

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE BLIDA 1



FACULTE 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 en BIOLOGIE**

**OPTION : BIOCHIMIE**

Thème

**Effet de la cyperméthrine sur l'histomorphométrie des  
glandes surrénales et le profil lipidique chez le lapin**

***Oryctolagus cuniculus***

Soutenu le: 15/07/2021

Présenté par :

Melle LAHMAR Assala

&

Melle TAOUNZA Ahlem

Devant le Jury :

Mme CHAABANE D.	USDB 1	MAA	Présidente
Mme BIREM Z.	USDB 1	MCB	Examinatrice
Mme KHALDOUN H.	USDB 1	MCA	Promotrice
Melle SETTAR A.	USDB 1	Doctorante	Co-promotrice

Année universitaire : 2020 – 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

## **Remerciements**



*Nous tenons en premier à remercier **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.*

*Ensuite...*

*Nous tenons à exprimé notre gratitude à notre promotrice Mme **Khaldoun H.** et la remercier pour son aide et son soutien durant ce travail ainsi pour le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et ses conseils professionnels à tout moment.*

*Nous remercions vivement Melle **SETTAR A.** notre Co-promotrice pour nous avoir conseillé et guidé et ainsi pour ses efforts puissants avec nous.*

*Nous remercions Mme **CHAKHMA A.** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury examinant ce travail.*

*Nous sommes très reconnaissantes que Mme **ROUAKI F.** ait accepté d'être l'examinatrice de ce travail.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à Mme **TARZAALI D.** pour sa disponibilité et sa patience, ainsi pour toute sa compétence professionnelle durant la démarche expérimentale.*

*Nous tenons à remercier également Mme **BEN HOUAA**, Mme **DJADJA** et Mr **KHEMSI**, chacun pour nous avoir accueillies et donner l'opportunité de réaliser l'analyse biochimique et histologique au sein de leurs laboratoires.*

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

*Je dédie ce modeste travail :*

*A l'âme de ma grand-mère qui m'a soutenue jusqu'au dernier  
souffle.*

*A ma chère maman qui m'a mis le paradis entre mes mains.*

*A mon cher père, mes chers frères et ma chère belle sœur.*

*A ma chère binôme Ahlem.*

*A toute la famille LAHMAR et la famille ROUDANE.*

*A toute personne qui m'a inspiré un jour ou m'a fait un plaisir.*



## *Dédicaces Ahlem*

*Je dédie ce travail :*

*A mes chers parents Aïcha et Djilali pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A ma sœur Noura et mon frère Mohamed Que dieu vous protège*

*A toute ma famille : mes tantes, mes cousins et mes cousines chacun par son nom surtout le petit « Adem »*

*A ma chère binôme Assala et sa famille.*

*A mes amis*

*« Saida, Amina, siham, Sara, Malak, bouthayna, Sabrina, Sedik,  
khairddin »*

*J'espère que Dieu vous protégera et perpétuera notre amitié pour toujours.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

**AHLEM**

## **Résumé**

---

Notre étude s'intéresse à l'évaluation de l'impact d'une exposition subaiguë d'un insecticide de la famille des Pyréthrinoïdes « Cyperméthrine » (CYP) sur le poids corporel, le profil lipidique de plasma sanguin, le poids absolu et l'histomorphométrie des glandes surrénales chez le lapin mâle de la souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*. Dix lapins males ont été divisés en 2 lots : le premier a servi comme témoin et a reçu 1ml/kg/lapin/jour de l'eau distillée, le deuxième est le lot traité par 1ml/kg/lapin/jour de la CYP. Le suivi de l'évolution pondérale a montré une augmentation de prise de poids chez les lapins traités par la CYP par rapport aux témoins, ainsi du poids absolu des glandes surrénales. L'analyse biochimique a révélé une diminution permanente des taux des paramètres lipidiques (Chol, TG, LDLc, lipides totaux) chez les lapins traités sauf le HDLc qui se récupère après quelques jours du traitement et continue à augmenter. L'étude histologique du parenchyme surrénalien des lapins traités par la CYP a révélé un aspect général plus ou moins désorganisé, principalement un épaissement de la capsule conjonctive, une vacuolisation cytoplasmique des cellules corticosurrénales, infiltration des cellules inflammatoires et une congestion vasculaire périphérique. Ces résultats histologiques sont confirmés par ceux de l'étude morphométrique qui montre une augmentation de hauteur de la capsule conjonctive et de la zone glomérulée, ainsi du diamètre du noyau cellulaire. En conclusion, la CYP induit plusieurs altérations sur la glande surrénale et le métabolisme lipidique de l'organisme.

**Mots clés :** Cyperméthrine, Glande Surrénale, Profil Lipidique, Histomorphométrie, Lapin.

## ***Abstract***

---

Our study is interested in evaluating the impact of subacute exposure to an insecticide of the Pyrethroids family « The Cypermethrin » (CYP) on: body weight, lipid profile of the blood plasma, absolute weight and histomorphometry of the adrenal glands in male rabbits of the synthetic strain *Oryctolagus cuniculus*. Ten male rabbits were divided into 2 batches: the first one served as a control and received 1ml/kg/rabbit/day of distilled water the second is the batch treated with 1ml/kg/rabbit/day of CYP. The monitoring of the weight development showed an increase in weight gain in CYP-treated rabbits compared to controls, as well as in the absolute weight of the adrenal glands. Biochemical analysis revealed a permanent decrease in the levels of lipid parameters (Chol, TG, LDLc, total lipids) in treated rabbits except for HDLc which recovered after a few days of treatment and keep increasing. The histological study of the adrenal parenchyma from CYP-treated rabbits revealed a kind of disorganized general appearance, mainly a thickening of the connective capsule, cytoplasmic vacuolation of the adrenal cortex cells, infiltration of inflammatory cells, peripheral vascular congestion. These histological results are confirmed by those of the morphometric study which shows an increase in the height of the connective capsule and the glomerular zone, as well as the diameter of the cell nucleus. Based on our results, the CYP has a toxic effect on the adrenal gland and the lipid metabolism of the body.

