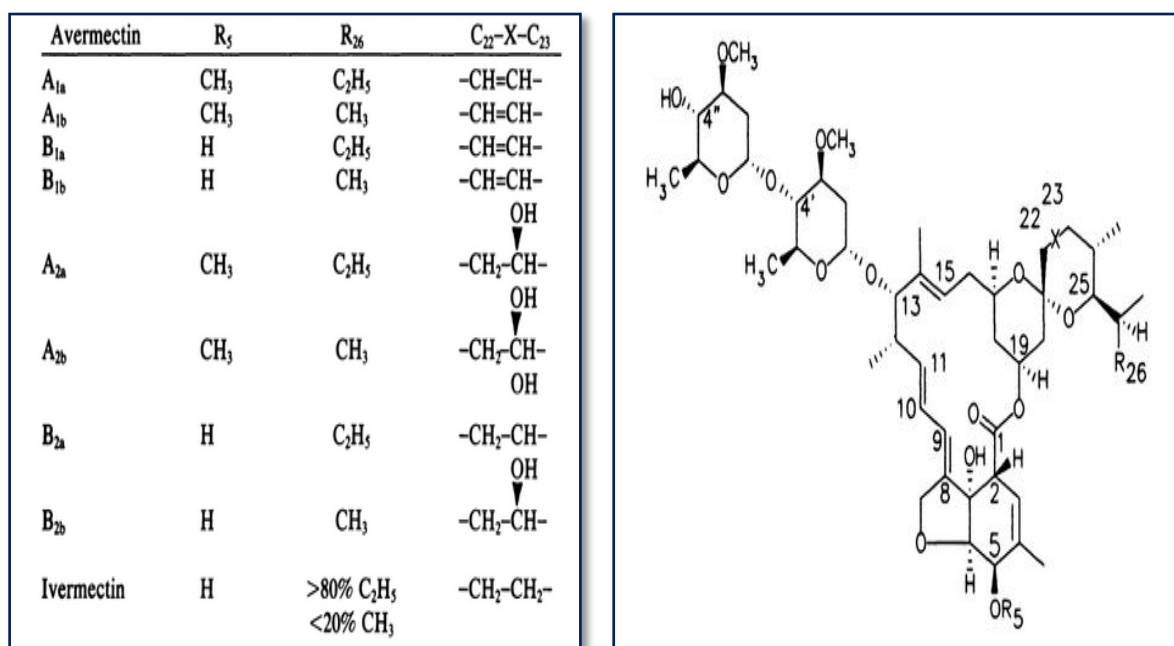


Figure 17 : Structure chimique de l'ivermectine (Campbell, 2012)

B_{1a} est le plus important, car il a une grande puissance contre un large spectre de endo- et ectoparasites des animaux de ferme et de nombreux ravageurs agricoles, acariens et insectes. Il sert également de matière première pour la synthèse analogue de 22,23 dihydro, qui est utilisé presque exclusivement sous le nom générique ivermectine pour la prévention et le traitement des infections parasitaires des animaux (Campbell, 2012).

I.3.5 Ivermectine

I.3.5.1 Propriétés physico-chimiques

L'ivermectine est un dérivé semi-synthétique de l'ivermectine, un antibiotique contenant une lactone macrocytique obtenue à partir de *Streptomyces avermitilis*, Ivermectine est un composé de poids moléculaire élevé d'environ 870 kDa, et qui est hautement lipophile, présentant une solubilité de 4mg/l dans l'eau (Zemkova *et al.*, 2013).

