



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

ETUDE BIOCHIMIQUE ET HISTOLOGIQUE DE LA FONCTION RENALE DU LAPIN TRAITÉ PAR LA MOXIDECTINE

Présenté par :

Date de soutenance : 14 /07/2022

* Melle HAMED ArwaAhlem

* Melle BERKANE Nesrine

Devant le jury :

Nom	Grade	Lieu	Qualité
Mme El Mahdi I	MAA	USDB1	Présidente
Mme Khaldoun H	MCA	USDB1	Examinatrice
Mme Tarzaali D	M CB	USDB1	Promotrice
Mme Settar A	Doctorante	USDB1	Co-promotrice

Remerciements

Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volenté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et à la hauteur et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme Tarzaali Dalila**, « Maitre de conférences B, Institut des Sciences Vétérinaires, à l'université Saad Dahleb Blida 1 », nous la remercions du fond du cœur pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Mme **Settar Amina**, Co-Promotrice Settar Amina, « doctorante, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 », pour son aide pratique et son soutien moral et ses encouragements.*

Nous remercions également Mme El Mahdi I « Maitre de conférences A, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 », d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance.

*Nos vifs remerciement vont également à **Mm Khaldoun H** « Maitre de conférences A, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 », pour l'honneur qu'elle nous a accordé en acceptant d'examiner ce travail.*

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils nous ont fait preuve malgré leurs charges académiques et professionnels.

C'est avec un grand plaisir que je dédie ce modeste travail :

A l'être le plus cher de ma vie, ma Maman, qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir et qui m'a soutenu et encouragé durant toutes ces années d'études. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance .

A mon support dans la vie, chère Papa

A tous les membres de ma famille et a toute personne qui a participé dans ma réussite

Toute ma gratitude et mes sincères reconnaissances

A Mme Tarzaali D et Mme Settari A

Pour tout le soutien et l'encadrement qu'elles nous ont donné ,

Toute ma gratitude et mes sincères reconnaissances

A mon binôme Nesrine,

Pour son soutien moral, ces efforts , sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

A tous mes meilleurs amis et particulièrement, Intissar et Chaima

Pour leurs amours et leurs encouragements

A toute personne ayant contribué de près ou de loin a l'avancement de mon projet

ARWZ

Je dédie ce projet :

A mes chers parents Brahim et Malika ,

Nulle dédicace n'est susceptible de vous exprimer mes profondes affections et mes immenses gratitudes pour tous les sacrifices que vous aviez consentis pour mon éducation et mes études et de m'avoir épaulé pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Puisse dieu vous prêter bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler .

A mes chers frères, Abdel Rahim et Abdel Ghani.

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

Puisse dieu vous donner santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A mes chers grands parents, mais oncles,

que dieu leur donne une longue et joyeuse vie

Je présente ma gratitude et mes sincères reconnaissances

A Mme Tarzaali D et Mme Settari A

Pour tout le soutien et l'encadrement qu'elles nous ont donné ,

Je présente ma gratitude et mes sincères reconnaissances

A mon binôme Arwa ,

Pour son soutien moral, ces efforts , sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet

A mes meilleurs amis particulièrement, Safaa , Widad , Intissar et Chaima

Pour leurs amours et leurs encouragements

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'avancement de mon projet

NESSRINE

Liste des Abreviations

BHE : Barrière hémato encéphalique

GABA : Acide gamma- amino –butyrique

GlucIs : Glutamate-gated chloride-channels

Gr : Grossissement

HE : Hematoxyline éosine

IVM : Ivermectine

LMs : Lactones macrocycliques

MOX : Moxidectine

SNV : Système nerveux central

TC : Tube collecteur

TCD : Tube contourné distal

TCP : Tube contourné proximal

Vd : Volume de distribution

VS : Volume sanguin

Liste des figures

Figure 1 :	Morphologie externe des reins et son emplacement dans le corps.....	03
Figure 2 :	Coupe longitudinale du rein montrant sa morphologie interne.....	04
Figure 3 :	Vascularisation rénale	06
Figure 4 :	Ultrastructure de la cellule du tubule contourné proximal.....	08
Figure 5 :	Schéma représentatif des deux types du néphron et les ses éléments constitutifs	09
Figure 6 :	Les trois principaux fonction du rein	10
Figure 7 :	Schema simplifié du système rénine angiotensine Aldosterone.....	13
Figure 8 :	Synthèse de la physiologie rénale.....	14
Figure 9 :	Representation schematique de l'affiliation des lactones macrocycliques ...	18
Figure 10 :	Structure chimique de la Moxidectine.....	19
Figure 11 :	Clapier de la station expérimentale de la faculté SNV Blida 1 et le laboratoire d'analyses médicales	24
Figure 12 :	Aliment utilisé pour les lapins	26
Figure 13 :	Différents phénotypes des lapins utilisés dans notre étude.....	26
Figure 14 :	Moxidectine.....	27
Figure 15 :	Répartition des lapins dans les cages.....	27
Figure 16 :	Identification et marquage des lapins et cages (photo original).....	28
Figure 17 :	Pesée des lapins.....	29
Figure 18 :	Injection des produits utilisés.....	30
Figure 19 :	Prélèvement effectué au niveau de la veine centrale de l'oreille.....	31
Figure 20 :	Etude macroscopique des reins	37
Figure21 :	Inclusion au paraffine.....	38
Figure22 :	Réalisation des coupes histologiques.....	39
Figure23 :	Déparaffinage dans l'étuve.....	40
Figure 24 :	Montage des lames.....	41
Figure 25 :	Effet du traitement sur l'évolution panderale durant l'experimentation chez les lapins	45
Figure 26:	Effet du traitement sur l'évolution panderale après l'experimentation chez les lapins	46

Liste des figures

Figure 27 :	Effet du traitement sur la prise alimentaire durant l' experimentation.....	47
Figure 28 :	Effet du traitement sur la prise alimentaire après l' experimentation	48
Figure 29 :	Effet du traitement sur la variation du taux de l'urée dans la période d' experimentation et post experimentation	50
Figure 30 :	Effet du traitement sur la créatinine à J21 et J14.....	51
Figure 31 :	Effet du traitement sur l'acide urique à J21 et J14	52
Figure 32 :	Effet du traitement sur le poids des reins.....	53

Liste des planches

- Planche1 :** Histologie du parenchyme renal des lapins temoin . coloration HE..... ..
Gr × 10 et Gr × 40
- Planche2 :** Histologie du parenchyme renal des lapins traités par la moxidectint
coloration HE . **Gr × 10**
- Planche3 :** Histologie du parenchyme renal des lapins traite par la Moxidectine
coloration HE . **Gr × 40**

Liste des tableaux

Tableau I :	Classification des médicaments vétérinaires.....	16
Tableau II :	Formes pharmaceutiques classées selon la voie d'administration.....	16
Tableau III :	Effet du traitement sur l'évolution panderale durant l'expérimentation... chez les lapins	45
Tableau IV :	Effet du traitement sur l'évolution panderale durant l'expérimentation... chez les lapins	46
Tableau V :	Effet du traitement sur la prise alimentaire durant l'expérimentation..	47
Tableau VI :	Effet du traitement sur la prise alimentaire après l'expérimentation ..	48
Tableau VII :	Effet du traitement sur l'urée durant la période en J21 et J14.....	49
Tableau VIII :	Effet du traitement sur la créatinine durant la période en J21 et J14....	50
Tableau IX :	Effet du traitement sur l'acide urique durant la période en J21 et J14	51
Tableau X :	Effet du traitement sur le poids des reins.....	53

Résumé

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet toxique de la Moxidectine qui est un médicament antiparasitaire de la famille des lactones macrocycliques sur la fonction rénale des lapins mâles d'une souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*.

Pour cela, 10 lapins mâles ont été divisés en deux groupes de 5 animaux chacun : Le témoin qui a reçu 0,2 ml/lapin/3 fois/ semaine de l'eau physiologique par injection sous cutanée et le traité qui a reçu 0,2ml/lapin/3fois/semaine par injection sous cutanée de la MOX pendant 21 jours. La toxicité de la moxidectine a été examinée sur le poids corporel de l'animal, la quantité de la prise alimentaire, les variations biochimiques de la fonction rénale (Créatinine, Urée et Acide urique) ainsi que l'histologie.

Nos résultats ont montré des troubles du comportement physiques, une perte de poids et une diminution de la prise alimentaire chez les lapins traités par la mox par rapport aux témoins.

Les résultats de l'évaluation rénale ont montré une augmentation significative des taux sériques en urée ($4,75 \pm 0,31490$), créatinine ($14,16 \pm 0,30$) et acide urique ($34,3333 \pm 3,22145$), indiquant une fonction rénale altérée aussi bien qu'une baisse remarquable du poids corporel ($3100 \pm 99,348$).

L'examen histologique a révélé des modifications de la structure tissulaire du parenchyme rénal chez le groupe traité par la mox, à savoir : un épaississement de la capsule rénale, une dilatation de la chambre urinaire du glomérule, une diminution des tubules rénaux, une congestion vasculaire et une infiltration inflammatoire.

En conclusion, notre étude a démontré que la moxidectine provoque une néphrotoxicité.

Mots clés : Moxidectine, rein, Lapin, Histothologie, Fonction rénale.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the toxic effect of Moxidectin, which is an antiparasitic drug of the macrocyclic lactone family, on the renal function of male rabbits of a synthetic *Oryctolagus cuniculus* strain.

For this, 10 male rabbits were divided into two groups of 5 animals each: The control which received 0.2 ml/rabbit/3 times/week of physiological water by subcutaneous injection and the treated which received 0.2 ml/rabbit/3 times/week by subcutaneous injection of MOX for 21 days. The toxicity of moxidectin was examined on animal body weight, amount of food intake, biochemical variations in renal function (Creatinine, Urea and Uric Acid) as well as histology.

Our results showed physical behavioral disturbances, weight loss and decreased food intake in mox-treated rabbits compared to controls.

The results of renal evaluation showed a significant increase in serum urea (4.75 ± 0.31490), creatinine (14.16 ± 0.30) and uric acid (34.3333 ± 3.22145), indicating impaired kidney function as well as a remarkable drop in body weight (3100 ± 99.348).

Histological examination revealed changes in the tissue structure of the renal parenchyma in the mox-treated group, namely: thickening of the renal capsule, dilation of the urinary chamber of the glomerulus, reduction of the renal tubules, congestion vascular and inflammatory infiltration.

In conclusion, our study demonstrated that moxidectin causes nephrotoxicity.

Key words : Moxidectin, kidney, Rabbit, Histochemistry, Renal function.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير السام لموكسيدكتين Moxidectin ، وهو عقار مضاد للطفيليات من عائلة اللاكتون macrocyclic macrocyclic lactone ، على الوظيفة الكلوية لذكور الأرانب من سلالة *Oryctolagus cuniculus*.

لهذا تم تقسيم 10 ذكور من الأرانب إلى مجموعتين من 5 حيوانات لكل منهما: المجموعة الضابطة التي تلقت 0.2 مل / أرنب / 3 مرات / أسبوع من الماء الفسيولوجي عن طريق الحقن تحت الجلد والمعاملة والتي استقبلت 2.0 مل / أرنب / 3 مرات / أسبوع عن طريق الحقن تحت الجلد من موكس لمدة 21 يوماً. تم فحص سمية الموكسيدكتين على وزن جسم الحيوان وكمية الطعام المتناول والتغيرات البيوكيميائية في وظائف الكلى (الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك) وكذلك الأنسجة.

أظهرت نتائج اضطرابات سلوكية جسدية وفقدان الوزن وانخفاض تناول الطعام في الأرانب المعالجة بالمكس مقارنة بالضوابط.

أظهرت نتائج التقييم الكلوي زيادة معنوية في اليوريا في الدم (0.31490 ± 4.75) والكرياتينين (0.30 ± 14.16) وحمض البوليك (3.22145 ± 34.3333) ، مما يشير إلى ضعف وظائف الكلى وكذلك انخفاض ملحوظ في وزن الجسم (99.348 ± 3100) .

كشف الفحص النسيجي عن تغيرات في بنية النسيج الكلوي في المجموعة المعالجة بالموكس ، وهي: سماكة الكبسولة الكلوية ، واتساع الغرفة البولية في الكبيبة ، وتقليل الأنابيب الكلوية ، واحتقان الأوعية الدموية والتسلل الالتهابي.

في الختام ، أظهرت دراستنا أن الموكسيدكتين يسبب السمية الكلوية.

الكلمات المفتاحية : Moxidectin ، الكلى ، الأرنب ، علم الأنسجة ، وظائف الكلى

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des planches

Liste des tableaux

Résumé

Glossaire

Sommaire

INTRODUCTION..... 1

CHAPITRE I : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I. REIN.....	2
1. Anatomie et histologie.....	4
1.1. Conformation externe.....	4
1.2. Connformation interne.....	5
1.2.1. Partie cortical (Cortex).....	5
1.2.2. Partie médulaire (Médula).....	5
1.2.3. Papilles rénal.....	6
1.2.4. Bassinet.....	6
2. Vascularisation et innervation du rein.....	6
3. Néphron.....	7
3.1. Composition du néohron.....	8
3.1.1. Glomérule.....	8
3.1.2. Tubules.....	8
a. Tube contourné proximal (TCP).....	8
b. Anse de Henlé.....	9
c. Tube contourné distal (TCD).....	9
d. Tube collecteur (TC).....	9

4. Physiologie.....	10
4.1. Formation et élimination des urines.....	10
4.1.1. Filtration glomérulaire.....	10
4.1.2. Réabsorption tubulaire.....	11
4.1.3. Sécrétion tubulaire.....	11
4.2. Epuration des déchets azotés.....	12
4.2.1. Urée.....	12
4.2.2. Créatinine.....	12
4.3. Fonction endocrine.....	12
4.3.1. Vitamine D.....	12
4.3.2. Erythropoïtine.....	13
4.3.3. Rénine.....	13
I. MOXIDECTINE.....	16
1. Définition du médicament vétérinaire.....	16
2. Constituants de médicament vétérinaire.....	16
3. Classification des médicaments vétérinaires.....	17
4. Voies d'administrations des médicaments vétérinaires.....	17
5. Antiparasitaire.....	18
5.1. Définition du parasite.....	18
5.2. Définition des antiparasitaires.....	18
6. Lactones Macrocycliques.....	18
6.1. Définition des lactones macrocycliques.....	18
6.2. Classification des lactones macrocyclique.....	18
7. Moxidectine.....	19
7.1. Historique.....	19
7.2. Structure chimique.....	20
7.3. Propriétés.....	20
7.4. Données disponibles sur la pharmacocinétique de la moxidectine.....	21
7.4.1. Devenir de la moxidectine dans l'organisme de mammifères.....	21
7.5. Mode d'action de la moxidectine.....	21
7.6. Toxicité de la moxidectine.....	22
8. Néphrotoxicité médicamenteuse.....	22

1.Matériel	25
1.1.Materiel Biologique.....	25
1.2. Materiel Non Biologique	26
2.Méthodes.....	27
2.1. Protocol Experimental	27
2.2. Identification et marquage	28
2.3. Periode d’acclimatation.....	28
2.4.Pesée.....	28
2.5.Repartition des lots.....	29
2.6.Prelevement sanguin.....	30
3.Dosage des parametres biochimiques.....	32
3.1. Dosage de l’urée.....	32
3.2. Dosage de la creatinine.....	34
3.3. Dosage de l’acide urique.....	35
4.Sacrifice des animaux et prélevement d’organes.....	37
4.1.Etude statistique	37
4.2. Coloration histologiques.....	39
5. Etude statistique.....	41
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	
1.RESULTATS.....	44
1.Effet du traitement sur le comportement des lapins	44
2.Effet du traitement sur l’évolution pondérale.....	44
3.Effet du traitement sur la prise d’aliment.....	46
4.Effet du traitement sur le bilan rénal.....	49
4.1.Effet du traitemnt sur l’urée.....	49
4.2.Effet du traitement sur la créatinine.....	50
4.3. Effet du traitement sur l’acide urique.....	51
5.Effet du traitement sur le poids des reins (droi et gauche).....	52
6.Effet du traitement sur l’histologie rénale.....	54
6.1. Observation macroscopique.....	54
6.2.Observation microscopique.....	54
2.DISCUSSION	59
Conclusion et perspectives.....	64
Références Bibliographiques.....	66

introduction

Refferences bibliographiques

Introduction

De nos jours, environ 2000 molécules pharmaceutiques actives entrent dans la composition des médicaments administrés aux hommes ou aux animaux. Ces composés et leurs résidus semblent de plus en plus préoccupants pour l'environnement à mesure que la consommation augmente (**Allabi et al., 2012**).

Etant donné que les médicaments ont pour propriété d'agir sur des cibles biologiques, des concentrations infimes présentes dans l'environnement (ng L⁻¹ – µg L⁻¹) peuvent avoir involontairement aussi des effets sur les organismes vivants (**Bernard et al., 2020**).

Le rein est l'un des principaux organes cibles de la toxicité induite par les xénobiotiques y compris les médicaments du fait de ses fonctions de filtration, transport, réabsorption et métabolisme de substances chimiques. Les néphrotoxicités d'origines iatrogène, professionnelle ou environnementale seraient l'étiologie la plus fréquente d'atteinte rénale aiguë dans la population générale (**Gueguen et al., 2012**).

La moxidectine fait partie de la classe des médicaments antiparasitaires la plus utilisée dans le domaine vétérinaire car c'est un macrolide qui joue un rôle primordial dans la lutte parasitaires (gale, poux, tiques, insectes) (**Verdier, 2005**).

À cet égard, notre travail comprend la démonstration de l'effet toxique du médicament antiparasitaire sur les changements du poids corporel, la consommation d'aliments, les changements du comportement chez les lapins mâles de race synthétique, les paramètres biochimiques et histologique du rein.

Notre travail est divisé en trois chapitres fondamentaux, le premier présente une synthèse bibliographique qui donne des informations générales sur ; le rein "l'organe purificateur de l'organisme " ainsi que la moxidectine, le deuxième chapitre sur le matériel et méthodes employés et le dernier chapitre sur les résultats obtenus et leur discussion par rapport au données bibliographiques.

Chapitre 1 :

Données Bibliographiques

I. REINS

1. Anatomie et histologie

Le rein est un organe au nombre pair (gauche et droit) de couleur rougatre ayant une forme d'haricot qui pèse environ 150 g et mesure, 12 cm de longueur, avec une largeur de 6 cm et 3cm d'épaisseur (**Lebas, 2003 ; Gougoux, 2005**). Il est situé au dessus de la taille entre le peritoine et la paroi posterieure de l'abdomen, est bien localisé entre la 12 douzieme vertebre thoracique et la troizieme vertebre lombaire, avec un emplacement plus avancé du rein droit contrairement au rein gauche (**Brunner et al., 2011**).

Les reins du lapin sont plus petits, de couleur brune, avec une surface lisse, et une longueur de 3 cm et de 1,5 à 2 cm de largeur. Chacun pèse 8 à 12 grammes et représentent environ 1/160 du poids corporel (**Barone, 1990**).