**Key words:** Cypermethrin, Adrenal gland, Lipid profile, Histomorphometry, Rabbit.

تهتم دراستنا بتقييم تأثير التعرض تحت الحاد لمبيد حشري من عائلة البيريثرونييد «السايبيرميثرين» على : وزن الجسم، فحص الدسم في بلازما الدم، الوزن المطلق والقياسات المورفونسيجية للغدة الكظرية للأرنب الذكر من السلالة الاصطناعية أريجتولاجيس كينوكيليس. تم تقسيم عشرة أرنب ذكور إلى مجموعتين: الأولى استعملت كشاهد وحصلت على 1 مل/كغ/أرنب/ يوم من الماء المقطر، والثانية هي المجموعة المعالجة وحصلت على 1 مل/كغ/أرنب/ يوم من السايبيرميثرين. أثبتت متابعة التغير في الوزن زيادة في وزن الأرنب المعالجة بالسايبيرميثرين مقارنة بالشواهد، وكذا الوزن المطلق للغدة الكظرية. كشف التحليل البيوكيميائي عن انخفاض في نسب المؤشرات الدهنية (كولسترول،الدهون الثلاثية،البروتين الدهني المنخفض الكثافة،الدهون الكلية) في الأرنب المعالجة باستثناء البروتين الدهني العالي الكثافة الذي يسترجع بعد بضعة أيام من العلاج و يستمر في الصعود. كشفت الدراسة النسيجية للنسيج الكظري للأرنب المعالجة بالسايبيرميثرين عن مظهر عام غير منظم إلى حد ما، بشكل أساسي سماكة الكبسولة الضامة،تحوصل سيتوبلازمي في خلايا القشرة الكظرية، تسلل الخلايا الالتهابية، احتقان محيطي للأوعية الدموية. تم تأكيد هذه النتائج النسيجية من خلال نتائج الدراسة المورفومترية التي أظهرت زيادة في ارتفاع الكبسولة الضامة و المنطقة الكبيبية، وكذلك قطر نواة الخلية. في ضوء النتائج التي توصلنا إليها، فإن السايبيرميثرين له تأثير سام على الغدة الكظرية و أيض الدهون في الجسم.

**الكلمات المفتاحية:** السايبيرميثرين، الغدة الكظرية، فحص الدهون، القياس المورفونسيجي، أرنب.



## *Liste des Abréviations*

---

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
<b>ACTH</b>	Adreno Cortico Tropic Hormone
<b>AMPc</b>	Adénosine Monophosphate cyclique
<b>ATP</b>	Adénosine Triphosphate
<b>Chol</b>	Cholestérol
<b>CRH</b>	Corticotropin Releasing Hormone
<b>CT</b>	Cholestérol Totale
<b>CYP</b>	Cyperméthrine
<b>DHAP</b>	Di Hydroxyacétone Phosphate
<b>DHEA</b>	Déhydroépiandrostérone
<b>GC</b>	Glucocorticoïdes
<b>Gr</b>	Grossissement
<b>HDL</b>	High Density Lipoproteins
<b>HE</b>	Hématoxyline éosine
<b>HHS</b>	Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
<b>ITLEV</b>	Institut technique des élevages
<b>LDL</b>	Low Density Lipoproteins
<b>M</b>	Médulla
<b>MO</b>	Microscope Optique
<b>OMS</b>	Organisation Mondial de la Santé
<b>PE</b>	Perturbateur Endocrinien
<b>S-DHEA</b>	Sulfate de Déhydroépiandrostérone
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>VLDL</b>	Very Low Density Lipoproteins
<b>ZF</b>	Zone Fasciculée
<b>ZG</b>	Zone Glomérulée
<b>ZR</b>	Zone Réticulée
<b>4-AAP</b>	Amino-4-Antipyrine

## Liste des Figures

---

Figure	Titre	Page
Figure 1	Anatomie de la glande surrénale	3
Figure 2	Structure des glandes surrénales au cours de développement et jusqu'à l'âge adulte chez l'homme	4
Figure 3	Structure macroscopique de glande surrénale	4
Figure 4	Structure Histologique des Glandes Surrénales	5
Figure 5	Etapas de Stéroïdogénèse	6
Figure 6	Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien	7
Figure 7	Sources d'exposition de l'homme aux Pesticides	13
Figure 8	Chrysanthemum cinerariaefolium	14
Figure 9	Mode d'action de la Cyperméthrine	17
Figure 10	Bâtiment Cunicole	19
Figure 10	Lapin mâle " <i>Oryctolagus cuniculus</i> "	20
Figure 12	Répartition des lapins dans les cages	21
Figure 13	Flacon du Cyperméthrine	22
Figure 14	Identification et Pesée des lapins	22
Figure 15	Gavage du lapin au Cyperméthrine	23
Figure 16	Pesée d'aliment	24
Figure 17	Prélèvement Sanguin du lapin	24
Figure 18	Dissection des lapins et Prélèvement des Glandes Surrénales	26
Figure 19	Suivie de l'évolution pondérale des lapins témoins et traités par la CYP	30

## *Liste des Figures*

---

<b>Figure 20</b>	Effet du traitement par cyperméthrine sur le taux de cholestérol total	31
<b>Figure 21</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur le taux des triglycérides	32
<b>Figure 22</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur le taux des LDLc	33
<b>Figure 23</b>	Effet du traitement par cyperméthrine sur le taux des HDLc	33
<b>Figure 24</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur le taux des Lipides totaux	34
<b>Figure 25</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur le rapport CHT/LDLc	35
<b>Figure 26</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur le rapport LDLc/HDLc	35
<b>Figure 27</b>	Effet du traitement par la Cyperméthrine sur le poids absolu des glandes surrénales	36
<b>Figure 28</b>	Effet du traitement par la cyperméthrine sur les variations morphométriques de capsule conjonctive des cellules surrénales	42
<b>Figure 29</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur les variations morphométriques de zone glomérulée des cellules surrénales	43
<b>Figure 30</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur les variations morphométriques du noyau des cellules surrénales	43
<b>Figure 31</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur les variations morphométriques de cytoplasme des cellules surrénales	44
<b>Figure 32</b>	Effet du traitement de cyperméthrine sur les variations morphométriques du rapport Noyau/cytoplasme des cellules surrénales	44