I.3.5.2 Structure chimique de l'ivermectine

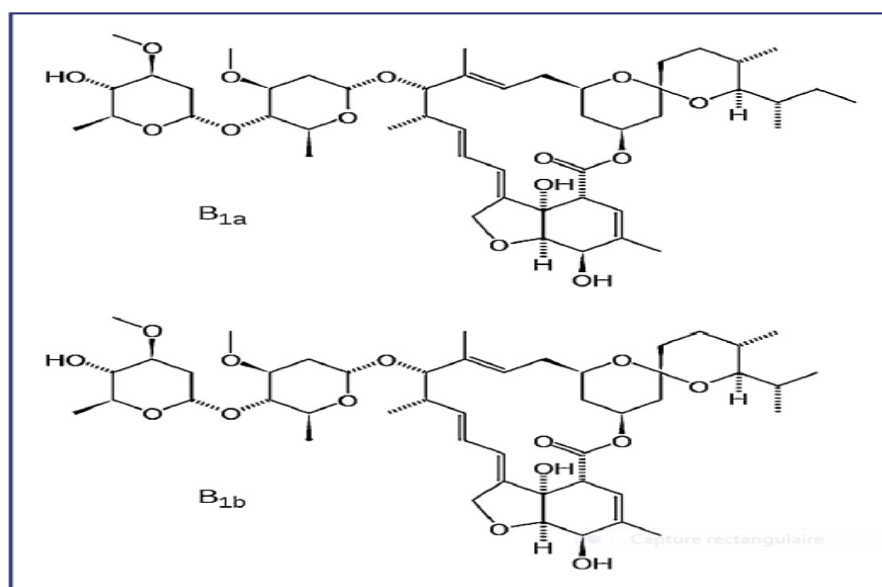


Figure 18: Structure chimique de l'ivermectine (22,23- dihydroavermectin B_{1a} + 22,23- dihydroavermectin B_{1b}) de masse molaire 875,10 g/mol. Cet antihelminthique semi-synthétique se compose d'un mélange entre la forme B_{1a} (au moins 90 %) et B_{1b} (moins de 10 %) (Bruyère *et al.*, 2013).

I.3.5.3 Domaine d'utilisation :

L'ivermectine a été commercialisé en 1981 par Merck Sharp et Dohme comme un agent antiparasitaire, elle a une puissance exceptionnelle contre les endo- et ectoparasites à des doses extrêmement faibles; ce qui explique sa grande marge de sécurité. Elle très actif contre un large spectre des espèces de nématodes, y compris la plupart des formes de larves et adultes; elle est également très efficace contre de nombreux parasites arthropodes des animaux domestiques (Canga *et al.*, 2009).

Ivermectine a été utilisée avec succès dans la médecine vétérinaire depuis 1981 et plus récemment chez l'homme. L'IVM est actuellement utilisée dans le traitement de masse de l'onchocercose, d'autres filarioses, de certaines nématodoses intestinales mais également dans la gale et plus rarement dans les pédiculoses résistantes (Chosidow et Gendrel, 2016).

I.3.5.4 Mode d'action de l'ivermectine

Son principal effet fait intervenir les canaux ioniques des membranes cellulaires. Chez les invertébrés, les canaux chlorures dépendants du glutamate agissent sur les cellules nerveuses et musculaires. En agissant sur ces canaux et ceux dépendants du GABA, l'IVM entraîne un influx d'ions chlorure, une hyperpolarisation de la membrane cellulaire, et ainsi une inhibition de la neurotransmission. La conséquence est une paralysie puis la mort du parasite. Récemment, il a été montré que l'IVM inhiberait aussi la sous-unité UNC 49 du récepteur du GABA et agirait ainsi comme agoniste des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire des nématodes *Caenorhabditis elegans*. Enfin, l'IVM agit également en bloquant la digestion du parasite par paralysie du pharynx. Les canaux chlorures dépendants du glutamate sont absents chez les mammifères tandis que ceux dépendants du GABA sont présents uniquement dans le SNC (Chosidow et Gendrel, 2016).