1.1. Conformation externe

Les reins sont plats dorso-ventralement et légèrement aplatis sur le dos. Par conséquent, chaque rein a deux faces, deux extrémités et deux bords. La face est une ventrale et une dorsale, légèrement convexe. Le coté lateral est convexe et épais. Le bord médial est court et fortement découpé par le hile rénal. Ce dernier, permet l'accès au sinus rénal et donne accès aux vaisseaux sanguins et aux nerfs de l'Organes et uretères (**Figure 1**). Il est communément plus court sur la face ventrale. Et les deux extrémités (caudales et craniales) sont épaisses et rondes (**Barone, 2001**).

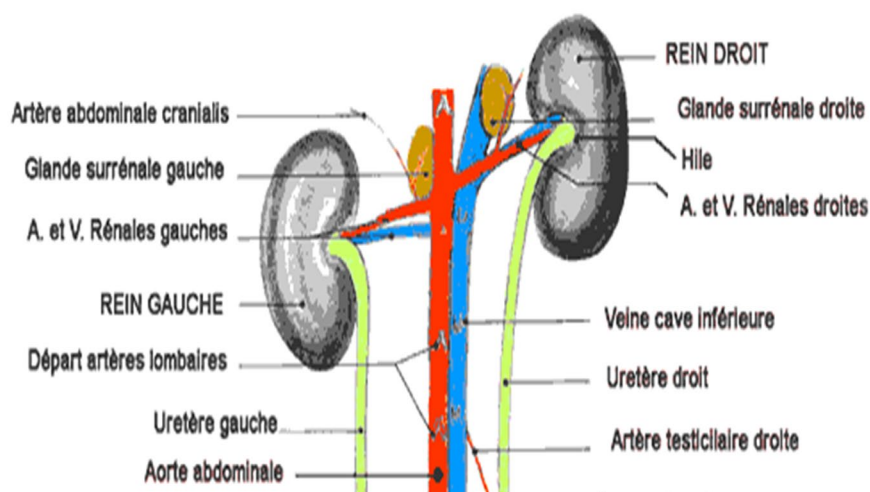


Figure1 : Morphologie externe des reins et son emplacement dans le corps (**Lebas, 2003**).

1.2. Conformation interne

Une capsule fibreuse très résistante couvre toute la surface de chaque rein, A l'intérieure de cette capsule, on trouve le parenchyme rénal, ce dernier est composé avec une partie périphérique : le cortex ; et une partie médiane : la médulla, l'ensemble s'organisant autour d'un sinus accueillant la partie centrale qui est le bassinnet (**Figure 2**) (**Labriffe, 2021**).

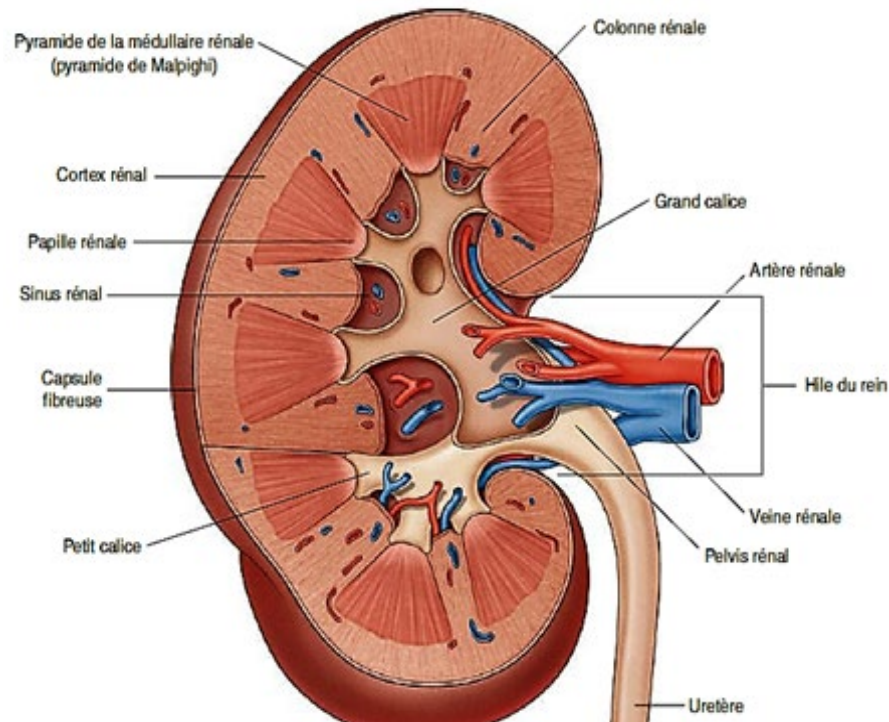


Figure 2 : Coupe longitudinale du rein montrant sa morphologie interne (**Bernard et Jean, 2011**).

1.2.1. Partie corticale (cortex)

C'est la partie périphérique des reins, sous la capsule fibreuse qui l'entoure. Elle est d'environ 1 centimètres d'épaisseur, c'est une couche de couleur jaunâtre avec un aspect lisse (**Bernard et Jean, 2011**).

1.2.2. Partie medullaire (medulla)

Localisé au centre de chaque rein, et constitue la partie la plus foncée avec un aspect fibreux. Elle est divisée en deux régions : la médullaire externe et la médullaire interne que l'on peut

voire par l'acide périodique de Sciff. Elle est formée à partir d'environ 8 à 12 pyramides appelés pyramides de Malpighi qui sont séparés par un tissu cortical (colonne de Bertin) ; la base de ces structures coniques (pyramides) est située à la jonction crtico-medullaire, et le sommet de chaque pyramide appelé la papille renale (**Monot, 2014**).

1.2.3. Papilles renal

Sont percées de 15 à 20 orifices correspondant à l'ouverture des tubules urinaires et font des Saillies dans les calices, ces papilles se projetent dans le bassinnet (**Bernard et Jean, 2011**).

1.2.4. Bassinet

C'est une structure sous forme d'entonnoir, formé de calices mineurs et de calices majeurs. Il se prolonge dans sa partie inférieure par l'urètre, il chemine 30cm en position rétropéritonéale et paravertébral, avant que se termine dans la vessie. Le role principale de l'urtere est l'excretion du l'urine de la vessie hors du corps. La fonction des voies urinaires, entre le bassinnet et l'urtere est du transporter l'urine produite par le nephron sans la modifier. (**Gougoux, 2005**).

2. vascularisation et innervation du rein

A. Vascularisation

La vascularisation rénale est assurée par l'artère rénale et la veine rénale, situées au niveau du hile dans le pédicule rénal (**Figure 3**). Le rein recoit du sang par une artèrerénale qui est une branche de l'aorte abdominale. C'est une artère à la fois nutritive et fonctionnelle. Dans le sinus rénal, l'artère se ramifie en branches, les artères interlombaires qui traversent dans la médulla, et passent entre les pyramides (**Rabiller, 2013**). A la jonction de la médulla et du cortex rénal les artères inter lombaires se divisent encore en artères arquées qui longent la médulla au niveau du cortex, enfin elles naissent plusieurs artères interlobulairesqui irriguent le cortex et forment les artérioles afférents et efférents, ainsi les capillaires peritubulaires des néphrons. Le retour veineux se fait par les veines du tissu rénal qui vont regrouper pour donner la veine rénale qui rejoint directement la veine cave inferieure (**Combaz, 2011**).

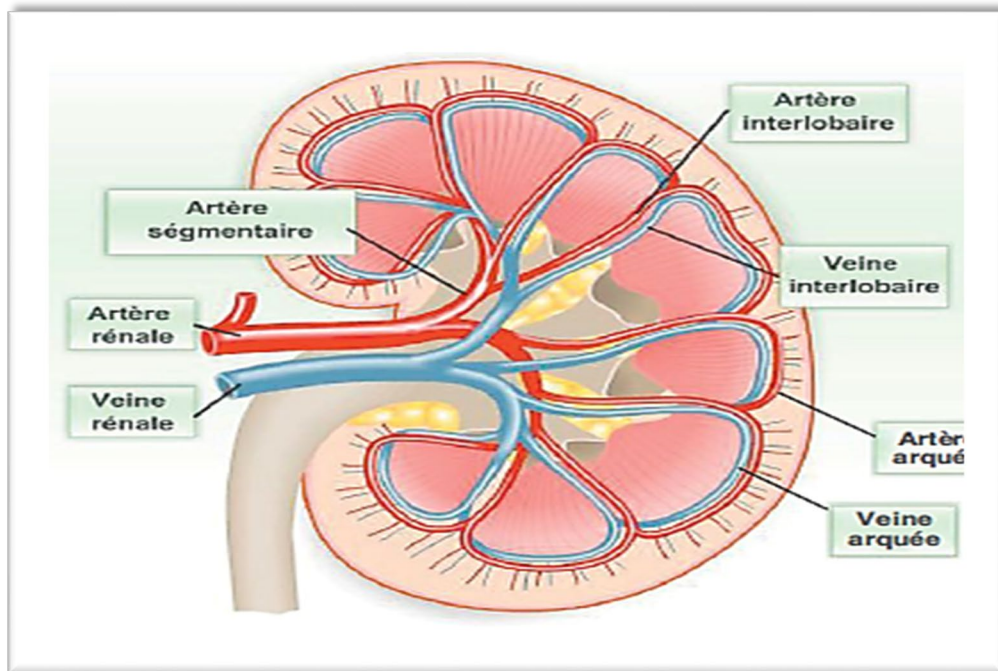


Figure 3. Vascularisation rénale (Bernard et Jean, 2011)

B. Innervation

Les vaisseaux sanguins des reins sont innervés par des fibres nerveuses sympathiques de système nerveux autonome, la majorité sont des nerfs vasomoteurs qui régulent le débit sanguin des reins par le changement du diamètre des artérioles rénales (vasoconstriction ou vasodilatation) (Tortora et Derrickson, 2010).

3. Néphron

C'est l'unité structurale et fonctionnelle du rein, on trouve environ 1 à 1,5 millions des néphrons présents dans chaque rein (Bernard et Jean, 2011). On distingue deux catégories de néphrons (Combaz, 2011) :

- **Les néphrons corticaux** : localisés au niveau du cortex superficiels et moyen, possèdent des tubules traversant un petit peu dans la médulla. Ils constituent 85 % des néphrons totaux.
- **Les néphrons juxtamédullaires** : localisés dans le cortex profond, leurs tubules traversent profondément la médulla rénale. Ils constituent 15% de la totalité des néphrons.

3.1. Composition du néphron

Le néphron est composé de : un glomérule , un tube contourné distal, un tube contourné proximal , un tube collecteur , et d'une anse de Henlé .

3.1.1. Glomérule

Chaque néphron contient un seul glomérule , sous forme d'une petite visicule spherique, situé dans le cortex rénal, leur diametre varie entre 200 a 300 micrometres .

Le glomérule est formé par 4 a 5 capillaires appartient de l'artériole afférent ; tous ces capillaires se regroupent et forment l'artériole éfférent , qui sort a coté de l'artériole afférent de la capsule de Bowmen . C'est le lieu de l'ultrafiltration du plasma a travers la membrane glomerulaire ainsi que la formation de l'urine primitive (**Bernard et Jean, 2011**).

3.1.2. Tubule

Rattaché au glomérule, il assure le transport de l'urine du glomérule vers le tube collecteur aussi bien la réabsorption et la sécretion de certains molécules .

Le tubule rénal est tapissé d'une seul couche de cellules épithéliales, ayant une forme differente selon la partie du néphron considéré , elles sont entourées par deux membranes distincts ; la membrane apicale (luminale) bordant la lumière tubulaire, et la membrane basolatéral du côté péritubulaire.

Le tubule présent trois ségments hétérogènes nommés suivant leurs fonctions et leurs localisations anatomiques :

- a. **Tubule contourné proximale (TCP)** : c'est la première partie du tubule rénal, qui succède au glomérule, et situé uniquement dans le cortex rénal, il est constitué par une monocouche de cellules épithéliales de forme cubiques avec plusieurs mitochondries, dont leurs membrane apical possède plusieurs microvillosités en bordure en brosse comme les stuctures intestinales (**Figure 4**), ce qui va permettre d'augmenter la surface de contact avec le filtrat glomérulaire ainsi que l'augmentation de la reabsorption de l'eau et d'autres soluté (prèsque 70 pourcents du filtrat est reabsorbé dans ce ségment) (**Bernard et Jean, 2011**).

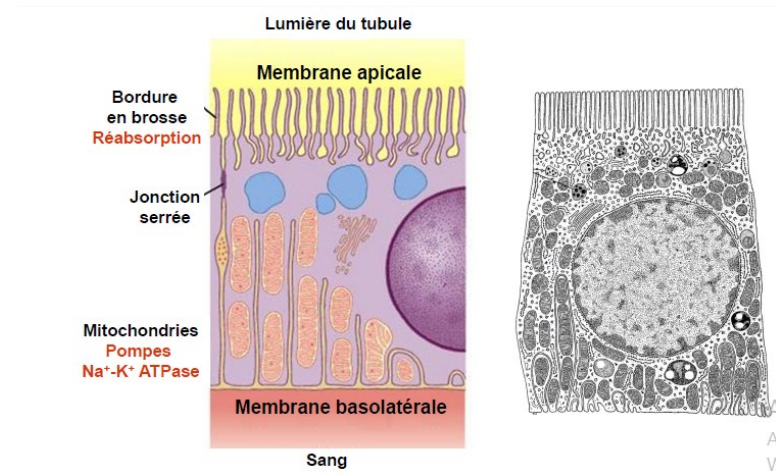


Figure 4: Ultrastructure de la cellule du tubule contourné proximal (Godin , 2012).

- b. **Anse de Henlé :** est une structure en épingle à cheveux, localisée au niveau des pyramides de Malpighi, constituée par des cellules épithéliales dépourvues de bordure en brosse. Elle est subdivisée en deux branches descendante plus fine traversant moins profondément dans la médullaire (Figure 5). L'anse de Henlé est impliqué dans la réabsorption de l'eau favorisant ainsi la concentration de l'urine qui devient hypertonique par rapport au plasma (Labrieffe, 2021).
- c. **Tubule contourné distal (TCD) :** Fait suite à l'anse de Henlé, dont l'épithélium comprend des cellules grandes et serrées les une contre l'autres. Il est indispensable dans la réabsorption indépendante du Na, Mg et du Ca sous un contrôle hormonal, et également dans le maintien de l'équilibre acido-basique (Labrieffe, 2021).
- d. **Tubule contourné collecteur (TC) :** la partie la plus distale du néphron, il est formé par des cellules identiques que les cellules de TCD mais quantitativement différentes. Le TC assure l'équilibre final de la concentration en Na^+ , K^+ et du PH de l'urine définitive (Lacour et Belon, 2015).

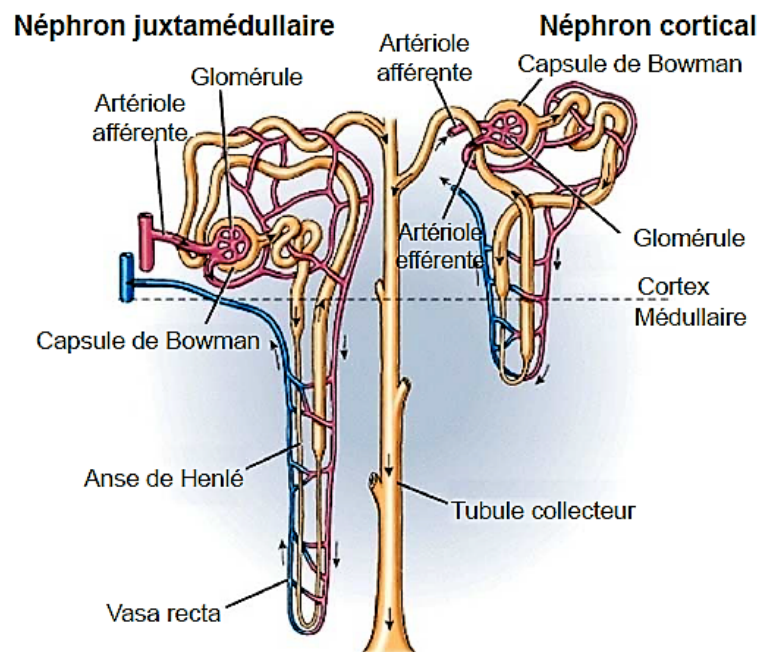


Figure 5: Schéma représentatif des deux types du néphron et les ses éléments constitutifs (Combaz, 2011).

4. Physiologie

Les reins assurent une double fonction exocrine et endocrine :

4.1 . Formation et élimination des urines (fonction exocrine)

Le néphron assure la formation de l'urine via trois étapes successifs qui sont la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire.

4.1.1. Filtration glomérulaire

Constitue la première étape de la formation des urines ou l'urine primitive, se passe dans le capillaire glomérulaire, durant laquelle se fait le passage de l'eau et le plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire par un mécanisme actif non sélectif, separent ainsi le plasma (Hallouët et Borry, 2009).

4.1.2. Réabsorption tubulaire

L'urine primitive obtenue, va subir plusieurs étapes modifications dans les tubules rénaux, qui constituent le lieu de la réabsorption et de la sécrétion de plusieurs molécule. La réabsorption tubulaire permet de garder uniquement les molécules nécessaires au fonctionnement de l'organisme tel que le glucose, acide aminés qui sont réabsorbés au niveau du tubul proximal, alors que l'eau et certains minéraux telque le Na sont réabsorbés dans les tubules distals du néphron (**perucca, 2008**).

4.1.3. Sécrétion tubulaire

La dernière étape de la formation des urines, permet l'élimination de certains substances qui ne sont pas presentes dans l'urine primitive comme la créatinine et d'autre ions telque le K⁺ aussi d'autres molécules comme les médicaments ou des substances toxiques passant directement dans le filtrat à travers des cellules tubulaires pour être évacuer dans l'urine (**Figure 6**) (**Rabiller, 2003**).

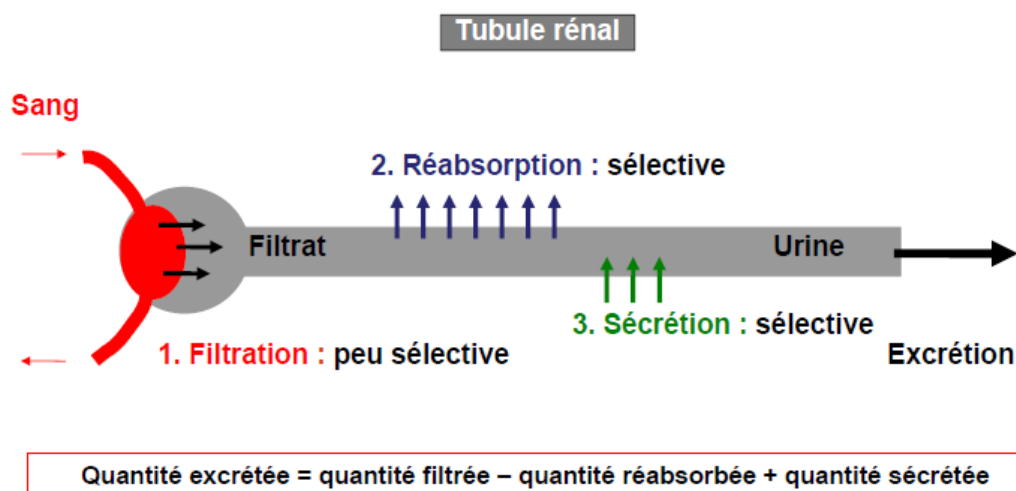


Figure 6 : les trois principales fonction du rein (**Godin, 2012**)

4.2. Epuration des déchets azotés

Le rein est l'organe principal de l'élimination des déchets produits lors du métabolisme protéique ainsi d'autres déchets des substances organiques, parmi les déchets du métabolisme protidique sont l'urée, créatinine et acides urique.