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	Classification des Pesticides selon l'organisme vivant ciblé	11
<b>Tableau II</b>	Structure Chimique des Pyréthriinoïdes de type I et II	15
<b>Tableau III</b>	Propriétés physico-chimiques de la Cyperméthrine	16
<b>Tableau IV</b>	Les moyennes de poids corporel des lapins témoins et traités par la CYP	30
<b>Tableau V</b>	Les moyennes de poids absolu des glandes surrénales des lapins témoins et traités par la CYP	36
<b>Tableau VI</b>	Variations de Différentes Paramètres morphométriques	42

<b>Planche</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Planche 1</b>	Histologie de parenchyme surrénalien du lapin témoin	38
<b>Planche 2</b>	Histologie de parenchyme surrénalien du lapin traité par la CYP	40

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I : Rappels Bibliographiques</b> .....	3
<b>1. Glandes Surrénales</b> .....	3
1.1. Définition et Anatomie .....	3
1.2. Embryologie .....	3
1.3. Histologie .....	4
1.4. Physiologie .....	6
1.4.1. Les Glucocorticoïdes.....	6
1.4.2. Les Minéralocorticoïdes .....	8
1.4.3. Les Hormones Sexuelles .....	8
1.4.4. Les Catécholamines .....	8
1.5. Métabolisme lipidique et hormones surrénales .....	9
<b>2. Pesticides, Pyréthriinoïdes, Cyperméthrine</b> .....	10
<b>2.1. Pesticides</b> .....	10
2.1.1. Définition .....	10
2.1.2. Formes des Pesticides .....	10
2.1.3. Composition des Pesticides .....	10
2.1.4. Classification des Pesticides .....	10
2.1.5. Toxicité .....	12
2.1.6. Voies d'exposition aux Pesticides .....	12
2.1.7. Impact sur la Santé Humaine .....	14
<b>2.2. Pyréthriinoïdes</b> .....	14
2.2.1. Généralités .....	14
2.2.2. Structure Chimique .....	15
<b>2.3. Cyperméthrine (CYP)</b> .....	15
2.3.1. Définition .....	15
2.3.2. Propriétés physico-chimiques .....	16
2.3.3. Mode d'action .....	16
2.3.4. Toxicocinétique et Métabolisme .....	17
<b>Partie Expérimentale</b> .....	19
<b>Chapitre II : Matériel et Méthodes</b> .....	20
<b>1. Matériel</b> .....	20

## *Sommaire*

---

1.1. Matériel Biologique .....	20
1.2. Matériel Non Biologique .....	21
<b>2. Méthodologie .....</b>	<b>22</b>
2.1. Étude Toxicologique .....	22
2.1.1. Identification et Pesée des animaux .....	22
2.1.2. Répartition des lots .....	23
2.1.3. Traitement par la CYP .....	23
2.1.4. Prélèvement Sanguin .....	24
2.1.5. Analyse Biochimique lipidique .....	25
2.1.5.1. Dosage du Cholestérol Totale .....	25
2.1.5.2. Dosage de Triglycérides .....	25
2.1.5.3. Dosage de HDL cholestérol (HDLc) .....	25
2.1.5.4. Dosage de LDL cholestérol (LDLc) .....	26
2.1.6. Sacrifice des lapins et Prélèvement des Glandes Surrénales .....	26
2.2. Etude Histomorphométrique .....	27
2.2.1. Étude Histologique .....	27
2.2.2. Étude Morphométrique .....	28
2.3. Étude Statistique .....	28
<b>Chapitre III : Résultats et Discussion .....</b>	<b>30</b>
<b>1. Résultats .....</b>	<b>30</b>
1.1. Effet du traitement par la Cyperméthrine sur l'évolution pondérale .....	30
1.2. Effet du traitement par la Cyperméthrine sur les paramètres du bilan lipidique .....	31
1.2.1. Cholestérol Total .....	31
1.2.2. Triglycérides .....	32
1.2.3. LDLc (Low Density Lipoprotein) .....	33
1.2.4. HDLc (High Density Lipoprotein) .....	33
1.2.5. Lipides Totaux .....	34
1.2.6. Rapport CHT/LDLc .....	35
1.2.7. Rapport LDLc/HDLc .....	35
1.3. Effet du traitement par la Cyperméthrine sur le poids absolu des glandes surrénales ....	36
1.4. Effet du traitement par la Cyperméthrine sur l'Histologie des glandes surrénales .....	37
1.5. Effet du traitement par la Cyperméthrine sur les variations morphométriques des glandes surrénales .....	42
1.5.1. Capsule Conjonctive .....	42

## *Sommaire*

---

1.5.2. Zone Glomérulée .....	43
1.5.3. Noyau .....	43
1.5.4. Cytoplasme .....	44
1.5.5. Rapport Noyau/ Cytoplasme ..	44
<b>2. Discussion.....</b>	<b>46</b>
<b>Conclusion et Perspectives .....</b>	<b>50</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>	<b>51</b>
<b>Annexes</b>	

# Introduction



Après la seconde guerre mondiale, les pesticides ont permis le développement de l'agriculture et ont contribué à l'augmentation des rendements et à la régulation de la production agricole. Cependant, aujourd'hui les pesticides sont soupçonnés de présenter un risque pour la santé humaine et l'environnement.