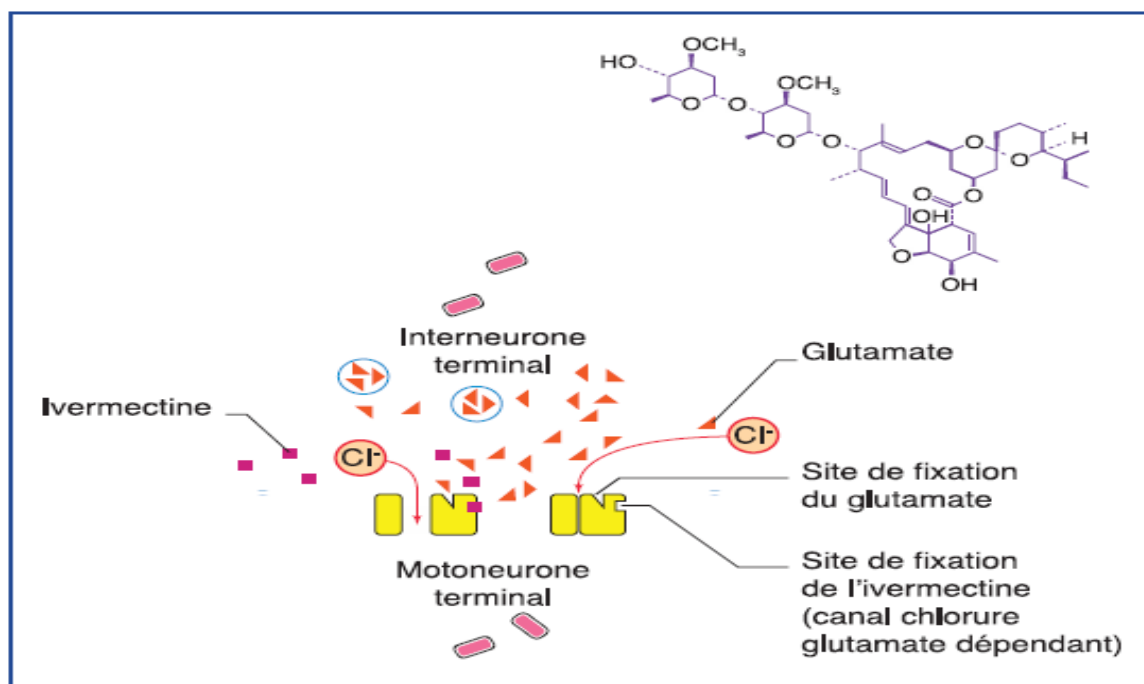


Figure 19 : Mécanisme d'action schématisé de l'ivermectine sur les canaux chlorures glutamate-dépendants des invertébrés (D'après Omura S) ((Bruyère *et al.*, 2013).

I.3.6 Pharmacocinétique des lactones macrocyclique

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Elle permet de décrire le trajet du médicament dans le corps humains depuis son absorption jusqu'à son élimination. Le médicament doit aller agir dans l'organisme au niveau de sa cible. Il va y parcourir différentes étapes qui le mèneront dans plusieurs compartiments.

Elle est composée de quatre phases principales: l'absorption, la distribution, la biotransformation ou métabolisme et l'élimination (ADME). Ces paramètres diffèrent en fonction de la molécule, de la voie d'administration et de la forme sous laquelle le composé est administré. Pour les médicaments à action systémique comme les LMs, l'efficacité thérapeutique est directement reliée à la concentration du principe actif dans les tissus cibles, elle-même corrélée à la concentration plasmatique chez l'animal hôte (**Alberich, 2014**).

▪ Voie d'administration

La voie d'administration est un paramètre qui fait varier les données pharmacocinétiques. Beaucoup d'études mettent en évidence une meilleure biodisponibilité des LMs lorsqu'elles sont administrées par voies sous-cutanées.

▪ Absorption et distribution

La pharmacocinétique des LMs est conditionnée par leur caractère physico-chimique tels que la polarité et la lipophilie. Les membres de cette famille d'antiparasitaires sont pratiquement insolubles dans l'eau (6-9 g/l) cette propriété leur confère une bonne absorption, une forte distribution et une longue rémanence dans l'organisme (**Hennessy et Alvinerie, 2002**).

La concentration plasmatique augmente de façon proportionnelle à la dose administrée. Le volume de distribution est important.

▪ Métabolisme

L'ivermectine après son absorption passe dans la circulation sanguine où elle se fixe fortement aux lipoprotéines. La métabolisation et l'excrétion sont les deux mécanismes physiologiques qui déterminent l'élimination d'un médicament. L'ivermectine a une demi-vie très longue (2 à 3 jours) chez de nombreux mammifères.

La forte lipophilie de l'ivermectine conduit à un fort stockage tissulaire et un volume de distribution supérieur au volume sanguin. Ce stockage de l'ivermectine se localise dans les

tissus riches en lipides (cerveau, tissus adipeux, ...ect) et principalement sous forme native. Cependant le foie et le tissu adipeux sont les deux organes qui présentent de fortes concentrations en ivermectine. Malgré sa forte vascularisation et sa forte composition lipidique, de tous les organes évalués seul le cerveau présente un taux infime d'ivermectine (Kiki-Mvouaka, 2009).