4.2.1. Urée

L'urée $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, est présente dans le corps humain en tant que principal produit azoté final de la dégradation des acides aminés (Fox et al., 1923 ; Roche et al., 1990)

4.2.2. Créatinine

La créatinine est synthétisée à partir de la créatine-phosphate par la perte d'eau et la conversion de l'ADP en ATP, une réaction irréversible chez les mammifères. La créatinine ainsi formée n'est pas liée aux protéines plasmatiques et n'a aucun effet physiologique. C'est un déchet principalement excrété par les reins (Tournoiset Canivet, 2012). La quantité de créatinine produite par le sujet chaque jour dépend de : L'âge, sexe, masse musculaire, situation métabolique (anabolisme, catabolisme) et apports alimentaires (Canaud, 2008).

4.3. Fonction endocrine

Les reins ont des fonctions endocriniennes de base : production d'hormones qui ciblent soit les reins ou en dehors des reins.

4.3.1. Vitamine D

Les reins participent à la synthèse de la forme active de la vitamine D. Il permet la génération de $1,25(\text{OH})_2$ -vitamine D ou calcitriol au niveau du TCP sous l'action de la 1α -hydroxylase sous l'inspection de l'hormone parathyroïdienne. Cette vitamine lipophile est impliquée dans la régulation de l'équilibre du phosphate de calcium. Elle permet l'absorption du calcium et du phosphore au niveau digestif, leur réabsorption au niveau rénale, et favorise l'hyperplasie osseuse (Bessaguet et Desmoulière, 2020).

4.3.2. Érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine fabriquée dans le cas d'une l'hypoxie. Ce changement d'oxygénation dans les artères rénales est repéré par les cellules intestitielles peritubulaires du cortex qui font la synthèse et la libération de l'EPO.

Cette glycoprotéine à un site d'action favorisé dans la moelle osseuse responsable de la synthèse des globules rouges pour combler la baisse d'oxygène dans le sang (**Bessaguet et Desmoulière, 2020**) .

4.3.3. Rénine

Cette dernière fait partie du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) et qui est responsable de la regulation du volume extracellulaire et la pression artérielle.

Cette Enzyme clive l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I. L'Angiotensine II est formée par le clivage de l'angiotensine I par une enzyme de conversion. L'angiotensine II est un véritable vasoconstricteur qui provoque la libération d'aldostérone (**Figure 7**). Pour un faible volume sanguin, La rénine est fabriquée par les cellules de l'appareil juxta glomérulaire. Cette sécrétion est sous un contrôle nerveux autonome sympathique (**Figure 8**) (**Bessaguet et Desmoulière, 2020**).

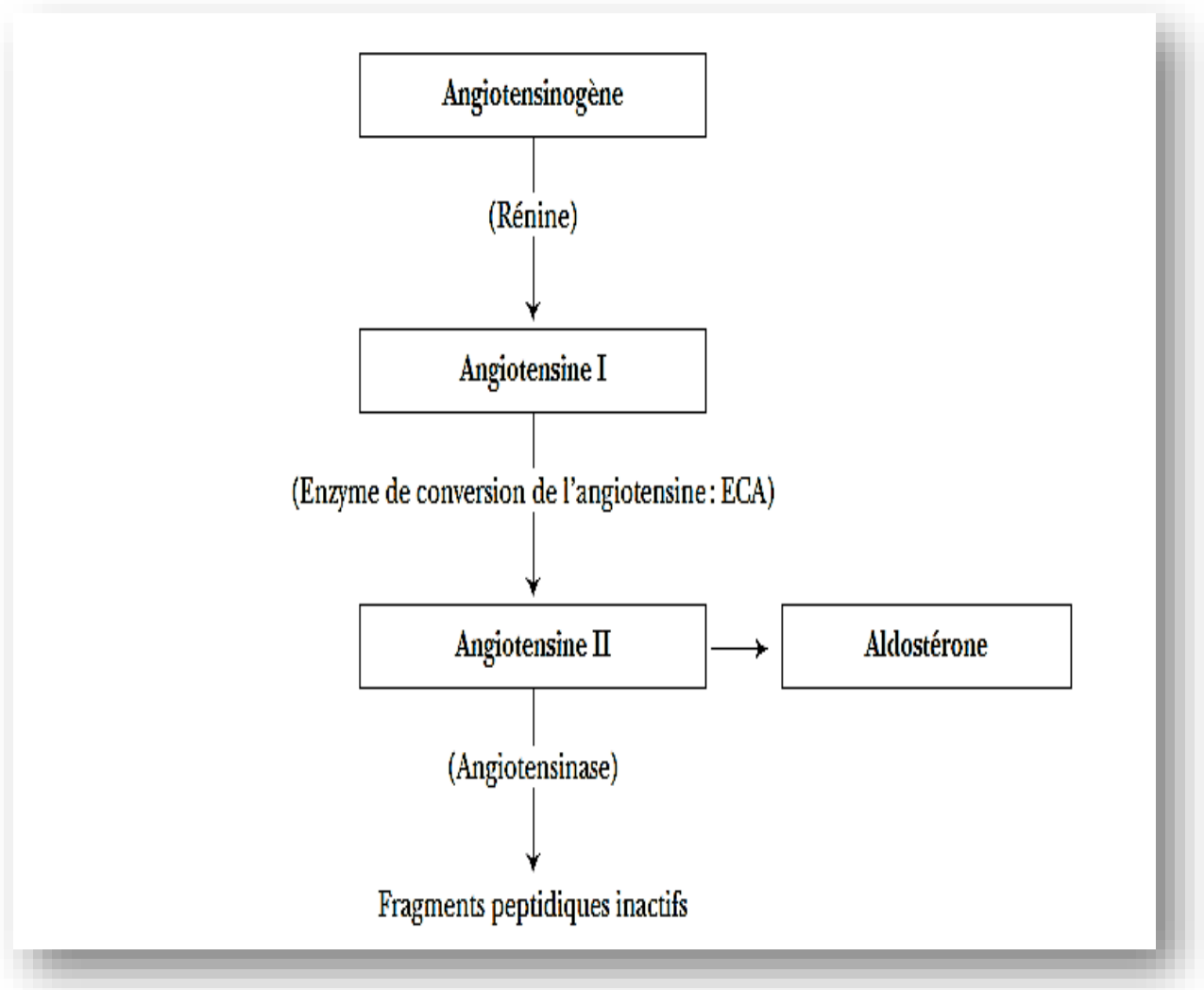


Figure 7 : Schema simplifié du système rénine angiotensine Aldostérone (Gougoux, 2005).

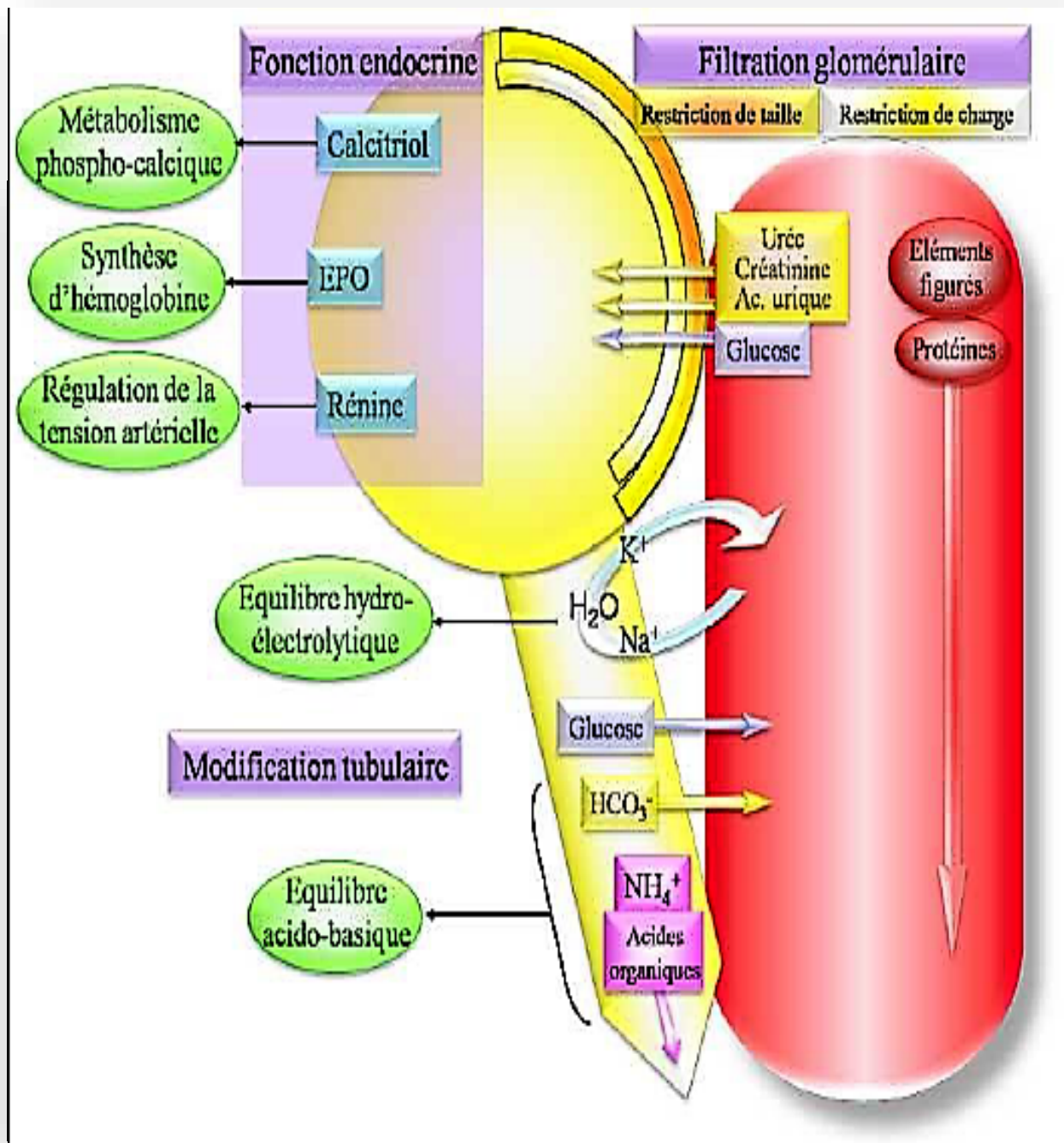


Figure 8: Synthèse de la physiologie renale (Hanba, 2019)

I. Moxidectine

1. Définition du médicament vétérinaire

Un médicament vétérinaire est une substance ou une composition dont il est démontré qu'elle possède des propriétés thérapeutiques, ou qu'elle est administrée dans le but d'établir un diagnostic chez un animal. Il est souvent utilisé pour guérir, soulager ou prévenir les maladies chez les animaux (Eric, 1988).

2. Constituants du médicament vétérinaire

Fondamentalement, tout médicament est composé de deux parties : le principe actif et l'excipient (Eric, 1988) .

- Les principes actifs sont des molécules aux propriétés pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique d'un médicament. Il est à noter qu'un médicament peut contenir un ou plusieurs principes actifs, selon l'effet thérapeutique recherché.
- L'excipient fait référence à la substance qui accueille l'ingrédient actif. Il permet la préparation, la conservation et l'administration du médicament. Il agit en protégeant l'ingrédient actif, en le transportant vers les organes cibles et en le libérant au bon moment pour augmenter l'efficacité du médicament.

Le médicament peut également contenir un ou plusieurs excipients. On peut distinguer selon leurs propriétés physiques :

- Les excipients solides (amidon, sucre),
- les excipients liquides (eau, huile, éthanol),
- Les excipients pâteux (vaseline, polyéthylène glycol ou PEG),
- Les excipients gazeux (pour les aérosols).

3. Classification des médicaments vétérinaires

La classification et les voies d'administrations des médicaments sont présentés dans le tableau I et II.

Tableau I : Classification des médicaments vétérinaires (Assoumy, 2009)

Classe	Exemple
Les antibiotiques	Colistine, Néomycine
Les vaccins	HB1, La sota, H120
Les antiparasitaires	Moxidectine, Sélamectine
Les hépato-protecteurs	Clanobutine, Sorbitol 003)
Les vitamines	Rétinol, Calciférol

4. Voies d'administration des médicaments

Tableau II : Formes pharmaceutiques classées selon la voie d'administration (OIE, 2008)

Voie d'administration	Formes pharmaceutique
Orale	Solide : comprimés, capsules, pilules, granules, poudres, cachets, liquides : Sirop, potion, suspension et solution buvable, huiles
Parentérale	Solution et suspension injectables, implants
Voie rectale	Suppositoires, capsules rectales, pommades rectales, lavements
Vaginale	Ovules, capsules vaginales, comprimés vaginaux, solutés, crèmes, mousses, gelées
Ophthalmique	Collyres , pommades ophtalmiques , bains oculaires
Aérienne	Gouttes nasales, collutoires, gargarismes, aérosols, inhalations, bains de bouche.
Auriculaire	Gouttes, pommades, otocones
Percutanée	Pommades, crèmes, gels, pates, mousses, liniments, lotions, sinapismes.
Intrapéritonéale	Solution et suspensions injectables, implants

5. Antiparasitaire

5.1. Définition du parasite

C'est un être vivant (qui peut être soit : animal ou champignon) qui vit la totalité ou une partie de son existence, en dépendant d'un autre organisme (l'hôte) (AFEP, 1998).

5.2. Définition des antiparasitaires

C'est des médicaments qui s'opposent au développement des parasites qui provoquent des problèmes chez leurs hôtes (Faure *et al.*, 2015).

6. Lactones macrocycliques

6.1. Définition des lactones macrocycliques

C'est des antiparasitaires constitués par un ensemble de molécules synthétisées par des bactéries appelées : streptomyces.

6.2. Classification des lactones macrocycliques

On peut les répartir en 2 classes (Figure 9) (Galea, 2006) :

- Classe des avermectines : qui contient : l'ivermectine, la doramectine, l'éprinomectine et la sélamectine.
- Classe des milbémycines : qui contient : la moxidectine et la milbémycine oxime.

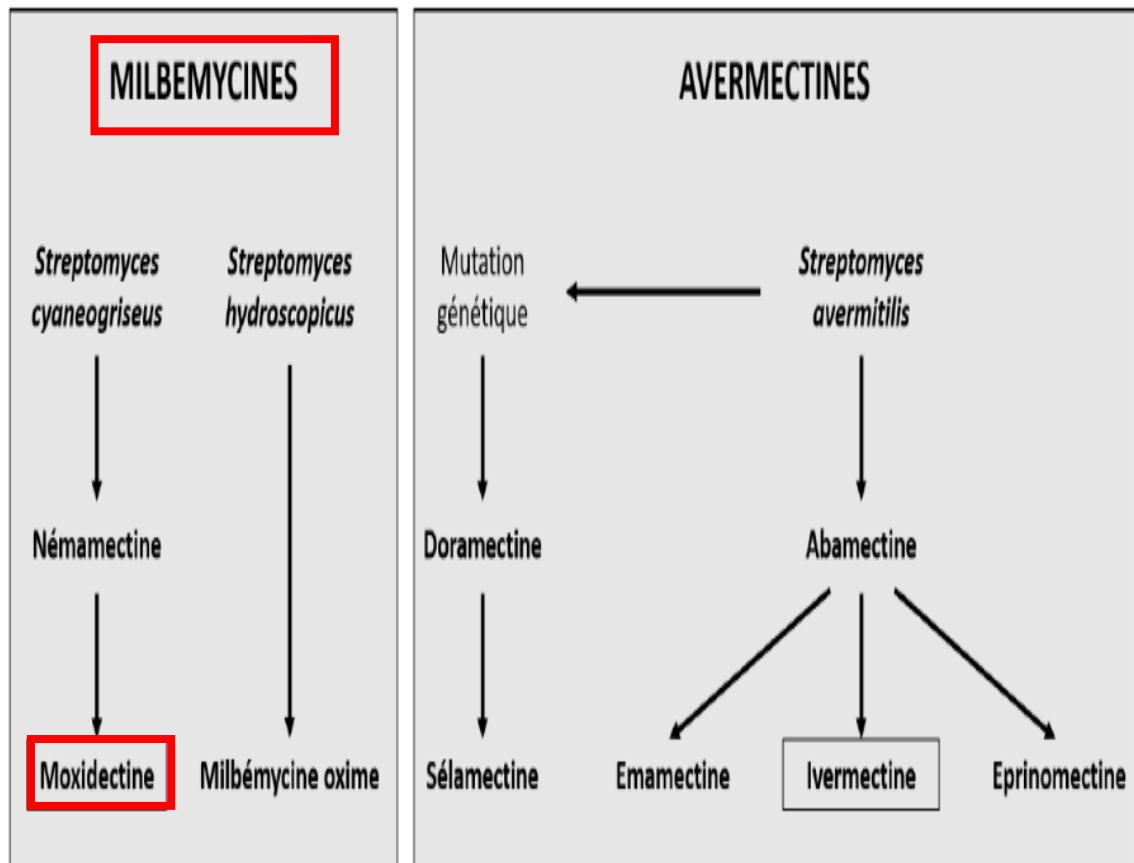


Figure 9: Représentation schématisée de l'affiliation des lactones macrocycliques (Prichard et al., 2012)

7. Moxidectine

7.1. Historique

La moxidectine est un composé semi-synthétique qui a été introduit en 1989 à partir de la némadectine (qui est une milbémycine révélée dans les années 1980). La MOX est obtenue par : la fermentation de *Streptomyces cyaneogriseus* (qui est une substance non cyanogène) : en 1983 le germe a été isolé en Australie dans un échantillon de sable rouge (Bayer, 2005) et (Vandaele, 2005). En 1995, la France a commencé la commercialisation de la moxidectine sous le nom de : Cydectin® comme agent antiparasitaire (interne et externe) chez les ruminants (Beugnet Bourdoiseau, 1997).

7.2. Structure chimique

La combinaison de fermentation des bactéries filamenteuses de type Streptomyces pour donner dans la première étape le némadectine qui subit lui aussi des modifications pour la formation de moxidectine dans la deuxième étape (**figure 10**) (**Carter , 1988**) .

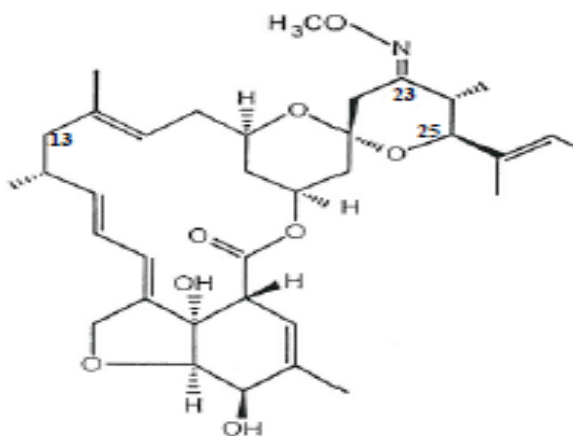


Figure10 : Structure chimique de la Moxidectine (Courtney, 1995)

7.3. Propriétés

C'est une molécule lipophile, et donc soluble dans les solvants organiques. Sa solubilité dans l'eau (0,51mg/L) est plus grande que celle de l'ivermectine (0,006 à 0,009mg/L), et cette dernière n'est pas affectée par les variations de pH (Lanusse et al., 1997 ; Rock et al., 2002).