En effet, ces produits qui ont une action rapide peuvent en parallèle avoir une rémanence, de plus, leur toxicité liée à leur structure moléculaire, ne se limite pas aux seules espèces que l'on souhaite éliminer elle s'exerce en outre sur de nombreux organismes non cibles et plus particulièrement l'homme (**Bougerra, 2010**).

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des pesticides et l'apparition de certaines pathologies dans la population générale, des effets cancérigènes, neurotoxiques ou de perturbations endocriniennes (**Merhi, 2008**).

Ainsi que, plusieurs pesticides font partie des substances CMR (Cancérigènes, Mutagènes, Reprotoxique) et sont par conséquent liés à recrudescence de nombreux cancers, malformations congénitales, infertilité, problèmes neurologiques, faiblesse du système immunitaire...etc. Par ailleurs, les affections causées suite à l'utilisation des pesticides peuvent elles-mêmes être le résultat d'un stress oxydant au niveau de différents organes. (**Bougerra, 2010**).

Les pyréthrinoïdes sont parmi les pesticides les plus utilisés en Algérie. Ces produits sont utilisés depuis plus de 40 ans et représentent 25% du marché des insecticides (**Timothy et al., 2005**). Cette large utilisation s'explique par leur grande efficacité sur les insectes et leur relative sécurité chez l'homme (**Dorothée, 2011**).

La cyperméthrine (CYP) est un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes de type II qui a été largement utilisé ces dernières années à diverses fins, y compris le contrôle ravageur agricoles et forestiers, hygiène domestique et bétail et élevage de volailles (**Zhou et al., 2020**).

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à réaliser ce travail de fin d'étude qui a pour l'objectif d'évaluer l'impact d'une exposition subaiguë d'un insecticide de la famille des Pyréthrinoïdes « CYP » après administration orale pendant 21 jours sur : le poids corporel, le profil lipidique de plasma sanguin, le poids absolu et l'histomorphométrie des glandes surrénales chez le lapin mâle de la souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*.

## ***Introduction***

---

Ce document est divisé en deux grandes parties, d'abord un rappel bibliographique qui traite des généralités sur les pesticides, les Pyréthrinoïdes et la Cyperméthrine, ainsi sur les glandes surrénales.

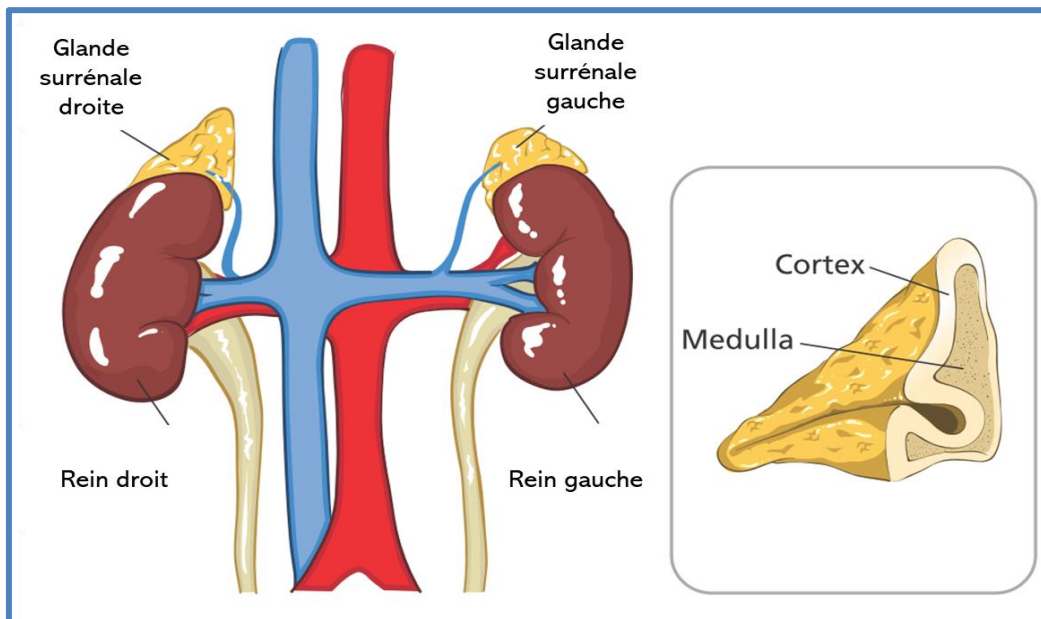
Ensuite, une deuxième partie sur la démarche expérimentale qui s'englobe d'un part, un chapitre sur le matériel utilisé et la méthodologie procédée durant l'expérimentation et d'autre part, un chapitre sur l'ensemble des résultats obtenus discutées par rapports aux d'autres études similaires. Enfin, une conclusion générale avec les perspectives.

# Rappels Bibliographiques

## 1. Glandes Surrénales

### 1.1. Définition et Anatomie

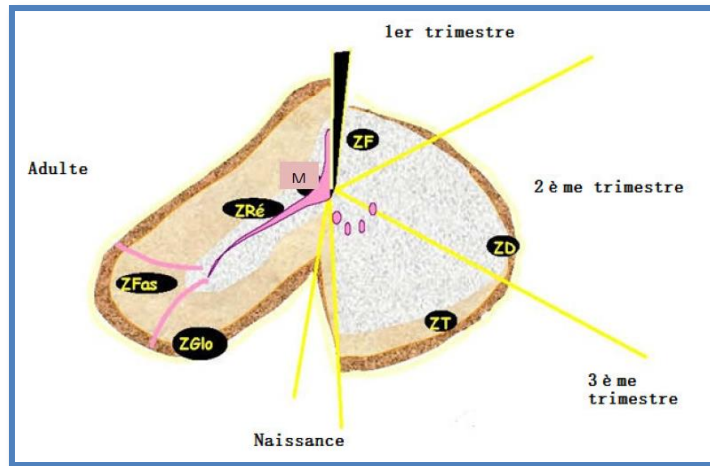
Les glandes surrénales sont deux organes situés au pôle supérieur de chaque rein en position rétro-péritonéale (**Figure 1**). Elles sont aplaties en forme de croissant et mesurent chez l'homme adulte 4 à 6 cm de longueur, 1 à 2 cm de largeur et 4 à 6 cm d'épaisseur avec un poids d'environ 8g pour les deux. Les surrénales sont formées de deux régions morphologiquement et fonctionnellement différentes : une périphérique jaunâtre appelée corticosurrénale ou cortex et l'autre centrale brunâtre appelée médullosurrénale ou médullaire (**Folligan et al., 2005**).