▪ **Elimination**

L'élimination des endectocides se fait essentiellement par voie fécale ; 60 à 80 % de la dose totale administrée et essentiellement sous la forme du principe parental inchangé avec toutes ses potentialités insecticides.

L'ivermectine est éliminée majoritairement par voie fécale, en une douzaine de jours, après métabolisation hépatique. Moins de 1 % est éliminée par voie urinaire (Bruyère *et al.*, 2013).

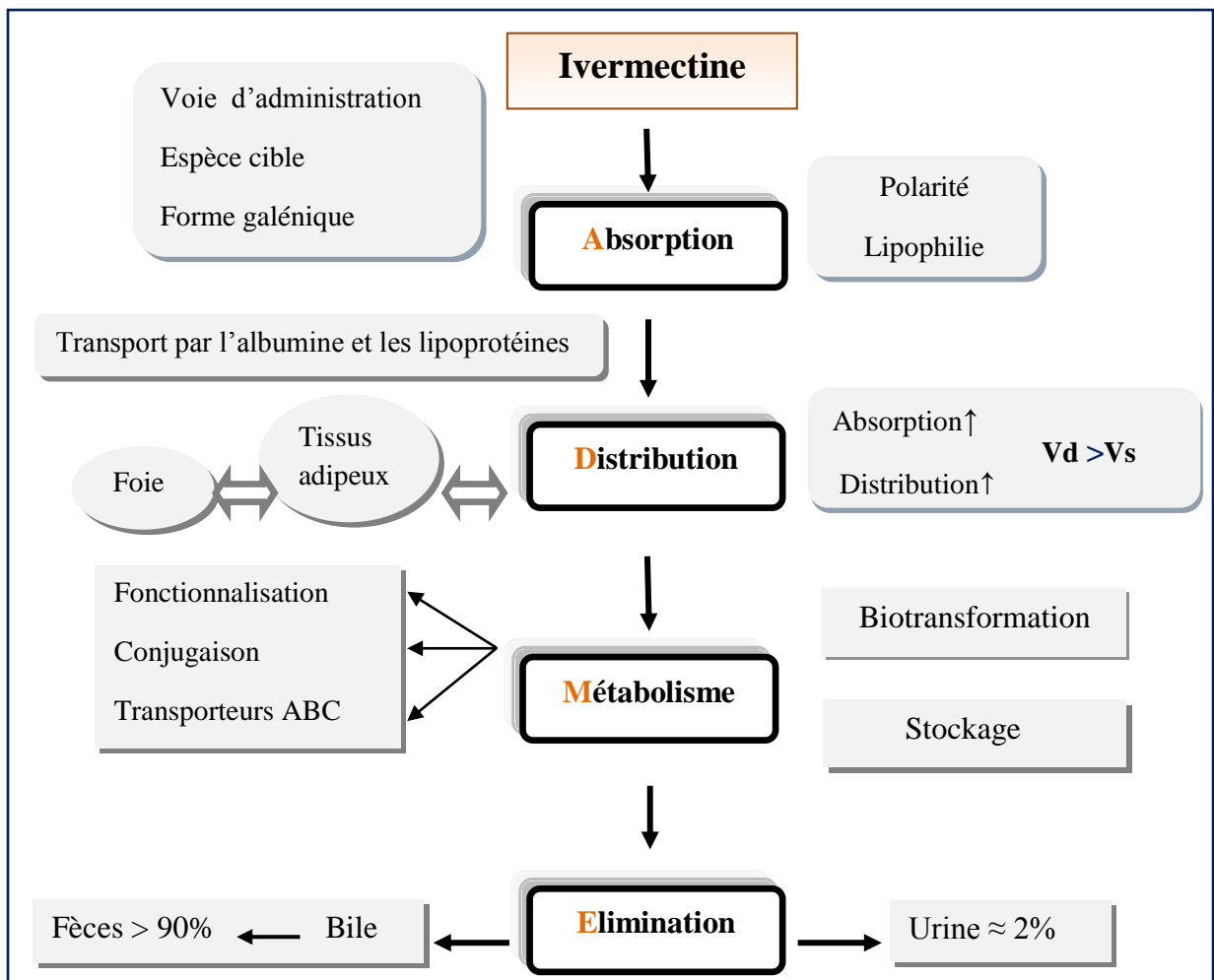


Figure 20 : Pharmacocinétique de l'ivermectine d'après (Sebbag, 2011), avec modifications.