7.4. Données disponibles sur la pharmacocinétique de la Moxidectine

7.4.1. Devenir de la moxidectine dans l'organisme de mammifères

En utilisant la MOX marquée au C14 chez les chevaux (Afzal, 1997), Les moutons (Afzal, 1994) et les bovins (Zulalian, 1994) donnent des résultats similaires :

La MOX est abondamment distribuée dans tous les tissus et sa lipophilie lui donne une grande opportunité d'être distribuée dans l'organisme à partir du compartiment sanguin.

Des études ont montré que les concentrations plasmatiques et les concentrations observées dans les sites d'action comme : (ex: muqueuse digestive et peau) sont étroitement liés dans le cas des lactones macrocycliques et de la moxidectine particulièrement. On la retrouve notamment en fortes concentrations dans le tissu adipeux abdominal et dorsal, sa localisation dans les tissus adipeux facilite sa longue conservation dans l'organisme. Ensuite, il s'est avéré qu'elle est plus faible dans le foie, les reins ensuite les muscles (Lifschitz, 1999).

7.5. Mode d'action de la moxidectine

Elle se fixe d'une façon irréversible sur les récepteurs au Glutamate situés sur certains canaux à chlore (GluCl_s) des cellules nerveuses du parasite, ce qui provoque l'ouverture permanente du canal dépendante du récepteur, conduisant l'entrée d'un courant négatif des ions Cl⁻, qui va créer une hyperpolarisation cellulaire, provoquant à la fin une inhibition de l'activité neuronale et donc une paralysie flasque du parasite (Lamassiaude, 2020).

Action sur le GABA

La moxidectine stimule la libération du GABA (acide gamma-amino-butérique) et augmente sa liaison avec les récepteurs postsynaptiques, et comme le GABA agit en tant que neurotransmetteur, inhibiteur va à son tour inhiber les stimulations post synaptiques des neurones donc l'influx nerveux est stoppé chez les nématodes provoquant ainsi la mort (Plumb, 1999).

7.6. Toxicité de la moxidectine

L'utilisation de la MOX chez les mammifères en bonne santé ne provoque pas des risques importants, mais en cas de surdosage importants, le traitement peut causer une éventuelle toxicité responsable au signes d'ataxie, tremblement, hypotermie, hyper-salivation, et parfois des comas conduisant ainsi la mort de l'animal traité (**Roulet et al., 2003**).

La MOX agit sur les récepteurs au GABA situé dans le système nerveux central (SNC), qui lui-même protège par la p-glycoprotéine localisée au niveau de la barrière hémato-encéphalique qui joue un rôle majeur dans la détoxification et bloquant l'entrée des lactones macrocycliques dans le système nerveux. Cependant, la MOX à forte concentration entraîne des effets néfastes dans le système nerveux chez certains mammifères présentant une déficience de leur barrière hématoencéphalique. Le traitement par la MOX peut aussi engendrer une toxicité de la faune du sol (certains insectes comme les bousiers et certaines plantes) à cause des excréments fécaux des animaux traités (**Lamassiaude, 2020**).

8. Néphrotoxicité médicamenteuse

Les reins sont la cible principale de la toxicité médicamenteuse (**Lord et al., 2002**). Les médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) en : affectant directement les tubules rénaux (par ex : les aminoglycosides), en réduisant l'irrigation rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), cyclosporine, etc.) ou par néphrite interstitielle aiguë. Ils peuvent également provoquer une insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle chronique et nécrose papillaire (par ex : AINS) (**Matzke et al., 1997; Devasmita et al., 1997 ; Beugnet F et al., 1997**).

La plupart des médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale si des quantités toxiques sont ingérées. De même, toute insuffisance rénale aiguë peut également devenir chronique si nous n'intervenons pas à temps (**Lord et al., 2002**).

Plusieurs classes de médicaments ont été liées à une incidence accrue de néphrotoxicité. Les plus courants sont : les analgésiques (AINS, acétaminophène), les antibiotiques (surtout les aminosides et la vancomycine), les IECA et les agents de contraste (**Matzke et al., 1997 ; Devasmita et al., 1997**)

Chapitre 2 :

Materiel et Méthodes

Présentation de l'étude

Notre projet de fin d'étude a été effectué dans une période de trois mois s'étalant du mois de février au mois de mai 2022, et le principal objectif de ce travail c'est de faire briller une lumière sur une étude biochimique et histologique de la fonction rénale traité par : un médicament vétérinaire qui est la Moxidectine .

Cette expérimentation a été réalisé au niveau du :

- Clapier de la station expérimentale de la Faculté des Sciences de la Nature et de la vie de l'université Blida 1 (**Figure 11**).
- Laboratoire d'analyses médicales de la polyclinique Chaiba, Tipaza (**Figure 11**).
- Laboratoire d'anatomopathologie kolea, Tipaza.



Figure11 : Clapier de la station expérimentale de la faculté SNV Blida 1 et le laboratoire d'analyses médicales (Photo originale).

Les principaux paramètres mis en évidence sont les suivants :

- Variation du poids corporel des animaux.
- Variation du poids absolu des deux reins : gauche et droit.
- Les principaux paramètres biochimiques de la fonction rénale : urée, créatinine, et acide urique.
- L'étude histologique des reins.

1. Matériel et méthodes

1.1. Matériel biologique

Le présent travail a porté sur 10 lapins mâles d'une race locale *Oryctolagus cuniculus* fournis par une animalerie à Sétif, âgés de 7 mois et ayant un poids moyen qui varie entre 3 et 4 kg et qui sont répartie en deux lots comme suit : 5 témoins et 5 traités. Les lapins sont repartis dans des cages aux conditions de l'animalerie avec une température entre 15 et 25 °C, avec un régime alimentaire équilibré (**Figure 12**) et de l'eau de robinet à consommation *Ad libitum*.

La classification de cette population appartient à un groupe des races légères comme les lapins Hollandais et Himalayens (**Zerrouki et al., 2001 ; 2004**), il présente plusieurs phénotypes de couleurs, qui est dû à la contribution des races importés (**Figure 13**): Fauve de Bourgogne, Blanc Néo, Californiens (**berchiche et kadi, 2002**).

Taxonomie du lapin (Nezar, 2009)

Règne : animal

Embranchement : vertébré

Classe : mammifères

Ordre : lagomorphes

Famille : léporidés

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cuniculus*



Figure 12 : Aliment utilisé pour les lapins (Photo originale)



Figure 13 : Différents phénotypes des lapins utilisés dans notre étude (photos originales)

1. 2. Matériel non biologique

Deux produits ont été utilisés dans notre étude : le médicament vétérinaire (Moxidectine) dont le nom commercial est la Cydectin® et le sérum physiologique à 9% (**Figure 14**).

Le matériel non biologique utilisé lors du présent travail à savoir : verrerie, réactifs chimiques, solutions et appareillages sont donnés dans l'annexe 1.



Figure 14 : Moxidectine (Photo originale)

2. Méthodes

2.1. protocole expérimental

Notre étude a porté sur : les variations du poids corporel, la prise d'aliment, le poids absolu du rein, le bilan rénal, et une étude histopathologique du rein chez les lapins males, après administration d'un médicament antiparasitaire moxidectin (MOX) pendant 21 jours .



Figure 15: la répartition des lapins dans les cages (photo originale)

2.2. Identification et marquage

Les lapins sont référenciés par un marquage spécifique (marqueur indélébile), chaque lapin est marqué au niveau de l'oreille par une numérotation individuelle.

Chaque lot est mis dans des cages avec une fiche sur laquelle sont reportés tous les points essentiels : la mention témoins ou traité, le numéro, la date et le sexe.



Figure 16 : Identification et marquage des lapins (photo originale) .

2.3. période d'acclimatation

Avant tout traitement, les lapins sont soumis à une période d'acclimatation de 15 jours, afin qu'ils s'adaptent aux conditions d'habitats et aux manipulateurs, pour éviter que ces derniers soient des facteurs qui peuvent moduler nos résultats.

2.4. Pesée

pendant la période d'acclimatation et toute la période d'expérimentation des pesées quotidiennes sont effectuées sur les lapins afin de suivre leurs évolutions pondérales et aussi des pesées de l'aliment (200 g par jour) et avec une vérification de la boisson consommée (la quantité d'eau est *Ad libitum*), avant chaque administration du médicament, les lapins sont pesés afin de déterminer la dose du traitement à administré pour chacun.



Figure 17 : Pesée des lapins (Photo original)

2.5. Répartition des lots

les dix lapins sont repartis en deux lots selon leurs poids moyen homogène (5 lapins dans chaque lot)

- 1^{er} lot : témoin a reçu de l'eau physiologique 3fois / semaine une dose de 0,2 ml/lapin
- 2^{eme} lot : traité par : la moxidectine 3fois / semaine une dose de 0,2 ml/lapin .

l'expérimentation a duré 35 jours à savoir 2 périodes dont :

1. Une période de 21 jours durant laquelle les lapins sont traités par : l'antiparasitaire
2. une période d'arrêt du traitement de : 14 jours dans laquelle les lapins ne reçoivent aucun traitement, seulement une observation de l'effet du médicament sur leurs comportements physique, leurs évolutions pondérales ainsi que leurs consommations alimentaires.



Figure 18 : Injection des produits utilisés (photo original)

2.6. Prélèvement sanguin

Deux prélèvements sont effectués pendant la période d'expérimentation en : j 21 et j 35 sur les lapins mis à jeun la veille du prélèvement.

- le 1^{er} prélèvement effectué au niveau de : la veine centrale de l'oreille (**Figure 19**).
- le 2^{eme} prélèvement est réalisé immédiatement au moment de l'abattage.

Le sang recueilli dans des tubes héparinés codifiés pour chaque lapin (portant le numéro d'identification de chaque lapin et la mention traité ou témoin) (**Figure 20**) .

Ensuite le sang est centrifugé à 3000 tours pendant 15 minutes dans une centrifugeuse de paillasse et le plasma obtenu est destiné au laboratoire d'analyse biochimique pour réaliser les paramètres biochimiques de la fonction rénale qui nous intéresse.



Figure 19 : Prélèvement effectué au niveau de : la veine centrale de l'oreille (photo original).

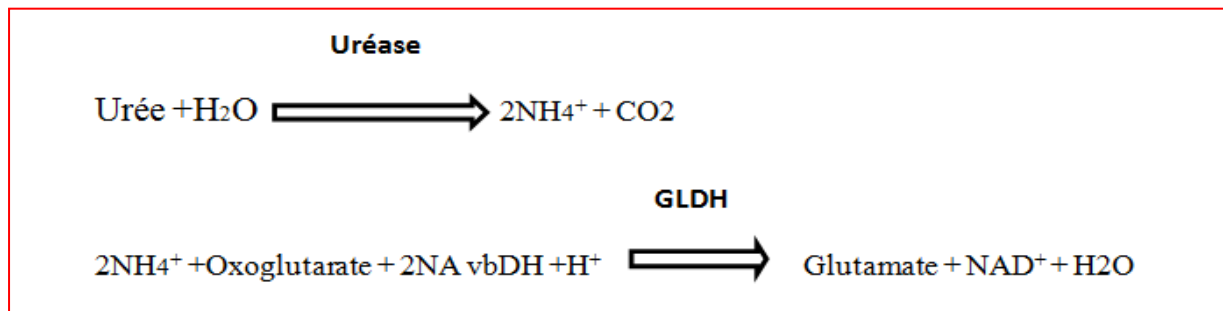
3. Dosage des paramètres biochimiques

La mesure des paramètres biochimiques a été réalisée par un spectrophotomètre, les paramètres biochimiques plasmatiques mesurés pour évaluer la fonction rénale sont : l'urée, créatinine et l'acide urique, pour chaque paramètre la méthode de dosage spécifique est détaillée ci dessous :

3.1. Dosage de l'urée

L'urée est un produit issu du métabolisme de protéine, il est synthétisé par le foie et éliminé par les reins. L'hydrolyse de ce dernier est catalysée par l'uréase, formant l'ion ammonium NH_4^+ et le dioxyde de carbone CO_2 .

L'ion ammonium réagit avec l'oxoglutarate et le NADH dans une réaction catalysée par le glutamate déshydrogénase (GLDH), pour donner le glutamate, selon la réaction suivante :



Reactifs utilisés :

Flacon R1	Tris PH 7.9±0,1 à 30 °C	80 mmol
Tampon Tris	Oxoglutarate	5mmol
	Conservateur	
Flacon R2	NADH	≥ 0,2mmol /L
	Uréase	20000 UI ≥ L
Enzyme-Co-Enzyme	GLDH	600 UI /L
Flacon R3	Urée	0 ,40 /L
Etalon		(6,66mmol /L)

Mode opératoire

- ✓ Ramener les réactifs et échantillons à température ambiante

	Etalon	Dosage
Réactifs (R1/R2)	1ml	1ml
Etalon	10µl	–
Echantillon	–	10µl

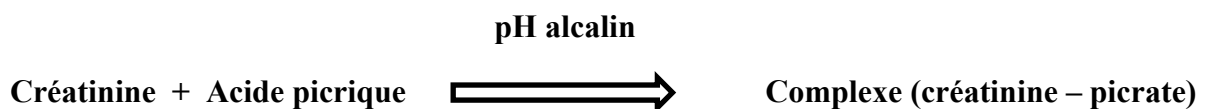
- ✓ Homogénéiser le contenu de chaque tube puis les incuber 3 min 37°, ou bien 5 min à T° ambiante,

- ✓ Lire les absorbances à l'aide d'un spectrophotomètre à 340 nm contre l'eau déminéralisé (première lecture à 30 seconds, deuxième lecture à 90 seconds),
- ✓ Calcul de la concentration : le résultat est déterminé selon la réaction suivante :

$$\text{Urée (mg/dl)} = \frac{\text{Abs (A1-A2) Dosage}}{\text{Abs (A1-A2) Etalon}} \times (\text{Etalon}) (40 \text{ mg / dl})$$

3.2. Dosage de la créatinine

La créatinine est une substance endogène issue du métabolisme de la créatine au sein des muscles particulièrement les muscles squelettiques. Le dosage de la créatinine se fait par simple réaction colorimétrique, nommée la réaction de Jaffé, En milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique (Réactif) un complexe coloré rouge - orange dont la vitesse de l'apparition de la couleur et son intensité sont directement proportionnelles à la concentration de la créatinine présente dans l'échantillon. La réaction est résumée dans le schéma suivant :



Reactifs utilisés :

Flacon R1	Phosphate di sodique	6,4 mmol / L
Réactif alcalin	Hydroxyde de Sodium	150 mmol / L
Flacon R2	Dodecylsulfate de sodium	0,75 mmol / L
de coloration	Acide picrique	4,0 mmol / L
	PH = 4,0	
Flacon R3	Créatinine	20 mg / L (177 µmol / L)
Etalon		

Mode opératoire

- ✓ Ramener les réactifs et échantillons à Température ambiante

	Blanc (standard)	Etalon	Echantillon
Réactifs (R1 et R2)	500 µL	500 µL	500 µL
Etalon µL		100 µL	
Echantillon (plasma) µL			100 µL

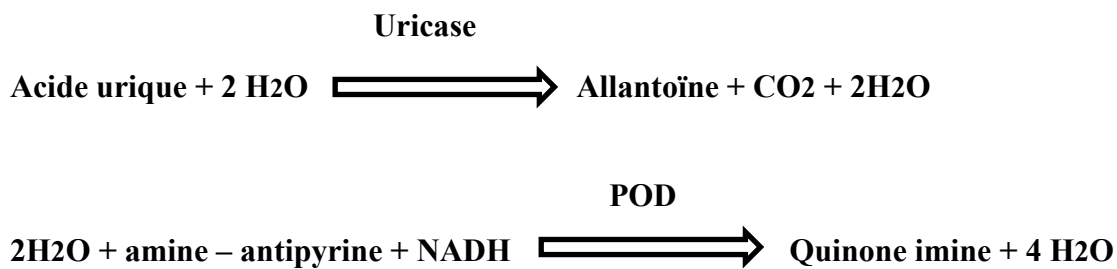
- ✓ Homogénéiser le contenu de chaque tube, puis lire les absorbance à l'aide d'un spectrophotomètre,
- ✓ Calcul la concentration par la formule suivante :

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

3.3. Dosage de l'acide urique

Sous l'action de l'urinase, l'acide urique est transformé en l'allantoïne, dioxyde de carbone, et en peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichlorohydroxybenzène sulfonates et amino-antipyrine), pour donner un complexe, quinonéimine de couleur rougeâtre. L'absorbance mesurée à 520 nm (490-530).

Dont l'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration de l'acide urique présent dans le spécimen. Le schéma réactionnel est résumé comme suit :



Reactifs utilisés :

Flacon R1	Hexacyanoferrate (2) de	42 µmol / L
Enzyme	potassium	≥ 450 U / L
	Peroxydase	0,150 mmol / L
	Amin-antipyrine	≥ 120 U / L
	Urinasse	
Flacon R2	Dichloro-hydroxybenzène sulfonates	0,2 mmol / L
	Tris PH 8,0 à 25°C	20000 UI / L
		600 UI / L
Tampon	Conservateur	
Flacon	Acide urique	100 mg / L
Etalon		(5,95 µmol / L)

Mode opératoire

- ✓ Ramener les réactifs et l'échantillon à Température ambiante

	Blanc (standard)	Etalon	Echantillon
Réactif	100 µL	100 µL	100 µL
Etalon		20 µL	
Plasma			20 µL

- ✓ Mélanger le contenu de chaque tube, laisser reposer 10 min à T° ambiante ou 5 min dans le bain marie,
- ✓ Lire les absorbances à 520 nm (490-530). (la coloration est stable 30 min),
- ✓ Calcule des concentrations selon la formule ce dessous :

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

4. Sacrifice des animaux et prélèvement des organes

A la fin de l'expérimentation, les lapins sont sacrifiés après une nuit de jeûne, les reins des lapins sont prélevés, rincé avec l'eau physiologique, puis les pesés et trempés dans le formole (à 10%) (Un fixateur permet de conserver les structures tissulaires de l'organe et éviter leur déshydratation afin de garder les tissus dans un état aussi proche que possible de l'état vivant).

4.1 Etude histologique

Aux termes de l'expérimentation, les reins sont coupés en fragments à l'aide d'un bistourie (coupe transversale) et mis dans des cassettes en plastique bien référencier (mention : numéro de lot et de lapin), puis les trempés dans le formole à 10%, ainsi, les coupes sont soumis aux

étapes de l'étude histopathologie (**Figure 20**) au niveau du laboratoire d'ANATOMO-PATHOLOGIE.