**Figure 1** : Anatomie de la glande surrénale (**Rushton, 2009**).

### 1.2. Embryologie

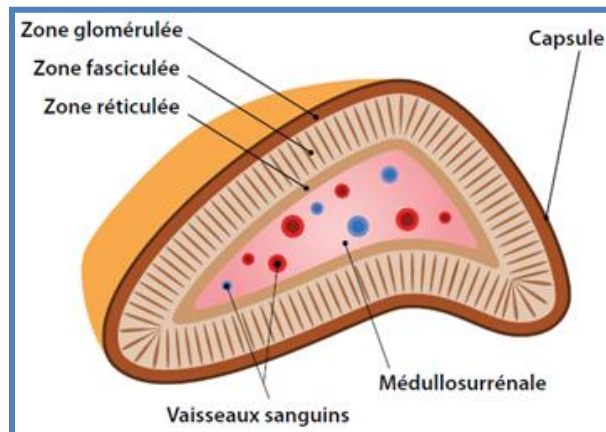
Les deux régions principales constituant la glande surrénale ont des origines embryologiques différentes (**Figure 2**). La médullosurrénale est issue des voies nerveuses sympathiques du tissu de la crête neurale qui migre vers la glande surrénale au 45<sup>ème</sup> jour de gestation. Le mésenchyme qui l'entoure constitue le squelette du cortex fœtal, qui est remplacé par le cortex adulte dérivé du mésothélium (**Hillary et Balasubramanian, 2017**).



**Figure 2:** Structure des glandes surrénales au cours de développement et jusqu'à l'âge adulte chez l'homme (*ZD* : zone définitive, *ZT* : zone transitoire, *ZF* : zone fœtale, *M* : médulla, *ZGlo* : zone glomérulée, *ZFas* : zone fasciculée, *ZRé* : zone réticulée) (Lehmann, 2005).

### 1.3. Histologie

La glande surrénale est composée respectivement de la périphérie au centre par : la capsule conjonctive, la corticosurrénale et la médullosurrénale (**Figure 3**). Chez les mammifères, le cortex surrénalien est subdivisé en trois zones concentriques suivant des critères morphologiques et fonctionnels : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée (Turqeuil et Reznik, 2019).



**Figure 3:** Structure macroscopique de la glande surrénale (Turqeuil et Reznik, 2019).

La **capsule conjonctive** est une couche dense qui envoie des cloisons et des travées à l'intérieur du parenchyme glandulaire (Brisset et al., 2016).

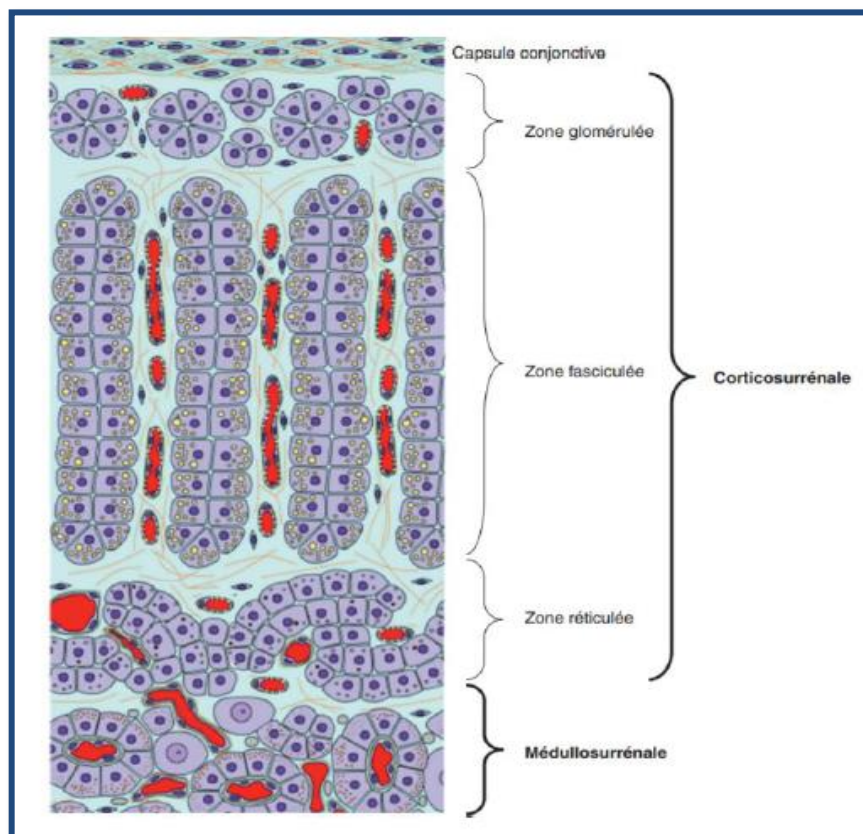
La **zone glomérulée** est la plus fine et la plus externe. Elle est constituée par des cellules à noyau sphérique et à cytoplasme peu abondant en gouttelettes lipidiques. Ces

cellules s'organisent en amas arrondis séparés par les travées conjonctives sus-citées contenant des capillaires fenestrés. Cette zone se spécialise dans la production de minéralocorticoïdes.