I.3.7 Toxicité des lactones macrocycliques

Les LMs présentent une faible toxicité aux doses thérapeutiques qui sont de l'ordre de 200 à 500 µg/kg en dose unique. L'utilisation de lactones macrocycliques chez des mammifères en bonne santé ne semble pas présenter de risques importants. Néanmoins, des signes d'ataxie, de léthargie, de mydriase, d'hypothermie, de tremblements, de coma et des cas de mortalité peuvent être observés lors de surdosages importants (**Roulet *et al.*, 2003**).

Chez les mammifères, les cibles de la toxicité de l'IVM sont les récepteurs au GABA (Neurotransmetteur inhibiteur) localisés dans le SNC qui lui-même est protégé par la P-glycoprotéine (P-gp) située sur le BHE (barrière hémato-encéphalique) et qui joue un rôle majeur dans la protection du cerveau, notamment contre les xénobiotiques. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire de la membrane plasmique appartenant à la famille des transporteurs ATP Binding Cassette (ABC) qui permet l'expulsion, via un mécanisme d'efflux, de substrats endogènes mais aussi exogènes (**Chosidow et Gendrel, 2016**).

Cependant, l'ivermectine peut être toxique chez les animaux déficients en P-gp, par une accumulation anormale de l'ivermectine au niveau du cerveau (**Roulet *et al.*, 2003**).

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : Données bibliographiques	3
I.1 Généralités sur la Vitamine C	3
I.1.1 Définition et classification des vitamines	3
I.1.2 Généralité sur la vitamine C	3
I.1.3 Structure chimique	3
I.1.4 Biosynthèse de l'acide ascorbique	4
I.1.5 Propriétés physico-chimiques	4
I.1.6 Source de la vitamine C	5
I.1.7 Fonctions physiologiques	5
I.1.8 Métabolisme de la vitamine C.....	7
I.1.9 Carence en vitamine C.....	8
I.1.10 Toxicité.....	8
I.2 Généralités sur le rein	9
I.2.1 Anatomie et vascularisation rénale.....	9
I.2.2 Morphologie externe.....	9
I.2.3 Morphologie interne.....	10
I.2.3.1 Néphron.....	11
I.2.3.2 Glomérule	12
I.2.3.3 Tubule rénale.....	12
I.2.4 Vascularisation rénale.....	14
I.2.5 Physiologie rénale.....	15
I.2.5.1 Processus rénaux	15
I.2.5.2 Fonctions endocrines	16
I.2.6 Autres fonctions rénales	16
I.3 Généralités sur l'ivermectine (AVIMEC®)	17
I.3.1 Lactones macrocycliques	17
I.3.2 Classification	17
I.3.3 Structure chimique	18
I.3.4 Avermectines	18
I.3.5 Ivermectine	21
I.3.5.1 Propriétés physico-chimiques	21
I.3.5.2 Structure chimique d'ivermectine	21
I.3.5.3 Domaine d'utilisation	21