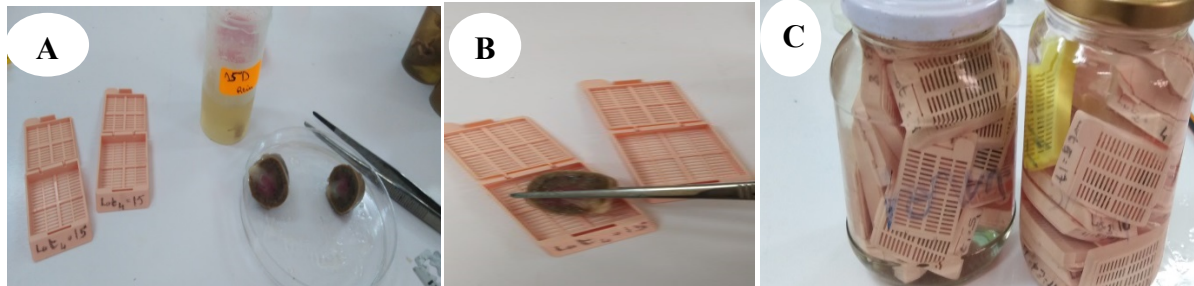


Figure 20 : Etude macroscopique des reins (Photos originales)

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

a) Déshydratation

La déshydratation est effectuée dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 90°, 95°, 100°) (**Figure 21**). Jusqu'à 12 heures dans chaque bain, pour chaque prélèvement.



Figure 21: Appareil de la déshdratation**b) Eclaircissement**

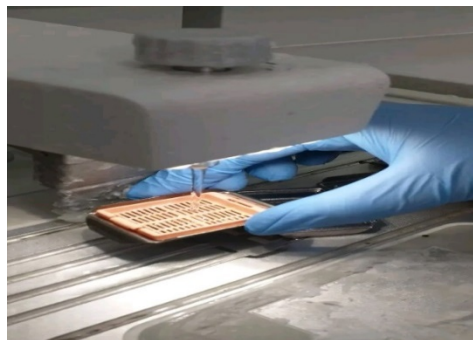
Par la suite, des bains d'éclaircissement sont réalisés, en émergeant trois bains du Xylène (miscible à la paraffine et à l'alcool) et nous laissons 30 min pour chaque bain.

c) Imprégnation dans la paraffine

Les spécimens sont imprégnés dans la paraffine liquide de 60°C. L'ensemble des opérations sont mis en exécution dans l'automate à circulation pendant 24 heures.

d) Enrobage

Ensuite, un trempage dans la paraffine est effectué dans une température ambiante, par la suite, nous avons fait une inclusion des prélèvements dans des cassettes, qui sont constituées par un bac métallique munie 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 T° ambiante pendant 24 h. Cette étape est effectuée grâce à l'automate d'inclusion, la partie froide de l'automate à l'inclusion permet de refroidir les blocs rapidement (**Figure 22**).

**Figure 22 :** Inclusion à la paraffine (Photo originale)**e) Réalisation des coupes**

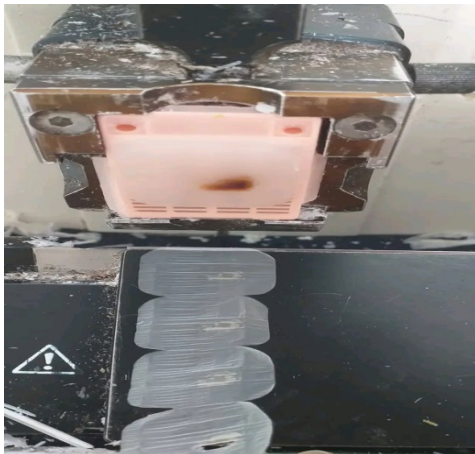
Des séries de rubans de coupes d'organes (à une épaisseur de 3 μm) sont effectuées, par la fixation des blocs de paraffines contenant le prélèvement sur un Microtome (de type Leica), ces rubans sont déposés dans un bain marie chauffé à 40°C et les coupes choisies sont déposés

sur la lame. La lame portant le prélèvement est placée dans l'étuve chauffée à 37°C pendant 24 heures (**Figure 23**).



Figure 23 : Réalisation des coupes histologiques

4.2.



dans
pour
bains

Coloration histologique

✚ Déparaffinage

Premièrement, les lames contenant le prélèvement sont soumis au déparaffinage trois bains de Xylène pendant 15 à 30 min chacun, ensuite, les déshydratés dans deux d'alcool de degré croissant (**Figure 24**).



Séries de lames

Figure 24 : Déparaffinage dans l'étuve

Coloration

La coloration utilisée est celle de la coloration topographique de référence au laboratoire d'anatomo-pathologie, c'est l'Hématoxyline –Eosine (**HE**), elle a pour objectif de différencier les structures tissulaires où l'Hématoxyline colore les structures nucléaires en bleu, et l'Eosine colore le cytoplasme en rouge et le collagène en rose. Durant cette étape, les lames sont trempées successivement dans les bains suivants :

- a) Coloration à l'Hématoxyline pendant 2 min ;
- b) Rinçage avec l'eau pendant 2 min,
- c) Coloration à l'Eosine pendant 10 secondes
- d) Rinçage avec l'eau pendant 2

Montage des lames

Le montage a été réalisé entre la lame contenant le prélèvement déshydraté recouverte par une lamelle couvre – objet, à l'aide d'une goutte de milieu de montage Eukitt, ensuite laisser sécher 1 heure à T° ambiante. Nous obtenons à la fin des lames prêtes pour être conservées longtemps (**Figure 25**).



Figure 25 : Montage des lames (Photos originales)

Observation des lames

Les lames ainsi préparées sont prêtes à l'observation sous microscope photonique avec différents grossissements. Le microscope optique utilisé est de type Leica.

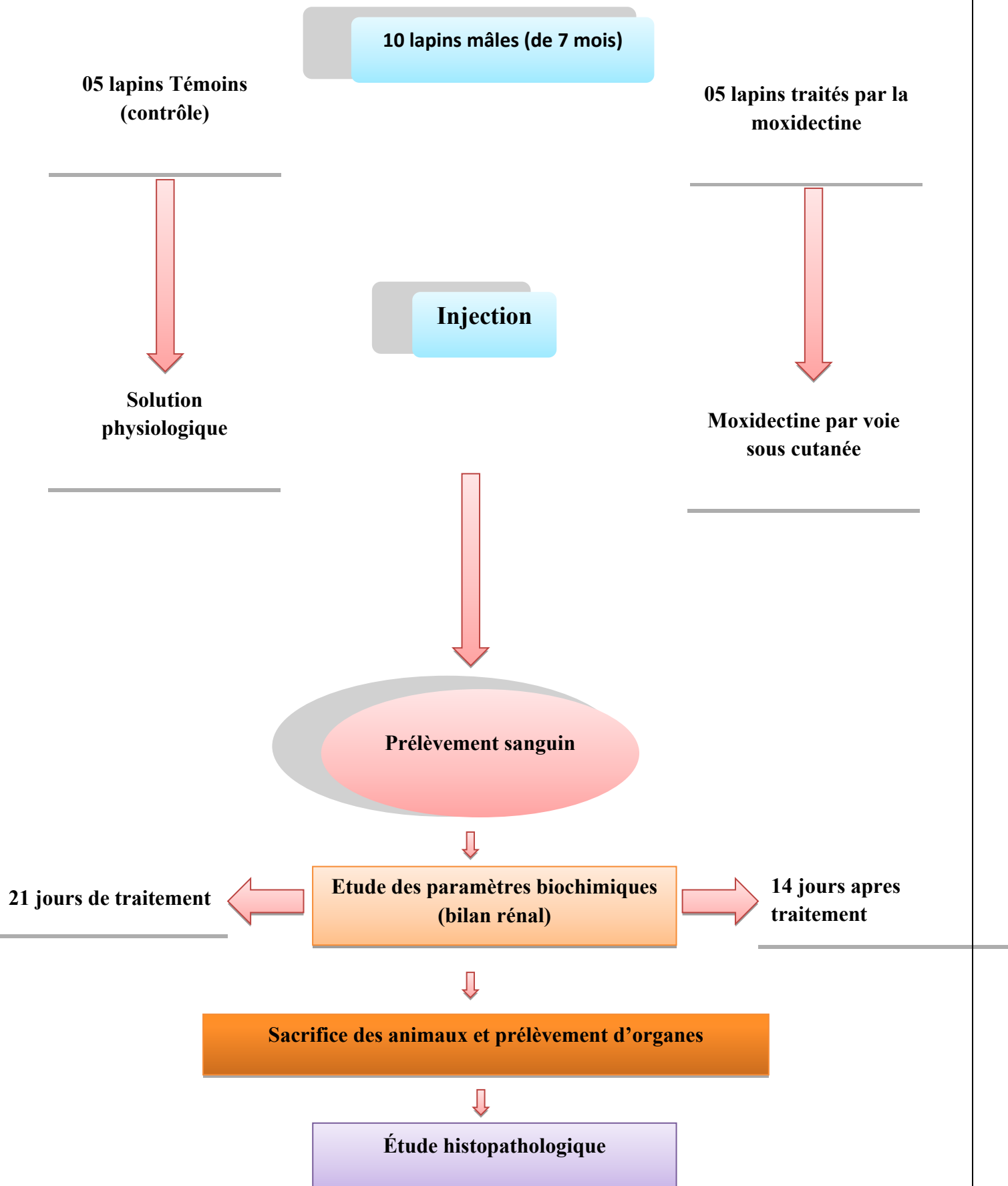
Grossissement $\times 4$: permet l'observation de la forme générale de l'organe,

Grossissement $\times 10,40$ et 100 : permet de faire l'étude structurale, ou de voir la situation des différents tissus dans l'organe.

5. Etude statistique

Les résultats obtenus pour les différentes mesures ont été soumis à l'analyse statistique par le test ANOVA one way par le logiciel STATISTICA version 8 A. Les résultats ainsi obtenus sous forme de moyenne \pm standard d'erreur (SE), une valeur $p < 0,05$ est considérée statistiquement significative. Les résultats obtenus ont été représentés graphiquement.

Organigramme de l'expérimentation



Chapitre 3 :

Résultats et discussion

I. Résultats

Dans le but d'étudier la toxicité de la moxi, nous avons administré à des lapins mâles un médicament antiparasitaire moxidectine (20 mg /kg /P.c), l'effet du traitement à été observé sur les points suivants :

- Comportement des lapins.
- L'évolution pondérale.
- Consommation d'aliment pendant l'expérimentation.
- Variation des paramètres biochimiques (bilan Renal) à j 21 et j 14 après le traitement.
- Variation du poids du rein et son histologie.

1 . Effet du traitement sur le comportement des lapins

D'après l'observation durant la période de l'expérimentation des lapins traités par la moxidectine, nous remarquons : des troubles de comportement, tremblement et agitation, chute de poils, à savoir même une baisse d'activité des animaux et une diarrhée.

2 . Effet du traitement sur l'évolution pondérale

D'après les pesés journalières durant la période d'expérimentation (35 jours) ont permis de suivre l'évolution pondérale des lapins témoins et traités, les résultats des pesées effectués sont rapportés dans le tableau III et la figure 26 et pour la période post expérimentale par le tableau IV et la figure 27.

❖ Pendant l'expérimentation

Selon les résultats représentés dans la figure 26 et le tableau III il semble que le poids corporel des lapins traités par la moxidectine durant la période du traitement à subit une diminution significative par rapport au témoins dont les quels nous observons une augmentation remarquable de leurs poids corporel .

Tableau III: Effet du traitement sur l'évolution pondérale durant l'expérimentation chez les lapins

Période d'expérimentation :	Lot témoin (g)	Lot traité (g)
1 ^{ère} semaine	3500±118,901	3500±158,941
2 ^{ème} semaine	3700±86,849	3350± 123,147
3 ^{ème} semaine	3800± 71,513	3200± 98,904
P value	0,005	

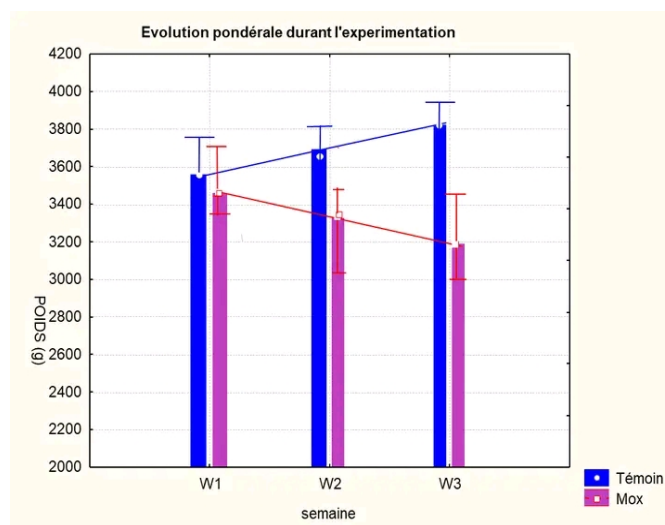


Figure 26: Effet du traitement sur l'évolution pondérale durant l'expérimentation chez les lapins

❖ Evolution pondérale en post expérimentation :

D'après le diagramme 27 et tableau IV obtenus après l'arrêt du traitement par la moxidectine, nous remarquons une évolution pondérale significative chez les lapins témoins contrairement au résultats obtenus chez les traités qui présentent toujours une baisse remarquable de leurs poids .

Tableau IV: Effet du traitement sur l'évolution pondérale après l'expérimentation chez les lapins.

Période post d'expérimentation	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} semaine	3520± 101,011	3280±80,755
2 ^{ème} semaine	3680±110,350	3100±99,348
P value	0,016	

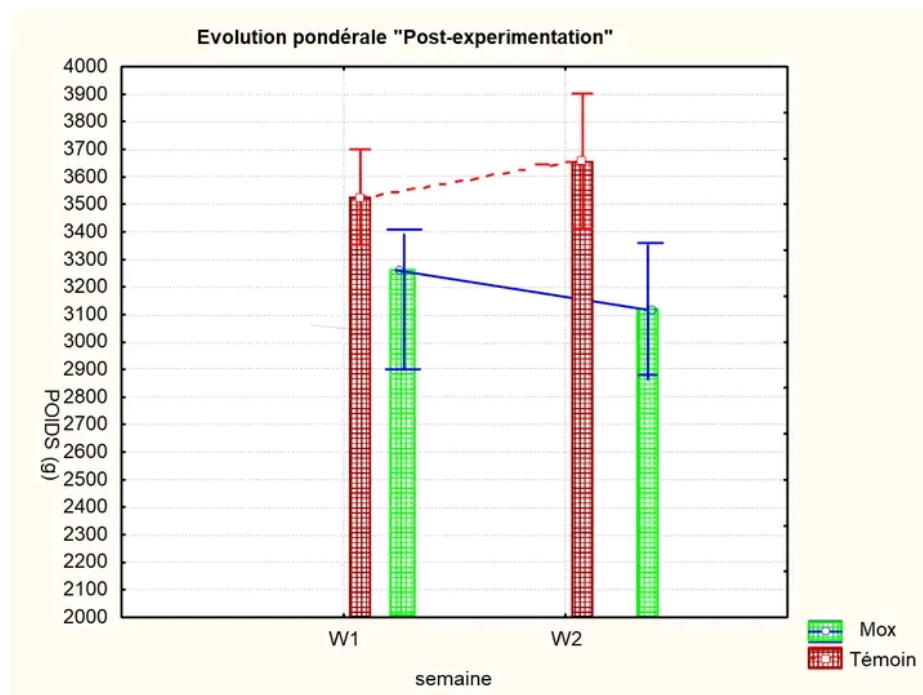


Figure 27: Effet du traitement sur l'évolution pondérale après l'expérimentation chez les lapins.

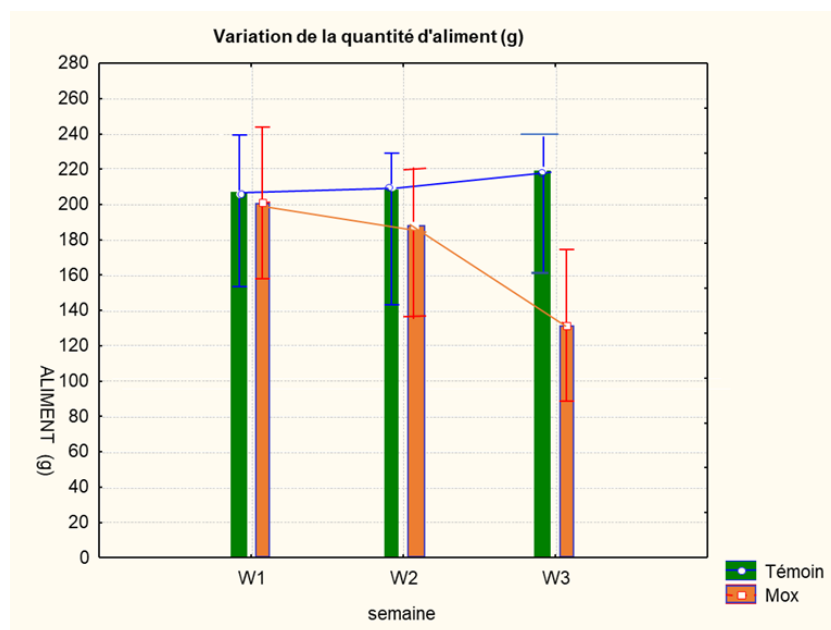
3. Effet du traitement sur la prise d'aliment

❖ Pendant l'expérimentation

Selon le tableau V et la figure 28, nous notons que les témoins présentent une augmentation de la quantité de laprise alimentaire par contre les traités présentent une diminution significative de cette dernière.

Tableau V: Effet du traitement sur la prise alimentaire durant l'expérimentation .

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1^{ère} semaine	210 ±31,7459	200 ±24 ,5165
2^{ème} semaine	214 ±17,3545	190 ± 23,6213
3^{ème} semaine	218 ± 7,8217	130 ± 15,5955
P value	0,04	

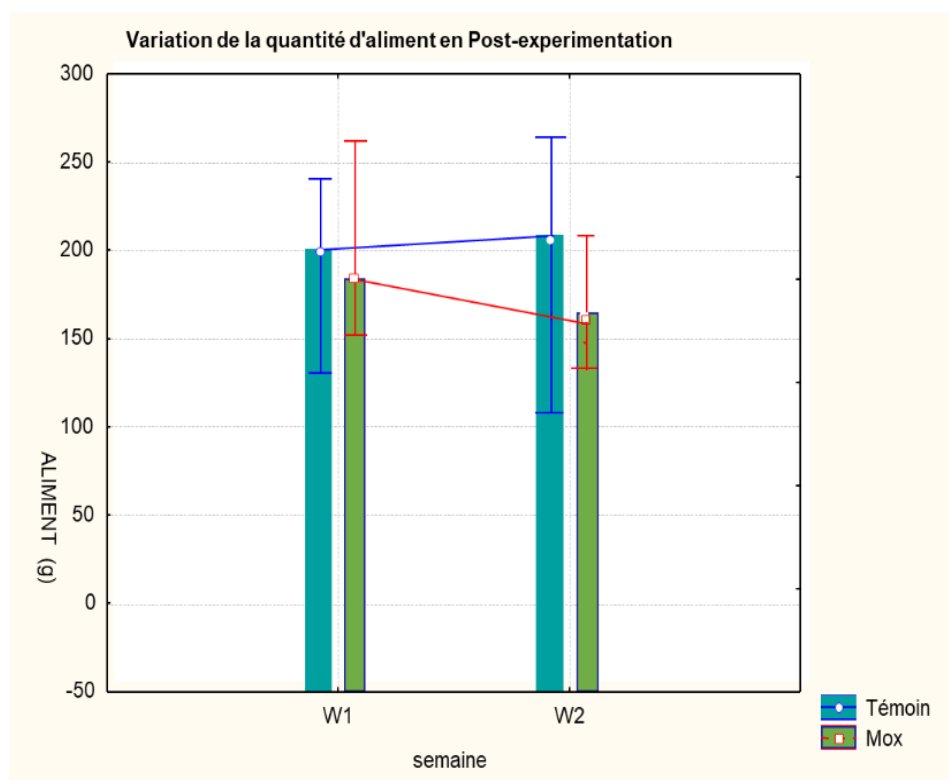
**Figure 28:** Effet du traitement sur la prise alimentaire durant l'expérimentation.