La **zone fasciculée** est la plus large des trois. Elle est composée de grandes cellules polyédriques à noyau arrondi et possédant un cytoplasme abondant, clair et riche en gouttelettes lipidiques lui donnant un aspect vacuolaire, conférant aux cellules de cette zone le nom de spongiocytes. Cette zone produit essentiellement des glucocorticoïdes et en petites quantités des androgènes (**Brisset et al., 2016**).

La **zone réticulée** est la zone la plus interne. Elle est fine et en contact avec la médullosurrénale. Les cellules la composant sont les plus petites des trois zones, et possèdent un cytoplasme peu riche en gouttelettes lipidiques ayant la particularité de contenir des pigments de lipofuscine qui s'accumulent avec l'âge. Cette zone sert à la production d'androgènes : la Déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androsténédione.

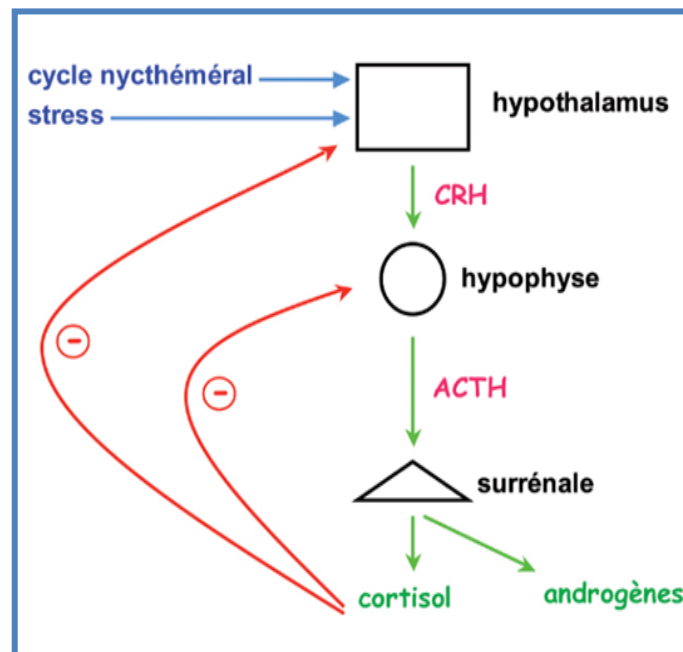
La **médullo-surrénale** est formée de cellules volumineuses disposées en cordons ou en amas appelées « cellules chromaffines », séparées par un tissu conjonctif richement vascularisé. Les hormones sécrétées sont les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sous le contrôle du système nerveux sympathique (**Brisset et al., 2016**).



**Figure 4:** Structure Histologique des Glandes Surrénales (**Brisset et al., 2016**).



surrénales. L'activation de cet axe est permise en réponse à des facteurs tels que le rythme circadien, la prise alimentaire, le système immunitaire et les réponses allostatiques, permettant le retour à l'homéostasie. Les GC sont sécrétés en réponse à un stress ou en fonction du rythme circadien. L'axe HHS exerce une activité circadienne sur la production de GC, stimulant la sécrétion de GC lors de la période active et l'inhibant pendant la période d'inactivité. Ainsi la sécrétion de GC atteint un niveau maximum le matin chez l'Homme ou le soir chez le rongeur (**Lightman, 2010**). L'activation de l'HHS est initiée par l'hypothalamus qui reçoit des informations du système limbique. Le noyau paraventriculaire secret de la corticoliberine et de l'arginine-vasopressine, stimulant la libération d'hormones adrénocorticotropes (ACTH) par l'antéhypophyse. L'ACTH circulant se lie sur son récepteur dans le cortex des glandes surrénales stimulant la biosynthèse et la libération de cortisol dans la circulation sanguine (**Chung et al., 2011; Lupien et al., 2009 ; Watts, 2005**).



**Figure 6 : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (El Kasmi, 2012).**

#### ❖ Effet des Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes exerçant un rôle pléiotropique en contrôlant plusieurs processus physiologiques et biochimiques et plus particulièrement le maintien de l'homéostasie. Ils augmentent la production de glucose en favorisant la libération d'acides aminés des tissus périphériques et en stimulant la néoglucogenèse hépatique. Les GC inhibent également l'absorption du glucose dans les tissus à l'exception du cœur et du cerveau, et favorisent la lipolyse et la protéolyse. Les GC possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires en



supprimant la réponse immunitaire. Ils jouent également un rôle dans la synchronisation du rythme circadien, dans le développement, et dans le maintien du tonus cardiovasculaire (Granner et al., 2015).

#### **1.4.2. Les Minéralocorticoïdes**

Ils sont représentés essentiellement par l'aldostérone, ont pour rôle principal le maintien de l'homéostasie hydroélectrolytique de l'organisme, en particulier celle du sodium et du potassium. L'aldostérone stimule la réabsorption du sodium, et donc d'eau, par les tubes contournés distaux et les canaux collecteurs au niveau rénal en échange d'ion potassium  $K^+$  ou d'hydrogène  $H^+$ . Elle augmente également la réabsorption de sodium au niveau du colon, des glandes salivaires et cutanée, et augmenterait le tonus vasculaire.

La régulation de l'aldostérone est triple, assurée essentiellement par le système rénine-angiotensine-aldostérone. Les deux autres principaux régulateurs sont la kaliémie, l'hyperkaliémie stimulant la sécrétion de l'aldostérone et inversement, et l'ACTH qui possède un faible effet sécréteur (Turqettil et Reznik, 2019 ; Oudet et al., 2010).