Table des matières

I.3.5.4 Mode d'action de l'ivermectine	22
I.3.6 Pharmacocinétique des lactones macrocycliques	23
I.3.7 Toxicité des lactones macrocycliques.....	25
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	26
II.1 Matériel	26
II.1.1 Matériel biologique	26
II.1.2 Matériel non biologique	28
II.2 Méthodes	28
II.2.1 Répartition des lots	28
II.2.2 Identification et marquage	29
II.2.3 Expérimentation	30
II.2.3.1 Période d'acclimatation	30
II.2.3.2 Période d'expérimentation	30
II.2.4 Prélèvement des échantillons sanguins	31
II.2.5 Dosage des paramètres biochimiques.....	32
II.2.5.1 dosage de l'urée	32
II.2.5.2 Dosage de la créatinine	33
II.2.5.3 Dosage de l'acide urique	34
II.2.6 Sacrifice des animaux et prélèvement d'organes	36
II.2.7 Etude histologique	36
II.2.8 Etude statistique	37
Chapitre III : Résultats et discussion	39
III.1 Résultats.....	39
III.1.1 Effet du traitement sur le comportement des lapins.....	39
III.1.2 Effet du traitement sur l'évolution pondérale	39
III.1.3 Effet du traitement sur la consommation d'aliment et de boisson	41
III.1.4 Effet du traitement sur le bilan rénal.....	43
III.1.4.1 Effet du traitement sur l'urée	43
III.1.4.2 Effet du traitement sur la créatinine.....	44
III.1.4.3 Effet du traitement sur l'acide urique.....	46
III.1.5 Effet du traitement sur le poids d'organe.....	47
III.1.6 Effet du traitement sur l'histologie rénale.....	48
III.1.6.1 Observation macroscopique.....	48
III.1.6.2 Observation microscopique	48

Table des matières

III.2 Discussion	55
Conclusion	61
Références bibliographiques.....	63
Annexes	

Références bibliographiques

- **Abd-Elhady, H. K., Abou-Elghar, Gamal Elsayed., 2013.** Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, *Rattus norvegicus*. Journal of plant protection research 53, 3.
- **Alberich, M., 2014.** Impact de l'ivermectine sur les systèmes de détoxification des xénobiotiques : Régulation chez l'hôte et chez le nématode. Thèse de doctorat. Université de Toulouse.
- **Allabi, A. C., Laleye, A., Amogou, O., Agonkoun, A., Gala, Jean-Luc., Horsmans, Y., 2012.** Polymorphismes du gène *ABCB1 (MDR1)* et impacts fonctionnels dans le transport de xénobiotiques - Particularités chez les sujets Noirs Subsahariens. Int. J. Biol. Chem. Sci. 6(2), 844-863.
- **Al-Jassim, Kh. B., Jawad, A. H., Al-Masoudi, E., Khadim, S. M., 2015.** Biochemical and histological alterations in the liver due to repeated administration of ivermectin alone or with combination of vitamin c in local female rabbits. Journal of international academic research for multidisciplinary 3, (7) 2320-5083.
- **Arise, R. O., Malomo, S. O., 2009.** Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. African Journal of Biochemistry Research 3 (5), 190-197.
- **Arise, R.O., Malomo, S.O., Oyewole, O.I., 2012.** Histological changes in selected tissues of Ivermectin and/or Albendazole treated rats. International Journal of Toxicology and Applied Pharmacology. 2 (1), 1-5.
- **Berchiche, M., Kadi, S. A., 2002.** The kabyle rabbits (Algeria). Rabbit Genetic Resources in Mediterranean Countries.
- **Bohand, X., Edouard, B., Maslin, J., 2004.** Médicaments antihelminthiques. EMC-Maladies Infectieuses 1, 221–233.
- **Bouchau, O., Izri, A., 2008.** Nouveaux antiparasitaires. La Revue de médecine interne 29S S15–S17.
- **Bourgeois, C. F., 2003.** Les vitamines dans les industries agroalimentaires. Science et technique agroalimentaire. Paris.

Références bibliographiques

- **Boussarie, D., 2003.** Consultation des petits mammifères de compagnie. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, P 218.
- **Brénaud, C., 2006.** Alimentation, santé, qualité de l'environnement et du cadre de vie en milieu rur. Educagri Editions. P 106-107-108-109-110-111.
- **Brénaud, C., Thibault, J., Ulrich, E., 2012.** Environnement, alimentation, santé. Educagri Editions. P128.
- **Bruyère, F., Desoubeaux, G., Malavaud, S., Fourcade, C., Chandenier, J., Lachaud, L., Guy, L., Karsenty, G., Bastide, C., Lavigne, J.-P., Sotto, A., 2013.** Les médicaments anti-infectieux non antibiotiques en urologie. Progrès en urologie 23, 1342-1356.
- **Campbell, W.C., 2012.** Ivermectin and abamectin. Springer Science and Business Media. 363P.
- **Canga, A. G., Prieto, A M. S., Liebana M. J., Martinez, N. Fernandez., Vega, M. S., Vieitez, J. Garcia., 2009.** The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. The Veterinary Journal 179, 25–37.
- **Chosidow, A., Gendrel, D., 2016.** Tolérance de l'ivermectine orale chez l'enfant.
- **Clermont, Y., Lalli, M., Bencsath-Makkai, Z., 2013.** Atlas d'histologie en microscopie optique.
- **Combaret, S., 2004.** Les urgences chez le lapin et les rongeurs de compagnie. Thèse de doctorat. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.
- **Combs, G.F., 2008.** The vitamins, fundamental aspects in nutrition and health, 3rd Ed. Elsevier Press Academic.