❖ Post experimentation

Selon le graphique 29 et le tableau VI, nous constatons que les lapins traités présentent une diminution significative de leurs prise d'aliment contrairement à l'augmentation remarquer chez les lapins temoins.

Tableau VI : Effet du traitement sur la prise alimentaire après l'expérimentation

Période post d'expérimentation	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} semaine	200 ± 27,6135	180 ± 36,9219
2 ^{ème} semaine	210 ± 10,6234	160 ± 11,5696
P value	0,05	

**Figure 29** : Effet du traitement sur la prise alimentaire après l'expérimentation .

4. Effet du traitement sur le bilan rénal

Les résultats du dosage des paramètres biochimiques (Bilan rénal), montrent que le traitement par la moxidectine affecte certains paramètres (Urée, Créatinine, Acide urique).

4.1. Effet du traitement sur l'urée

Les résultats de dosage de l'urée exprimés dans la figure 30 et le tableau VII, démontrent une augmentation significative du taux de l'urée chez les lapins traités par la moxidectine par rapport aux lapins témoins à J21 et J14 respectivement. Ces valeurs dépassent les normes chez le lapin (0,15 – 0,30 mg / l) rapporté par Boussarie (2003).

Tableau VII : Effet du traitement sur l'urée durant la période de J21 et J14 .

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} prelevement	2,105±0,03383	2,021±0,09453
2 ^{ème} prelevement	3,90±0,07303	4,75± 0,31490
P value	0,001	

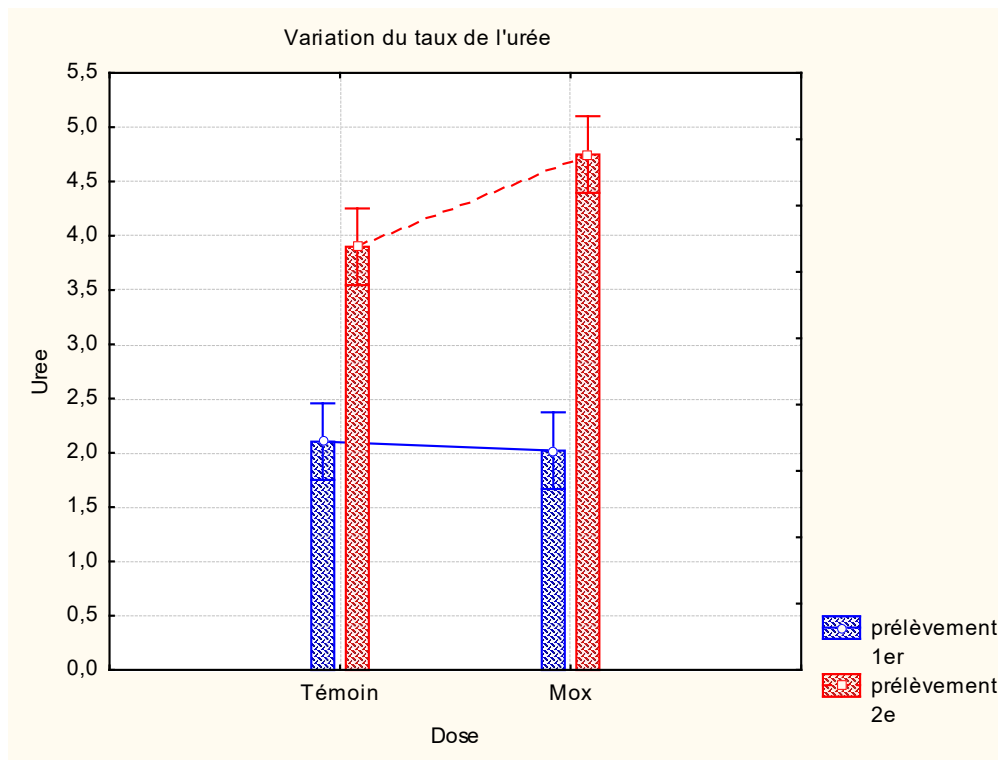


Figure 30: Effet du traitement sur l'urée en période d'expérimentation et post expérimentation

4.2. Effet du traitement sur la créatinine

D'après la figure 31 et le tableau VIII. On constate qu'il y a une perturbation du taux de la créatinine chez les lapins exposés au traitement par rapport aux témoins. Une augmentation significative de la créatinine a été observée dans le 1^{er} prélèvement chez les traités par la MOX comparativement aux témoins.

Ces valeurs répondent aux normes chez le lapin (5 – 25 mg/L) rapportées par **Boussarie, (2003)**.

Tableau VIII : Effet du traitement sur la créatinine à J21 et J14 .

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} prélèvement	10,58±0,21	12,36±0,72
2 ^{ème} prélèvement	18,33±0,21	14,16± 0,30
P value	0,08	

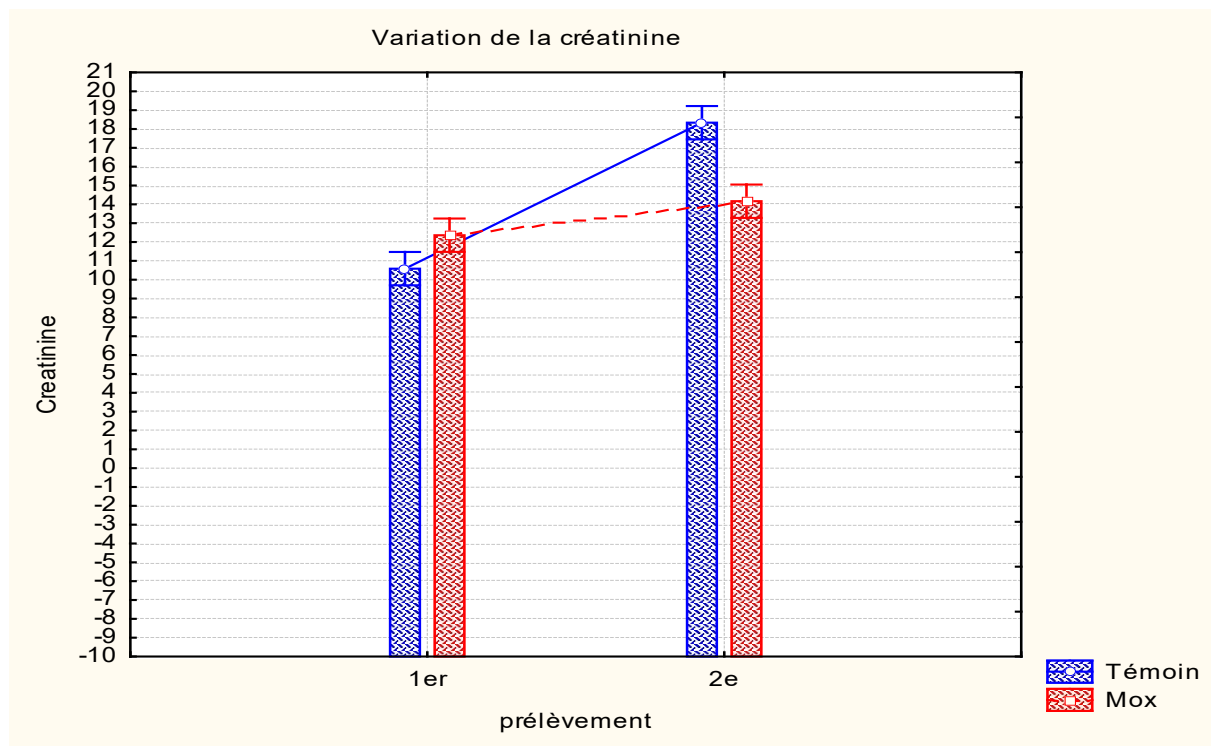


Figure 31 : Effet du traitement sur la créatinine à J21 et J14

4.3. Effet du traitement sur l'acide urique

Selon la figure 32 et le tableau IX, nous remarquons qu'il y a une augmentation significative du taux d'acide urique chez les lapins traités par la MOX qui est clairement observée dans le 2^{ème} prélèvement en comparant aux valeurs observées chez les témoins.

Tableau IX : Effet du traitement sur l'acide urique à J21 et J14

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} prélèvement	23,8866±1,99331	23,7933±1,97855
2 ^{ème} prélèvement	30,3333±1,80123	34,3333± 3,22145
P value		0,54
P value		0,012

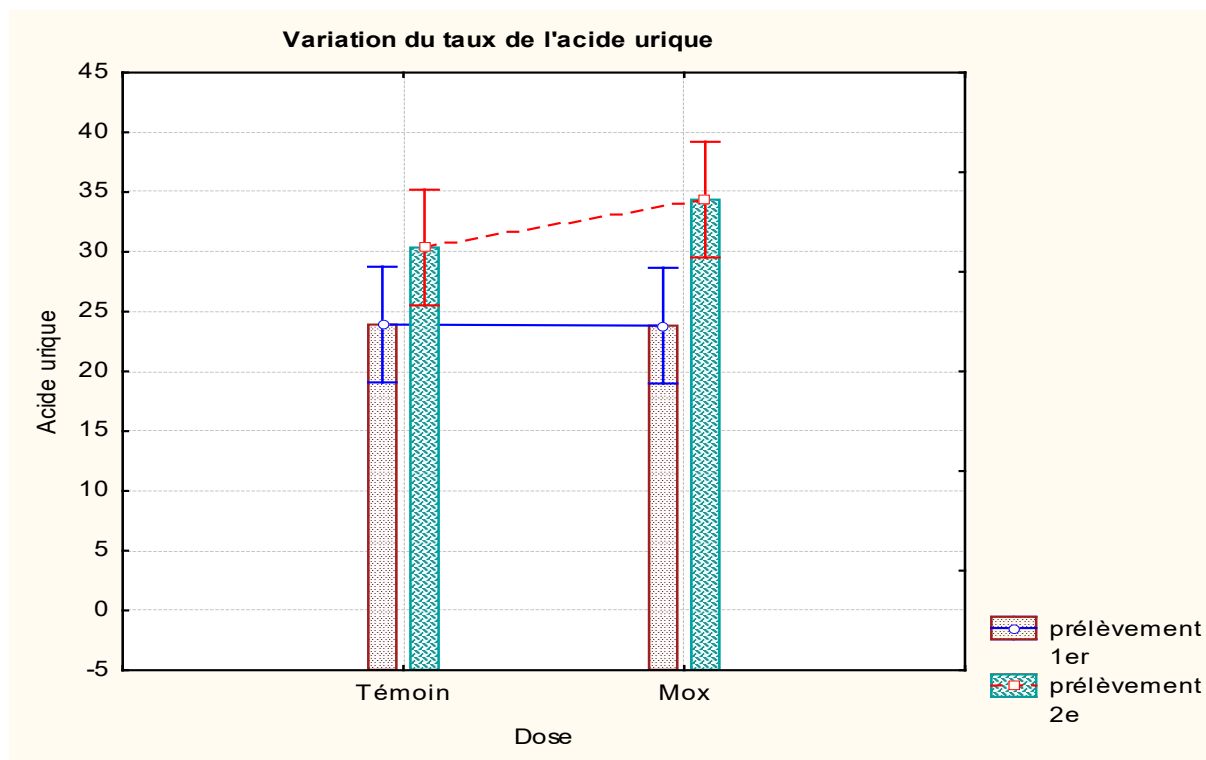


Figure 32 : Effet du traitement sur l'acide urique à J21 et J14

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

Selon la figure 33 et le tableau X , le poids moyen des deux reins (Droit et Gauche) des lapins traités par la MOX, montrent une augmentation significative ($9,88 \pm 0,55$) rein droit et ($9,99 \pm 0,72$) rein gauche, par rapport au témoins ($8,10 \pm 0,22$) rein droit et ($8,20 \pm 0,08$) rein gauche.

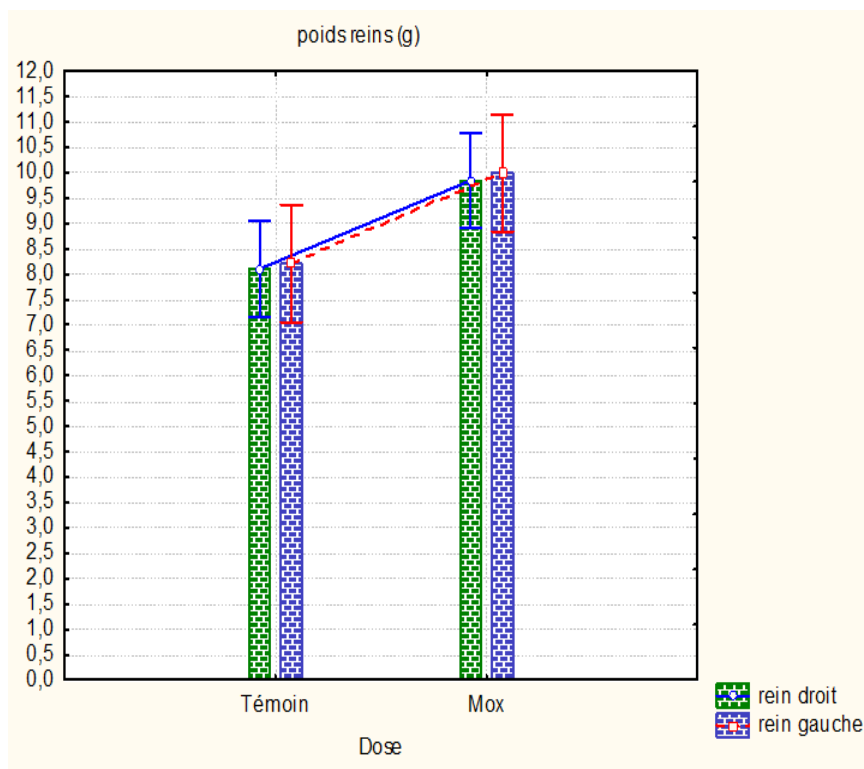


Figure 33 : Effet du traitement sur le poids des reins (droit et gauche)

Tableau X: Effet du traitement sur le poids des reins

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
Rein droit	8,10533±0,22260	9,84516±0,55788
Rein gauche	8,20700±0,08388	9,99566± 0,72831
	±	±
P value		0,54
P value		0,012

6. Effet du traitement sur l'histologie rénale

6.1. Observation macroscopique

L'examen macroscopique des reins des lapins traités par la moxidectine montre certaines lésions en comparaison à celles des reins des lapins du lot témoin, d'autre part certaines anomalies sont observées au niveau de la partie extérieure (cortex rénal), il s'agit essentiellement de nodules (Kystes), tache noires, et la couleur des reins traités est pale.

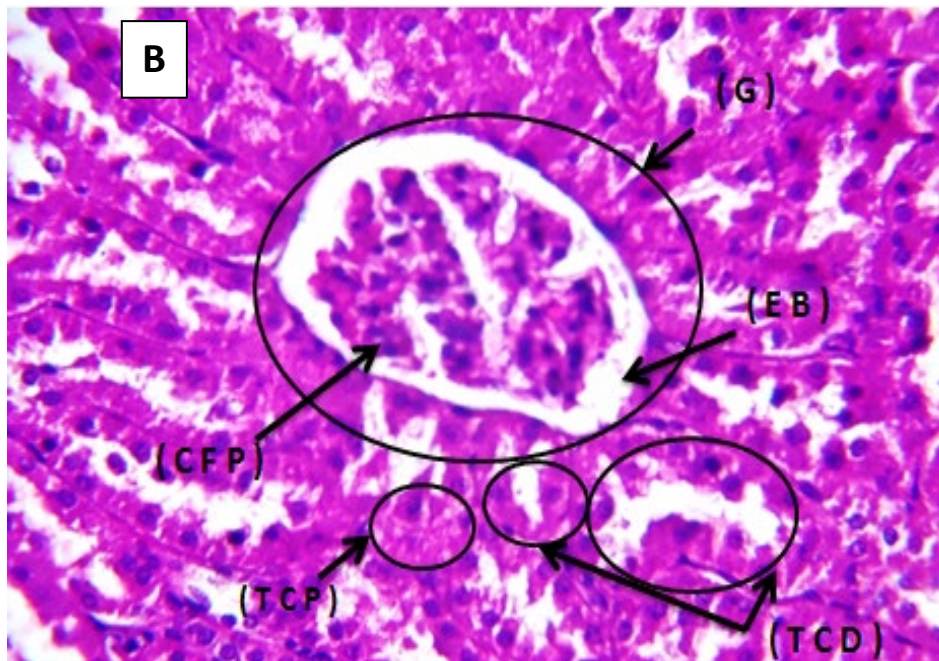
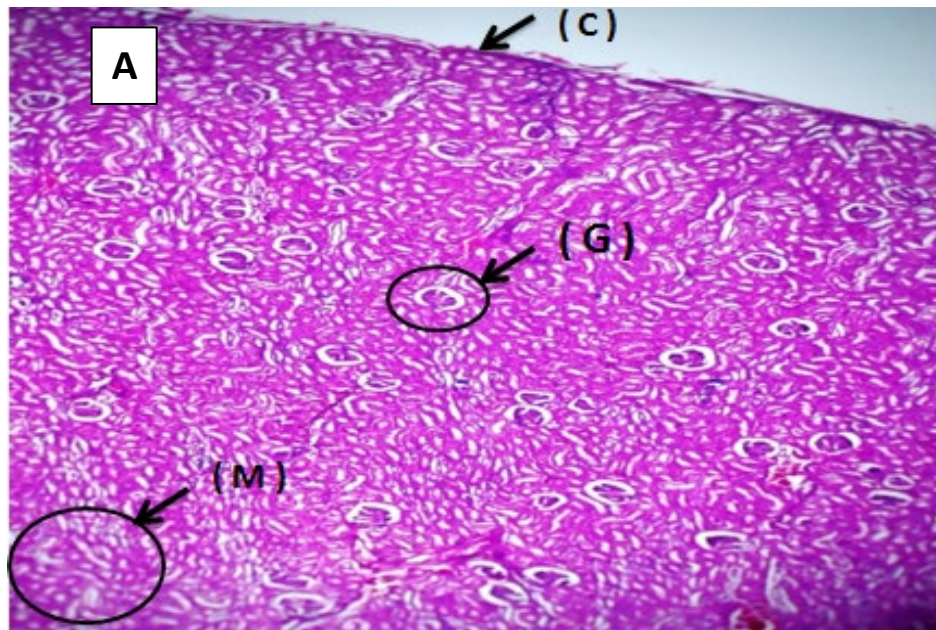
6.2. Observation microscopique

a) Observation histologique du parenchyme rénal des lapins témoins

L'architecture corticale rénale du lapin témoin montre :

Au faible grossissement des corpuscules rénaux ou glomérules qui ont l'air d'être parallèle à la capsule.