#### **1.4.3. Les Hormones Sexuelles**

La Déhydroépiandrostérone (DHEA), lesulfate de déhydroépiandrostérone (S-DHEA) et l'androsténédione constituent les principales hormones sexuelles produites par la corticosurrénale. Ces hormones seront en majorité transformées en androgènes forts, à savoir la testostérone ou la dihydrotestostérone pour le mâle, ou en œstrogènes pour la femelle. Les hormones sexuelles produites par la surrénale, à une quantité bien inférieure à celle produite par les gonades, ont des effets assez mineurs dans l'organisme, surtout chez l'homme. Chez la femme, elles entretiendraient la libido et participeraient au développement de la pilosité ambo-sexuelle, avec un rôle plus prépondérant en post ménopause. Les androgènes étant les principales hormones sexuelles produites par les surrénales, les cas d'hypersécrétion se traduisent le plus souvent par une virilisation. La régulation de la production de ces hormones reste obscure, elle serait sous le contrôle de l'ACTH, sans qu'il n'y ait pour autant un effet feedback négatif de leurs parts sur leur sécrétion (Marieb, 1999).

#### **1.4.4. Les Catécholamines**

Les catécholamines produisent leurs effets en se fixant sur les récepteurs alpha et bêta adrénergiques des cellules cibles ;

- Une stimulation des récepteurs bêta entraîne une augmentation de la force et de la fréquence de la contraction cardiaque (effet inotrope et chronotrope positif), une dilatation des bronches, ainsi qu'une mise au repos des muscles lisses du tractus gastro-intestinal et de la vessie.

- Une stimulation des récepteurs alpha provoque, quant à elle, une vasoconstriction et une hypertension artérielle.

Et concernant le métabolisme glucidique, une action hyperglycémiant est observée via l'activation de la glycogénolyse hépatique et de la gluconéogenèse, et l'inhibition de la glycogénogenèse. Par ailleurs, il existe également une activation de la lipolyse et une inhibition de la lipogenèse (Turqeuil et Reznik, 2019).

### 1.5. Métabolisme lipidique et hormones surrénaliennes

Plusieurs hormones accélèrent la libération des acides gras libres du tissu adipeux et élèvent le niveau plasmatique des acides gras libres en augmentant le taux de lipolyse des triglycérides de réserve. Parmi ces hormones figurent l'adrénaline, la noradrénaline, l'adrénocorticotropine (ACTH). Nombre de ces hormones activent la lipase hormonosensible. Pour un effet optimal, la plupart de ces processus lipolytiques nécessitent la présence des glucocorticoïdes et d'hormones thyroïdiennes. Ces hormones agissent par facilitation ou capacitation permissive de l'action de certains facteurs lipolytiques d'origine endocrinienne (Murray et al., 2010).

L'action rapide des hormones favorisant la lipolyse, comme les catécholamines se fait par stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase (enzyme qui transforme l'ATP en AMPc). L'AMPc par stimulation d'une protéine kinase dépendante de l'AMPc stimule la lipase hormonosensible. Il s'ensuit que les processus qui dégradent ou préservent l'AMPc ont un effet sur la lipolyse. L'AMPc est dégradée en 5'-AMP par la phosphodiesterase des nucléotides cycliques 3',5'.

Les glucocorticoïdes facilitent la lipolyse, d'une part via la synthèse d'une nouvelle protéine lipase par une voie indépendante de l'AMPc que l'insuline peut inhiber, d'autre part en favorisant la transcription des gènes codant des protéines impliquées dans la cascade de signalisation de l'AMPc. Ces données peuvent expliquer le rôle stimulant de l'hypophyse et du cortex surrénalien dans l'augmentation de la mobilisation des graisses (Murray et al., 2010).

De plus, il a été démontré qu'une administration combinée des hormones surrénaliennes (cortisone et hydrocortisone) et d'un régime riche en cholestérol a entraîné une augmentation de toutes les fractions lipidiques (cholestérol total, phospholipides et lipides totaux) des animaux traités par rapport aux ceux qui ont subis qu'une alimentation au cholestérol (Wang et al., 1954).

## 2. Pesticides, Pyréthrinoides, Cypermétrine

### 2.1. Pesticides

#### 2.1.1. Définition

Les pesticides (de l'anglais *Pest*: animal ou plante nuisible et *cide*, du latin *caedere*: tuer), désignent une substance ou l'ensemble des substances chimiques biologiquement actives intervenant notamment dans la protection des cultures et des récoltes, dans l'assainissement des locaux, des véhicules et l'entretien des animaux, dans le transport des cultures et des récoltes, dans le traitement et la prévention de certaines maladies animales et humaines comme les parasitoses (**Gauthier et al., 2010**).

#### 2.1.2. Formes des Pesticides

Les pesticides se présentent sous diverses formes (poudres, granulés, émulsions, préparations micro-encapsulées, aérosols...) (**Testud et al., 2007**).

#### 2.1.3. Composition des Pesticides

Un pesticide est un mélange de :

- Une (ou plusieurs) matière active. C'est la matière active qui donne au pesticide un effet toxique. Les propriétés d'un pesticide découlent pour l'essentiel de sa matière active.
- Un diluant qui est une matière liquide (solvant) incorporé à une préparation et destiné à abaisser la concentration en matière active. Ce sont le plus souvent des huiles végétales.
- Des adjuvants qui sont des substances dépourvues d'activité biologique, mais susceptibles de faciliter l'utilisation de la matière active (**Hamdallaye, 2000**).

#### 2.1.4. Classification des Pesticides

Selon **Boland et al., (2004)**, les centaines des pesticides peuvent être classés en fonction de la nature de l'organisme vivant ciblé (**Tableau I**) ou selon la nature chimique (de principale substance active qui les compose).

a. Selon la nature de l'organisme vivant ciblé (Classification Biologique)

Tableau I. Classification des Pesticides selon l'organisme vivant ciblé (Boland et al., 2004).