Références bibliographiques

- **Dimitrov, R., Kostov, D., Stamatov, K., Yordanov, V., 2012.** Anatomotopographical and morphological analysis of Normal kidneys of rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Trakia Journal of Sciences* 10 (2), 79-84.
- **Drissi, W., Dekali, L., 2016.** Effet amélioratif de la vitamine C chez le lapin mâle traité par l'ivermectine. Bilan lipidique. Thèse Master II. Université Blida1.
- **Eissa, F.I., Zidan N.A., 2009.** Haematological, Biochemical and Histopathological Alterations Induced by Abamectin and *Bacillus thuringiensis* in Male Albino Rats. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 3(3), 2497-2505.
- **Elzoghby, R. R., Amin, A., Hamouda, A. F., Ali, A F., 2015.** Toxicological and pathological studies of Ivermectin on male albino rats. *Journal of American Science* 11, (3).
- **Euzébey, J., 2008.** Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire. Lavoisier.
- **Fisher, M.H., Mrozik. 2012.** Ivermectin and abamectin. Springer Science et Business Media. Chapitre 1.
- **Giannettia, L., Giorgia, A., Neccia, F., Ferretti, G., Buiarelli, F., Neria, B., 2011.** Validation study on avermectine residues in foodstuffs. *Analytica Chimica Acta* 700, 11– 15.
- **Gibe, B., 2006.** Les strongyloses digestives des bovins allaitants ; contribution a la validation de la prescription de l'EPRINEX® pour-on.
- **Guilland, J. C., Lequeu, B., 2009.** Encyclopédie des vitamines. Vol 3 aspect médicaux. Edition médicale internationale.
- **Guilland, J. C., 2013.** Vitamines dans la pratique médicale de tous les jours. Elsevier Masson SAS. 8 (1), 1-9.

Références bibliographiques

- **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., Chapelle, J.P., 2007.** Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*. 62, (10), 628-638.
- **Hennessy, D.R., Alvinerie, M.R., 2002.** Pharmacokinetics of the macrocyclic lactones : conventional wisdom and new paradigms, In *Macrocyclic lactone in antiparasitic therapy*. Edited by Vercruysse, J, and Rew, R, S, CABI Publishing.
- **Ismail, M. F., Mohamed, Hanaa. M., 2012.** Deltamethrin-induced genotoxicity and testicular injury in rats: Comparison with biopesticide. *Food and Chemical Toxicology* 50, 3421–3425.
- **Ismail, N. H.A., Suliman, S. E., Buldan, 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.
- **Khaldoun Oularbi, H., Richeval, C., Djennas, N., Lhermitte, M., Humbert, L., 2013.** Effect of sub-acute exposure to abamectin “insecticide” on liver rats (*Rattus norvegicus*). *Ann Toxicol Anal* 25(2):63-70.
- **Khaldoun-Oularbi, H., Allorge, D., Richeval, C., Lhermitte, M., Djennas N., 2012.** Emamectin benzoate (Proclaim®) mediates biochemical changes and histopathological damage in the kidney of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Toxicologie Analytique & Clinique* 11.002.
- **Khaldoun-Oularbi, H., Allorge, D., Zerrouki-Daoudi, N., Richeval, C., Aissani, H., Djennas, N., Baha, Mo., 2015.** Subacute toxicological effects of emamectine 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* 3, 1314-8591.
- **Kiki-Mvouaka, S., 2009.** Rôle de la P-glycoprotéine dans le devenir des lactones macrocycliques antiparasitaires chez l’animal. Thèse de doctorat. Université de Toulouse.