Au fort grossissement, la structure de glomérule indique que la plupart des tissus qui entourent les glomérules dans le cortex rénal sont constitués de tube contourné proximaux et distaux.



Panche 1 : Histologie du parenchyme renal des lapins temoin, coloration HE

A : Grx10; **B** : Gr x40; **(C)** : Cortex ,(**M**) : Medulla ,(**G**) : Glomerule

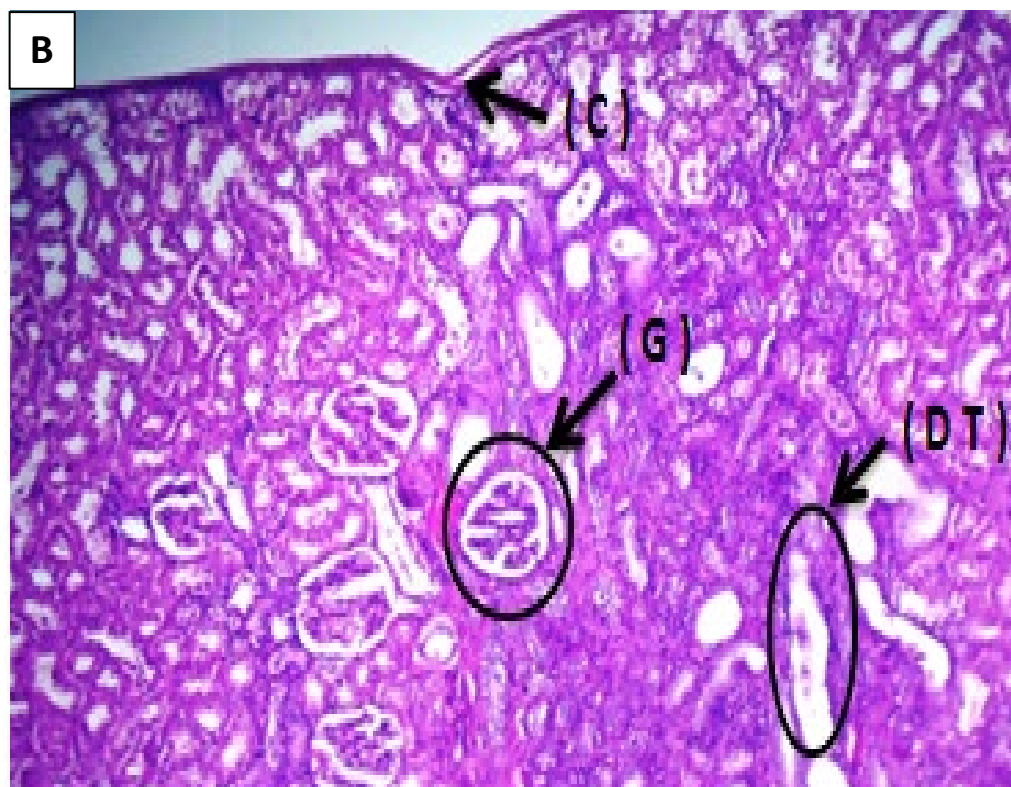
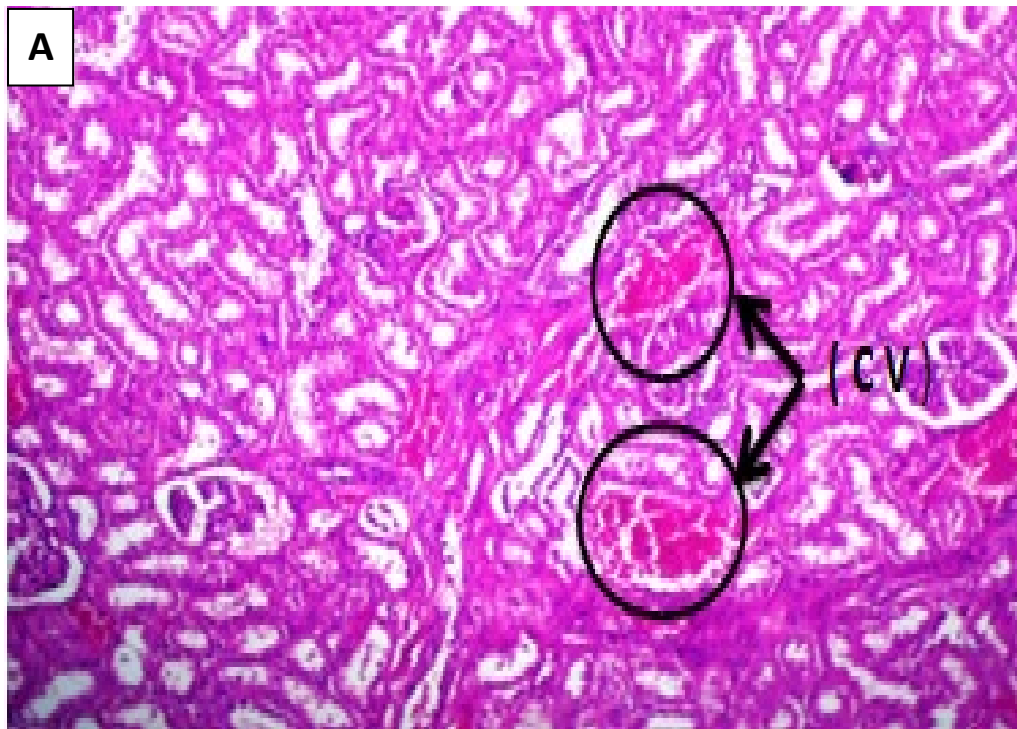
(E B) : Espace Bowman ,(**T C D**) : Tube Contourné Distal,(**C F P**) : Cellule Feuillet parietal,
(T C P) : Tube Contourné Proximal

b) Observation histologique du parenchyme rénal des lapins traités par la moxidectine

L'architecture du cortex rénal des lapins traités par la MOX pendant 21 jours en comparaison avec les reins des lapins du groupe témoin montrent que :

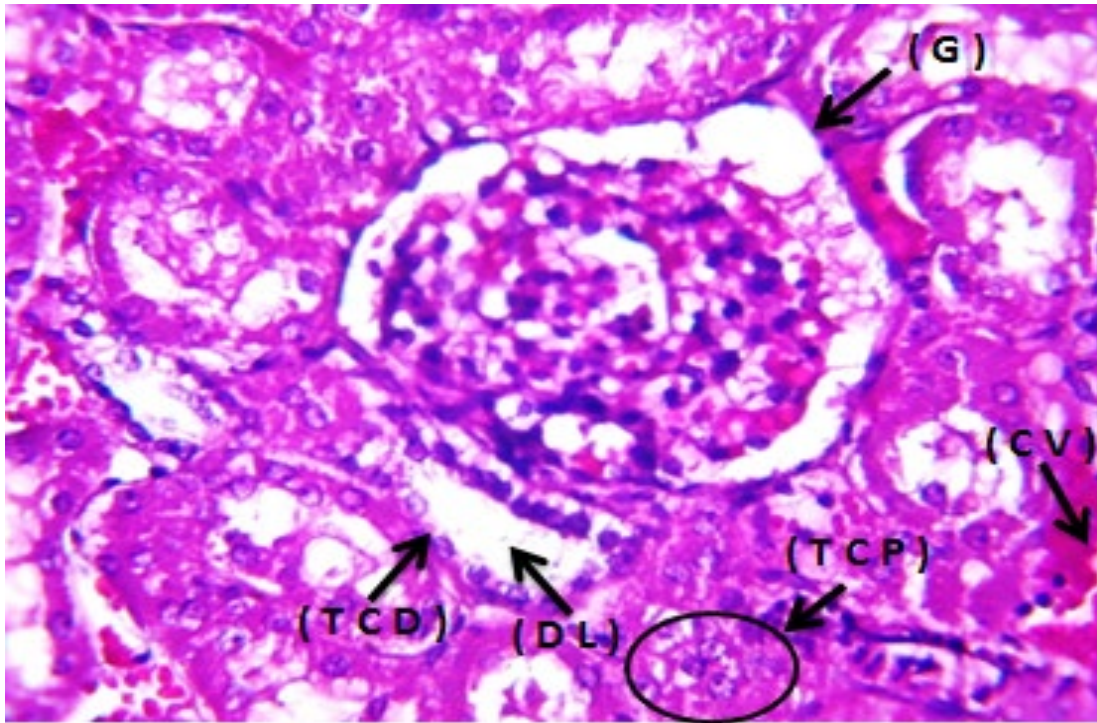
Au faible **Gr×10**, une altération structurale du parenchyme rénal caractérisée par :

- Desorganisation de l'architecture tissulaire du parenchyme rénale.
- Epississement de la capsule.
- Dillatation tubulaire au niveau de TCP et TCD .
- 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.



Panche 2 : Histologie du parenchyme renal des lapins traite par la Moxidectine coloration HE

A / B : Gr $\times 10$ (C) : Capsule, (D T) : Dilatation tubulaire, (C V) : Congestion Vasculaire .



Panche 3: Histologie du parenchyme renal des lapins traite par la Moxidectine coloration HE

Gr×40 ; (D L) : Dépot lipidique a l'interieure des cellules mésongiales

2. Discussion

Notre étude consiste à démontrer la néphrotoxicité après 21 jours d'administration d'un médicament antiparasitaire (20 mg/kg/p.c) chez des lapins mâles. Dans ce contexte nous avons évalué : le comportement animal, la consommation d'aliments ainsi que l'évolution du poids corporel, le bilan renal ; et aussi bien l'évaluation du poids renal et son histologie.

La moxidectine est un macrolide appartenant à la famille des milbimycines à activité insecticide à large spectre. Elle est abondamment employée chez de multiples espèces animales grâce à son efficacité thérapeutique qui est constante et bien documentée. La moxidectine est disponible dans le commerce sous forme de : doses à verser et injectables. (Ranjan *et al.*, 1992, 1997 ; Ranjan and delay, 2004 ; Reimayer and Cleale, 2002 ; Williams *et al.*, 1992 a, b 1999, 2000 ; whang *et al.*., 2002 , Hubert *et al.*., 1995 a,b ; Hubert *et al.*., 1997 ; Morein *et al.*., 1996, yazwinski, 1999) .

Dans nos conditions expérimentales, les lapins traités avec la moxidectine ont signalé plusieurs changements de comportement, à savoir : tremblements et agitation, perte de poils, diminution de l'activité animale et diarrhée. Nos résultats sont cohérents avec ceux rapportés par (Ismail *et al.*, 2013) et (Elzoghby *et al.*, 2015), qui ont observé des signes de toxicité suite à un traitement à l'ivermectine qui est une molécule de la même famille que la moxidectine. Cependant, le mode d'action de mox n'a pas été entièrement élucidé.

Les structures moléculaires de l'ivermectine et du mox se chevauchent, des études électrophysiologiques ont montré des effets pharmacologiques similaires sur le transport des ions chlorure, et la résistance à ces deux molécules est dans de nombreux cas croisée. Chez les nematodes la moxidectine provoque une inhibition compétitive de la liaison entre l'ivermectine et la membrane, les profils d'efficacité des deux molécules sont similaires (Shoop *et al.*., 1995).

De plus, les macrolides sont des molécules aux propriétés antibiotiques, le dérèglement de la flore gastro-intestinale après traitement aux antibiotiques altère cette flore soit par : Détruire les germes Gram+ aérobies ou augmenter sélectivement les Bactéries gram- anaérobies (**Combaret, 2004**), ce qui permet également d'expliquer la diarrhée observée pendant l'expérience.

Nos résultats ont montré que le traitement à la moxidectine avait un effet sur la consommation d'aliments par rapport au groupe témoins. Les lapins présentent une perte d'appétit, une consommation alimentaire réduite et un faible apport énergétique quotidien qui se traduit en particulier par une perte de poids remarquable pendant la période expérimentale, mais cette perte d'appétit reste toujours remarquable malgré l'arrêt du traitement et cela est à cause de la grande persistance d'activité de la moxi (qui varie entre 3 et 5 semaines selon le type de parasites) (**Beugnet et al., 1997**). Cette persistance, est due à la forte lipophilie de la moxidectine qui facilitera son dépôt dans le tissu adipeux et par conséquent dans l'organisme (**Lanusse et al., 1997**).

Dans le même contexte, un travail similaire a été réalisé chez un groupe de bovins indique que la concentration de la moxidectine dans le gras, 28 jours post – traitement est 90 fois supérieure à celle du plasma, ce qui signifie que la concentration plasmatique diminue rapidement mais reste significative pendant un long moment du post-traitement (**Lanusse et al., 1997**).

D'une part, le suivi des changements du poids corporel des animaux pendant la période de traitement a montré que les lapins traités avec de la moxidectine avaient un poids corporel remarquablement décroissant après trois semaines par rapport au groupe témoin qui présentait une croissance normale pendant la période expérimentale. Des résultats identiques ont été observés chez des animaux exposés à des composés de la famille des avermectines (abamectines, l'émamectines benzoate) (**khaldoun et al., 2013 ; 2015**).

La perte de poids est devenue plus importante à mesurer que la période du traitement se prolonge. D'une manière générale, la chute corporelle est principalement due à la perte de la masse grasseuse. Il représente le résultat final d'un déséquilibre du bilan énergétique entre des apports inférieurs à la dépense énergétique (**Ritz et al., 2007**).

Une augmentation du poids des reins et des paramètres sériques (urée, créatinine, et acide urique) est clairement remarquable chez les lapins traités par la moxi comparés aux témoins. Ces résultats sont cohérents avec de nombreux auteurs qui ont employé dans leurs travaux l'ivermectine qui joue le même rôle que la moxi (**Eissa et Zidan, 2009 ; Khaldoun et al., 2013 ; Elzoughby et al., 2015**).

Les paramètres biochimiques changent pendant le stress, la douleur ou la souffrance. Nos résultats montrent que l'augmentation peut être due à l'effet direct de la moxidectine ou de ses métabolites sur le tissu rénal. L'augmentation des taux de créatinine et d'acide urique chez les animaux traités durant la période expérimentale et post-expérimentale par la moxidectine peuvent être attribuables à une diminution de la filtration glomérulaire rénale, et probablement à cause d'un dysfonctionnement des tubules rénaux entraîné par les avermectines (**Eissa et Zidan, 2009, Arise et Malomo, 2009**).

En effet, le rein est un organe notamment sensible aux effets des toxines, en raison de son extrême activité métabolique et de ses diverses fonctions : notamment l'excrétion et la concentration des xenobiotiques.

Les élévations des paramètres biochimiques rénaux (marqueurs de la fonction rénale) sont corrélées à un catabolisme protéique accru, comme la créatinine, cela peut être dû soit à un catabolisme accru pour répondre aux besoins énergétiques accrus des animaux stressés, ou à une synthèse réduite due à une fonction tissulaire altérée (**Abd-Elhady et Abou-Elghar, 2013**).

La survenue possible d'un dysfonctionnement rénal provoqué par une augmentation de ces paramètres biologiques ainsi que le poids des reins a été confirmée par l'examen histologique du rein, qui a montré des modifications structurelles du parenchyme rénal, à savoir : une désorganisation de l'architecture tissulaire du parenchyme rénal, un épaississement de la capsule, une dilatation tubulaire, des glomérules qui ont un pôle capillaire en réabsorption, un aplatissement épithélial des tubes contournés proximaux et distaux, lumière tubulaire dilatée, la chambre glomérulaire élargie, foyers de nécrose et d'infiltration de cellules inflammatoires et congestion vasculaire.

Nos résultats sont cohérents avec ceux trouvés chez les rats Wistar traités, par l'abamectine (**Eissa et Zidan, 2009 ; Abd-Elhady et al., 2013**).

D'autres études menées par **Arise et Malomo (2009)** et **Khaldoun et al. (2015)**, de l'Emmamectine benzoate sur des rats albinos traités à l'ivermectine ont rapporté des résultats similaires.

Ceci est associé à une augmentation des taux d'urémie et de créatinine. De plus, l'élargissement de la lumière glomérulaire peut entraîner un dysfonctionnement rénal pour l'évacuation du toxique .

Selon **Arise et Malomo (2012)**, la plupart des xénobiotiques, y compris les médicaments antiparasitaires, sont des médicaments qui induisent une réponse inflammatoire. Ceci peut expliquer pourquoi les modifications observées après traitement par la moxidectine au cours de notre étude constituent des signes de néphrotoxicité.

Conclusion
Et
Perspectives

Conclusion et perspectives

De nombreuses maladies parasitaires sont rencontrées dans notre environnement, des poux aux oxyures en passant par la gale. Pour cela, plusieurs molécules sont employées pour éradiquer le parasite en question, ce qui provoquera la paralysie et donc la mort.

Cependant, l'utilisation excessive et non contrôlée de ces médicaments peuvent provoquer des problèmes majeurs de santé publique.

Ce travail est une recherche qui vise à mettre en évidence : un macrolide appelé : la moxidectine, une molécule antiparasitaire non nocive pour l'environnement et largement utilisée pour la prévention des maladies parasitaires des parasites internes et externes.

A travers cette étude, nous avons démontré les effets toxiques de la moxidectine, qui provoque une perte de poids et une augmentation des taux plasmatiques des différents paramètres biochimiques rénaux étudiés (c'est-à-dire la créatinine, l'urée et l'acide urique) et une altération de la morphologie des tissus rénaux.

La moxidectine a un indice thérapeutique puissant vis-à-vis du parasitisme chez les animaux, mais elle est capable d'entraîner des effets indésirables aussi bien pour l'animal traité et pour l'environnement si les précautions d'emploi ne sont pas respectées lors du traitement.

L'étude toxicologique de la MOX, permet de développer des nouvelles stratégies médicamenteuses pour lutter contre le parasitisme dans la médecine humaine et vétérinaire, ainsi d'étudier les caractéristiques des mutations impliquées dans le développement de la tolérance vis-à-vis de l'antiparasitaire.

En perspectives il est intéressant :

- D'avoir un nombre d'animaux plus grand et une période d'expérimentation plus longue.
- Tester notre molécule avec des temps d'exposition plus longs et différentes concentrations.
- Étudier l'effet toxique sur d'autres fonctions notamment : le système nerveux central, l'hématologie, les testicules.
- Traiter l'effet toxique par supplémentation avec d'autres compléments alimentaires tel que : la Vitamine C, l'huile essentielle

Refferences

bibliographiques

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 .
- **Allabi A.C , Laley A , Amogou , Agoukoun A, Gala , Jean – Luc., Horsmans Y ., 2012 .** Polyphismes du gene ABCB1 (MDR1) et impacts fonctionnels dans le transport de xenobiotiques, Particularites chez les sujets Nous subsahariens . Int J . Biol Chem Sci .6(2) , 844-863.
- **Arena J. P, Liu K, Paress P.S, Frazier E. G, Cully D. F, Mrozik H, Schaeffer J. M., 1995.** The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans* : correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. Journal of Parasitology, 81 (2) : 286-294
- **Arise R O , Malomo S O , 2009 .** Effects of ivermectin and albandazole on some liver and kidney functions indices in rats . African Journal of Biochimistry Research 3 (5) , 190 -197.
- **Aris RO ,Malomo S O ,Oyewole O.I., 2012.** Histological changes in selected tissus of ivermectin and / Or Albendazole treated rats. International Journal of Toxicology and Applied Pharmacology .2 (1) , 1-5.
- **Afzal J, Burke AB , Batten P L., et al., 1997.** Moxidectin: metabolic fate and bloodpharmacokinetics of 14C-labeled moxidectin in horses. *J Agric Food Chem*, 45, 9, 3627-3633.
- **Afzal J, Stout S J, daCunha A R., et al., 1994.** Moxidectin: Absorption, tissue distribution,excretion and biotransformation of 14C-labeled moxidectin in sheep. *J Agric Food Chem* , 42, 1767-1773.
- **Gougoux A, 2005.** Structure et fonction des reins, physiologie des reins et des liquides corporels ,67 /336 .
- **Assoumy A M, 2009.** Contribution à la codification, à l’analyse des statistiques d’importation, à l’étude de la qualité des médicaments vétérinaires en Côte d’Ivoire. Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 17.

Refferences bibliographiques

- **Barone R. 2001.** Anatomie comparée des carnivores domestiques. Tome 4 :Splanchnologie II, appareil uro-génital et annexes, Ed Vigot, Paris, 45 – 55.
- **Barone R, 1990,** Anatomie comparée des mammifères domestiques .éd :2éme ,tome 4 , p21-85.
- **Bayer P, 2005 .** L'endectocide, monographie Advocate□ 76 p.
- **Beal M .W., 1999.** Poppenga, R.H., Birdsall, W.J., *et al.* Respiratory failure attributable to
moxidectin intoxication in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 215, 12, 1813-1817
- **Berchiche M , Kadi S . A , 2002 .** The kabyle rabbits (Algeria) . rabbits genetic ressources mediterranean countries
- **Bernard, Jean, 2011.** physiologie du système urinaire , physiologie humaine, 165-166-167/497 .
- **Bernard, H., Bemrah, N., Rivière, G., Sanders, P., & Sirot, V. (2020).** Exposition de la population française aux résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation. *Environnement, Risques Sante*, 19(6), 423-433.
- **Beugnet B, 1997.** Intérêts et risques de l'utilisation des macrolides antiparasitaires chez les carnivores domestiques. - Le Point Vétérinaire n° spécial "Thérapeutique des carnivores", 1997, **28**, 119-124.
- **Bessagnet, F, Desmoulière A, 2020.** Les reins. Actualités Pharmaceutiques, 59(595-596), 57–60.
- **Beugnet F , Gevey J , Kerboeuf D ., 1997.** les endectocides : mode d'action et utilisation .le point veterinaire 1997 , 28 (numero special) : 1915-1919

Refferences bibliographiques

- **Blackhall W. J , Pouliot J.F, Princhard R. K, Beech R. N., 1998.** *Haemonchus contortus* : Selection at a glutamate-gated channel gene in ivermectin- and moxidectin selected strains. *Experimental Parasitology*, 1998, 90 : 42-48.
- **Boussarie D, 2003.** Consultation des petits mammifères de compagnie maisons – alfort : Editions du point vétérinaire , P 218 .
- **Brunner L S, Bare B, Smeltzer S, & Suddarth D S., 2011.** Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4: Fonctions rénale et reproductrice (Vol. 4). De Boeck Supérieur .
- **Carter G T , Nietsche J A , Hertz M R , Williams D R , Siegel M M , Morton G O , and Borders D B (1988) .** LL – F 28249 Antibiotic complex : a new family of antiparasitic macrocyclic lactones isolation , characterization and structures of LL_F28249 α , β , γ , λ . *The journal of antibiotics* 41(4) , 519-529 .
- **Canaud B, 2008.** Elévation de la créatininémie, Orientation diagnostique. *Rev. Prat.* 58 : pp 1837-46.
- **Combaret S, 2004.** Les urgences chez le lapin edoctorat. t les rongeurs de compagner . Thèse de Ecole nationale veterinaire d’Alfort
- **Combaz F, 2011.** De l’insuffisance rénal chronique a la dialyse : rôle du pharmacien d’officine dans l’accompagnement du patient dialysé .science pharmaceutique .Dumas -00641205 .
- **Courtney H , Roberson E L, 1995.** *Veterinary Pharmacology and therapeutics* - 7th edition. .Iowa : Richard Adams H. 916-925.
- **Devasmita C, Ziauddin A, 1997.** Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am* ; 81 (3) : 705-17.
- **Drissi w , Dekali L , 2016.** Effet amelioratif de la vitamine C chez le lapin male traitè par l’ivermectine : Bilan lipidique .These Master 2. Université Blida 1 .
- **Eissa F , Zidan N, 2009.** Heamatologicl , Biochemical and Histopathological Alterations Induced by Abamectin and Bacillus thuringiensis in Male Albino Rats . *Australien Journal of Basic and Applied Scinces* 3(3) , 2497-2505
- **Elzoghby R , Amin , Hamouda A , Ali A ., 2015 .** Toxoxicological and pathological studies of Ivermectin on male albino rats .*Journal of American Science* 11 ,(3)

Refferences bibliographiques

- **Eric M, Y. A. P. O. 1988.** *Analyse économique de la filière du médicament vétérinaire en Côte d'Ivoire* (Doctoral dissertation, UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR).
- **Faure S , 2015.** *Antiparasitaires. Actualités Pharmaceutiques*, 54(544), 49–51.
- **Galea C. 2006.** *Utilisation des deux lactones macrocycliques dans le traitement de l'otacariose du chat: La sélamectine et la moxidectine associée à l'imidaclopride* (Doctoral dissertation).
- **Fox E, Geldard W, 1923.** *Ind. Eng. Chem.*, 15, p. 743.
- **Godin R D ,2012 .** la filtration glomérulaire et sa régulation , physiologie rénale . Univesité Joseph Fourier . Grenoble France . WWW . medatice –grenoble .fr .
- Gueguen, Y., Rouas, C., & Leblond, F. A. (2012). Les biomarqueurs d'atteinte rénale. *Néphrologie & thérapeutique*, 8(3), 146-155.
- **Hallouët, P., & Borry, A. (2009).** *Mémo-guide de biologie et de physiologie humaines: les fiches indispensables.* (DEPRECIATED).
- **Hanba M , 2019.**Facteur pronostiques de l'insuffisance Rénal Aigue chez l'adulte a l'Hopital Militaire Régional Universitaire d'Oran .Thèse de doctorat. Algérie
- **Hubert J, Kerbouef D, Cardinaud B, Blond, F, Fournier R., 1997.** Persistent efficacy topical moxidectin against *Dictyocaulus viviparous* and *Ostertagia ostertagi*. *Vet. Parasitol.* 68, 187–190.
- **Hubert J , Kerbouef D , Cardinaud B , Blond F., 1995a.** Efficacy of moxidectin against *Dictyocaulus viviparus* and *Ostertagia ostertagi* in cattle. *Vet. Rec.* 136, 223–224.
- **Hubert J , Kerbouef D , Stang J, Cardinaud B , Blond F., 1995b.**
 - Efficacy of moxidectin pour-on against nematode infections in cattle. *Vet. Rec.* 136, 632–634.
- **Ismail N, Suliman S, Bulldan A, Seri H.,2013 .** Haematological , Biochimical and Histopathological Alteration Induced by Ivermectin in Donkys (*Equus asinus*) . Sudan journal of science and technology 14 (2) , 1 -14
- **Khaldoun O , Allorge D , Zerrouki D , Richeval C, Aissani H , Djennas N, Baha Mo ., 2015 .** Substance toxicological effects of emamectine benzoate on wistar rat testes : histhopatological changes , determination od emamectin benzoate residues

Refferences bibliographiques

- by uplc-ms/ ms and protective effect of vitamin C . Journal of International Scientific Publications . Agriculture & Food 3,1314- 8591.
- **Khaldoun O , Richeval C , Djenas N , Lhermitte M , Humbert L., 2013.** Effect of sub – acute expsure to abamectin « inseticide » on liver rats (Rattus norvegicus) . ann toxical anal 25 (2) :63-70.
 - **Labriffe,2021.** Effets A Court Et Moyen Terme D'une Corticothérapie A Doses Immunosuppressives Sur La Fonction Renale Et L'équilibre Electrolytique De Chiens Atteints De Maladies Auto-Immunes : Etude Experimentale Prospective Sur 9 Cas
 - **Lacour,et Belon,2015.** Lacour B, Belon JP. Physiologie du systeme urinaire. In: Lacour B, Belon JP. Physiologie. Paris: Masson; p. 165-94.
 - **Lamassiaude N,2020.** Identification et caractérisation fonctionnelle des cibles pharmacologiques des lactones macrocycliques des invertébrés (Doctoral dissertation, Université de Tours).
 - **_Lanusse C, Lifschitz A, Virkel G, Alvarez L, Sanchez S , Sutra J, Galtier P, Alvinerie M.,1997 .** Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 20 :91-99.
 - **Lebas F , 2000 .** Les besoins vitaminiques du Lapin . Cuniculture 27 , 199-209 .
 - **Lebas F, 2002.**la biologie du lapin. Cuniculture
 - **Lebas F, 2003.** La biologie du lapin. Edition Association Française de Cuniculture.
 - **Lifschitz A., Virkel G , Imperiale F., et al.,1999.** Moxidectin in cattle: correlation between plasma and target tissues disposition. *J Vet Pharmacol Ther*, **22**, 266-273.
 - **Lord A, Ménard C,2002.** La néphrotoxicité médicamenteuse. *Le Médecin du Québec*, 7(6), 55-59.)
 - **Matzke G, Frye R ,1997.** Drug administration in patients with renal insufficiency: minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug Safety*; 16 (3) : 205-31
 - **Monot ,2014.** Comparaison Des Mesures Radiographiques Et Echographiques De La Taille Des Reins Chez Le Chat,16-17 /83(These)
 - **Morin D, Valdez R , Lichtensteiger C, Paul A, Dipietro J, Guerino F.,1996.** Efficacy of moxidectin 0.5% pour-on against naturallyacquired nematode infections in cattle. *Vet. Parasitol.* 65, 75–81.

Refferences bibliographiques

- **Nezar N , 2009.** Caracteristiques morphologiques du lapin local mémoire de magister . universsité de Batena .
- **OCDE / Organisation for Economic Co-OPERATION AND Developement .2000.** Guidance document on Acute Oral toxicity . Environmental Health and Safety Monograph Series on testing and asseessment .N 24
- **OIE (organisation mondiale de la santé animale)**sur les medicaments veterinares 25 .27 mars 2008 à Dakar (Afrique) .
- **Parasitologie-Mycologie, A. 1998.** Association française des enseignants de Parasitologie.
- **Peruca J, 2008.** Rein, vasopress ine et pression Rterielle . Importance de la concentration de l'urine et du rythme nyctéméral d'excretion d'eau et de sodium . These de doctorat . Univarsité Paris
- **Plumb D, 1999.** Veterinary Drug Handbook. 3rd edition. White Bear Lake: Pharma VetPublishing. 750p.
- **Prichard R, Ménez C, Lespine A, 2012.** Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. Dec;2:134–53.
- **Rabiller J,2013 .** Exploration des difficultés dans la prise de traitement au long cour chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé .Thèse de doctorat d'Angers , France.
- **Ranjan S, DeLay R, 2004.** Therapeutic and persistent efficacy of moxidectin1% nonaqueous injectable formulation against natural and experimentally induced lung and gastrointestinal nematodes in cattle.Vet. Parasitol. 120, 305–307.
- **Ranjan S, Scholl P, Simkins K., 1997.** Evaluation of the efficacy against L4 stages and the persistent efficacy of moxidectin 0.5% pour-on against Ostertagia spp. and Dictyocaulus viviparus in cattle. In: Proceedings of the 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. Sun City, South Africa, (Abstract # 274),p. 72.
- **Ranjan S, Trudeau C , Prichard R, Klutzeben R , Carrier D., 1992.**
- Efficacy of moxidectin against naturally acquired nematode infections
- in cattle. Vet. Parasitol. 41, 227–231.
- **Ranjan S , Wang G, Hirschlein C, Simkins K., 2002.** Selection ofresistance to macrocyclic lactones by Haemonchus contortus in sheep.Vet. Parasitol. 103, 109–117.

Refferences bibliographiques

- **Reinemeyer C, Cleale R., 2002.** Dose confirmation studies if moxidectin 1% nonaqueous injectable and moxidectin 0.5% pour-on formulations against experimentally induced larval and adult stage Oesophagostomum
- **Ritz P , Sallè A , Couet C ., 2007 .** How can we explain weight stability following weights loss ? . *Revue Obesité* 1, 72-7.8 .
- **Roche M, Desbarres J, Colin C, Jardy A, Bauer D., 1990 .** Chimie des solutions, Tech & Doc, Lavoisier, Paris, p. 92.
- **Rock D, Delay R, Gliddon M ., 2002.** Chemistry, pharmacology and safety moxidectin. In : VERCROYSSSE (J.), REW (R. S.). Macrocylic lactones in antiparasitic therapy. CABI Publishing : Oxon, 75-123.
- **Roulet, A., Puel, O., Gesta, S., Lepage, JF, Drag, M., Soll, M., ... & Pineau, T. (2003).** Génotype déficient en MDR1 chez les chiens Collie hypersensibles à l'ivermectine, substrat de la glycoprotéine P. *Revue européenne de pharmacologie* , 460 (2-3), 85-91.
- **Shoop W, Mrozik H , Fisher M.,1995.** Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. - *Veterinary Parasitology*, 2, 59, 139-156.
- **Tortora J, Derrickson B , 2010 .** Principe d'Anatomie et de Physiologie 4^o édition | juillet 2007 | 1376 page . 9782804153793.
- **Tournois-Hirzel C, Canivet E.,2012.** Marqueurs de l'insuffisance rénale et prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique, dialysés et transplantés. In : *Biochimie Médicale -Marqueurs actuels et perspectives*, 2 édition . Beaudoux JL et Durand G, coordonnateurs. Editions Médecine Sciences Lavoisier, chap. 19, pp 343-74.
- **Vandaele E., 2005 .**Un spot-on de moxidectine traite facilement la démodécie. - *Le Point Vétérinaire*, 256, 14-15.
- **Verdier C, 2005.** Etude expérimentale des effets de moxidectine sur *Glossina palpalis gambiensis* et *Glossina morsitans* (Doctoral dissertation) .
- **_Whang E.M, Bauer C, Kollmann D, Burger H.-J., 1994.** Efficacy of two formulations ('injectable' and 'pour-on') of moxidectin against gastrointestinal nematode infections in grazing cattle. *Vet. Parasitol.* 51, kklj271–281.
- **Williams J.C, Barras S A, Wang G.T., 1992a.** Efficacy of Cydectin1 moxidectin 1% injectable against gastrointestinal nematodes of cattle. *Vet. Rec.* 131, 345–347.

Refferences bibliographiques

- **Williams J.C, Derosa A , Louque B , Guerino F., 2000.** Dose confirmation of moxidectin 0.5% pour-on against adult and fourth stage larvae of *Cooperia* spp. and *Trichostrongylus colubriformis* in calves. In: Proceedings of the American Association of Veterinary Parasitologists. Salt Lake City, UT, (Abstract # 27), p. 41.
- **Williams J.C , Loyacano A.F , Derosa A , Gurie J , Clymer B.C, Guerino F.,1999.** A comparison of persistent anthelmintic efficacy of topical formulations of doramectin, ivermectin, eprinomectin and moxidectin against naturally acquired nematode infections of beef cattle. *Vet.Parasitol.* 85, 277–288.
- **Williams J.C , Nault C , Ramsey R.T, Wang G.T., 1992b.** Efficacy of Cydectin 1 moxidectin 1% injectable against experimental infections of *Dictyocaulus viviparus* and *Bunostomum phlebotomum* superimposed on natural gastrointestinal infections in calves. *Vet. Parasitol.* 43, 293–299.
- **Yazwinski T.A, Tucker C, Copeland S , Yazwinski T, Guerino F., 1999.** Dose confirmation of moxidectin pour-on against natural nematode infections in lactating cows. *Vet. Parasitol.* 86, 223–228.
- **Zerrouki N , Bolet G , Berchiche M. L , Lebas F ., 2004.** Berriding performance of local kabilyen Rabbits does in Algeria . 8 th word rabbit congress (accepted communication , 371 – 377).
- **Zulalian J , Stout S.J, Dacunha A.R., et al.,1994.** Absorbtion, tissue distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in cattle. *J Agric Food Chem*, 42, 381-387.

Annexes

Annexes : 1

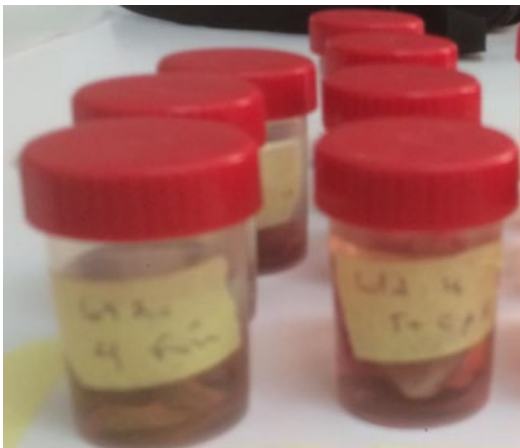
Le materiel non biologique utilisés dans la partie expérimentale



Balance



Trousse de dissection



Piluliers



Cassettes



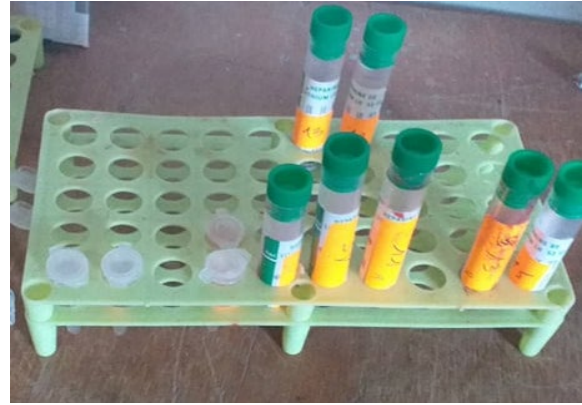
Moule en Metal



Etuve



Centrifugeuse de type NF 200



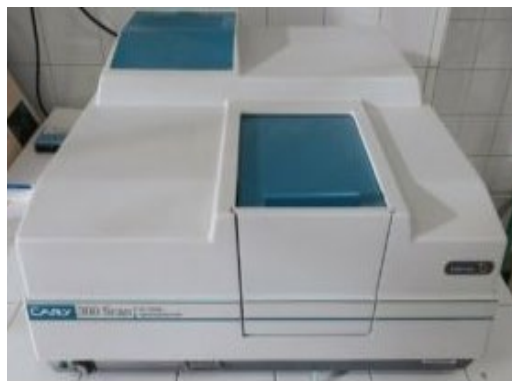
Tubes Heparinés



Microtome



Appareil de Deshydratation



Spectrophotometre

Annexes 2 : Differentes étapes de préparation de l'animal pour le prélèvement



(A)



(B)



(C)



(D)



(E)



(F)