Références bibliographiques

- **Labarthe, C. J., 2012.** Carence et toxicité des vitamines chez les reptiles et les petits mammifères de compagnie. Thèse de doctorat. Université de Toulouse.
- **Le Grusse, J., 2003.** Les vitamines dans les industries agroalimentaires.
- **Lebas, F., 2000.** Les besoins vitaminiques du Lapin. *Cuniculture* 27, 199-209.
- **Lebas, F., 2002.** La biologie du lapin. *Cuniculture*.
- **Lebas, F., 2008.** Physiologie digestive et Alimentation du lapin.
- **Martoja, R., Martoja, M., 1967.** Initiation aux techniques de l'histologie animale. Paris.
- **Médart, J., 2009.** Manuel pratique de nutrition : L'alimentation préventive et curative. De Boeck Supérieur. Chapitre 5.
- **Nezar, N., 2009.** Caractéristiques morphologiques du lapin local. Mémoire de magister. Université de Batna.
- **OCDE., 2007.** Lignes directrices pour les essais de produits chimiques / Section 5: Autres lignes directrices pour les essais Essai n° 505 : Résidus dans les animaux d'élevage. P6
- **OCDE: Organisation for Economic Co-operation and Development. 2000.** Guidance document on Acute Oral toxicity. Environmental Health and Safety Monograph Series on testing and assessment. N° 24.
- **Perucca, J., 2008.** Rein, vasopressine et pression artérielle. Importance de la concentration de l'urine et du rythme nyctéméral d'excrétion d'eau et de sodium. Thèse de doctorat. Université Paris.
- **Rabiller, J., 2013.** Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé. Thèse de doctorat. Université d'Angers, France.
- **Ritz, P., Sallé, A., Couet, C., 2007.** How can we explain weight stability following weight loss ?. *Revue Obésité* 1, 72-78.

Références bibliographiques

- **Roulet, A., Puel, O., Gesta, S., Lepage, J.F., Drag, M., Soll, M., Alvinerie, M., Pineau, T., 2003.** MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 460, 85-91.
- **Sebbag, L., 2011.** Efficacité des avermectines contre les Acarioses du chien : revue Systématique. Thèse de doctorat. Université de Toulouse.
- **Serge, K., 2010.** Guide de chimie médicinale et médicaments. Levoisier. P 160-161-162-163.
- **Sherwood, L., 2006.** Physiologie humaine: A Human Perspective. De Boeck Supérieur.
- **Vallone, A., 2012.** Les thérapies cibles dans la prise en charge du cancer rénal métastatique. Thèse de doctorat. Université de lorraine, France.
- **Walingo, KM., 2005.** Role of vitamin c (ascorbic acid) on human health. *African Journal of Food Agriculture and Nutritional Development (AJFAND)* 5, 1.
- **Zemkova, H., Tvrdonova, V., Bhattacharya, A., Jindrichova, M., 2013.** **Allosteric Modulation Of Ligand Gated Ion Channels By Ivermectin.** *Physiol. Res.* 63 (Suppl. 1), S215-S224.
- **Zerrouki, N., Bolet, G., Berchiche, M., Lebas, F., 2001.** Caractérisation d'une population locale de lapins en Algérie: performances de reproduction des lapines. 9èmes journées de la recherche cunicole. Paris, 28-29 Nov: 163-166.
- **Zerrouki, N., Bolet, G., Berchiche, M.1., Lebas, F., 2004.** Breeding performance of local kabylia rabbits does in Algeria. 8th World Rabbit Congress (accepted communication), 371-377.

Abréviations

AA : Acide ascorbique

AV : AVIMEC[®]

C : Cortex rénal

CR : Capsule rénale

CV : Congestion vasculaire

D : Dilatation

G : Glomérule

GABA : Acide γ -aminobutyrique

Gr : Grossissement

HE : Hématoxyline éosine

IF : Infiltrat inflammatoire

IVM : Ivermectine

LMs : Lactones macrocycliques

TCD : Tube contourné proximal

TCP : tube contourné distal

Vd : Volume de distribution

VitC al : Vitamine C en aliment supplémenté

VitC : Vitamine C

VS : Vaisseau sanguin

Vs : Volume sanguin