Catégorie	Activité
Bactéricide	Tue les Bactéries
Fongicide	Désinfectant pour moisissure et champignons
Fumigant	Gaz ou fumée contre les ravageurs ou les moisissures contre les produits stockés
Herbicide	Tue les Mauvaises Herbes
Insecticide	Tue les Insectes (par ex : aux pucerons)
Miticide/Acaricide	Tue les Acariens (ou les Araignées)
Nématocide	Tue les Nématodes
Termiticide	Tue les Termites

b. Selon la nature chimique (Classification Chimique)

- ✓ **Pesticides organiques** : Sont les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les triazines, les urées substituées et les Pyréthriinoïdes.
- ✓ **Pesticides inorganiques** : Sont des pesticides très anciens dont l'emploi est apparu bien avant les débuts de la chimie organique de synthèse.
- ✓ **Biopesticides** : Ce sont des substances dérivées de plantes et d'animaux. Elles peuvent être constituées d'organismes tels que les moisissures, les bactéries, les virus, les nématodes, composés chimiques dérivés de plantes et phéromones d'insectes (Boland et al., 2004).

c. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS)

Les systèmes de classification sont universels, néanmoins ils classent les produits phytosanitaires en fonction de la toxicité orale et de la toxicité cutanée des matières actives de ces derniers. Cette classification comprend Cinq niveaux allant d'extrêmement dangereux au sans risque (OMS, 2005) :

- **Classe Ia**: extrêmement dangereux.
- **Classe Ib**: très dangereux.

- **Classe II:** modérément dangereux.
- **Classe III:** peu dangereux.
- **Classe IV:** pas dangereux en cas d'usage normal.

### 2.1.5. Toxicité

La toxicité d'un pesticide dépend d'un certain nombre de facteurs (**Berrah, 2011**) :

- ✓ La dose et l'activité biologique.
- ✓ Les modalités de l'exposition.
- ✓ Le temps pendant lequel la personne est exposée.
- ✓ Le degré d'absorption.
- ✓ La nature des effets de la matière active et de ses métabolites.
- ✓ L'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme.
- ✓ La sensibilité personnelle (antécédents, patrimoine génétique, etc).

On distingue trois types de toxicité :

#### a. Toxicité à court terme (aiguë)

Elle se manifeste en générale immédiatement ou peu de temps (quelques minutes, heures ou jours) après une exposition unique ou de courte durée à un pesticide (**Payán-Rentería et al., 2012**).

#### b. Toxicité à moyen terme (Subaiguë ou Subchronique)

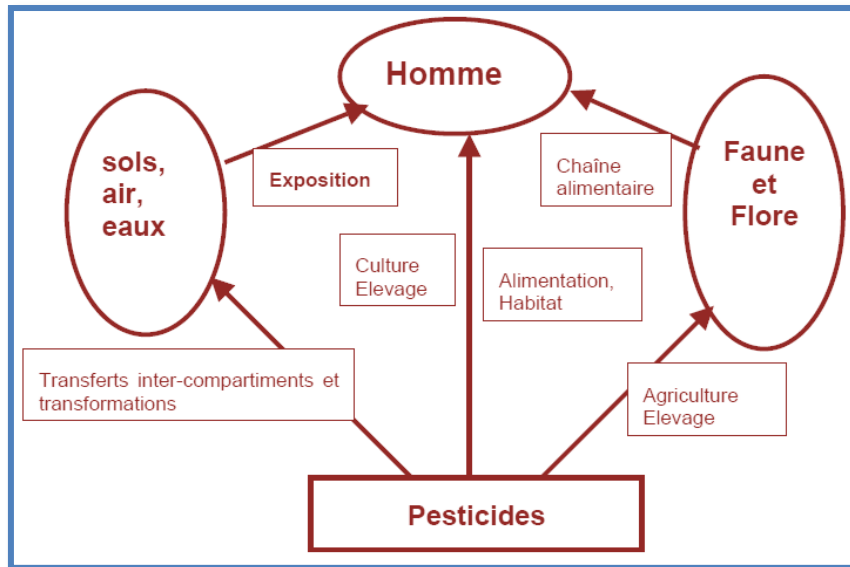
Elle est due à l'exposition répétée à une dose de la toxine, qui ne cause aucune toxicité aiguë évidente, pendant une période assez prolongée mais à condition de ne pas constituer une partie significative de la vie de l'espèce examinée (**Munk et al., 2008**).

#### c. Toxicité à long terme (Chronique)

Elle survient suite à l'absorption répétée de faibles doses de pesticides pendant une longue durée, le délai avant l'apparition des symptômes ou d'une maladie peut parfois être long, dans certain cas plusieurs années (**Boland et al., 2004**).

### 2.1.6. Voies d'exposition aux Pesticides

Les pesticides peuvent être pénétrer dans l'organisme pendant le mélange, l'application ou opérations de nettoyage ; à travers la voie cutanée, respiratoire ou digestive (**Sarwar, 2015**) (**Figure 7**).



**Figure 7:** Sources d'exposition de l'homme aux Pesticides (Grimfeld et al., 2002).

#### a. Entrée Cutanée des Pesticides

En général, l'absorption à travers la peau est la voie la plus courante de l'exposition aux pesticides. Les personnes peuvent être exposées à une éclaboussure ou à un brouillard lors de mélanger, charger ou appliquer du pesticide. Elle peut se produire également lorsqu'un équipement est touché, des vêtements ou des surfaces contenant des résidus de pesticides (Sarwar, 2015).

#### b. Inhalation de Pesticides

Elle peut se produire lors d'une manipulation à proximité de poudres, de gouttelettes (brouillards) et de vapeurs en suspension dans l'air. Le danger des applications à basse pression est assez faible car la plupart des gouttelettes sont trop grosses pour rester dans l'air. L'application d'un pesticide avec un équipement à haute pression, à très faible volume ou à brumisation peut augmenter le risque puisque les gouttelettes sont plus petites et ceux-ci peuvent être transportés dans l'air pour des distances considérables (Sarwar, 2015).

#### c. Ingestion de Pesticides

Elle est moins courante mais peut entraîner des intoxications plus graves. De nombreux rapports de personnes buvant accidentellement un pesticide dans une bouteille ou une tasse ou un contenant de boisson non étiquetés. Les travailleurs qui manipulent les pesticides peuvent également ingérer involontairement la substance en mangeant ou en fumant s'ils n'ont pas lavé leurs mains en premier (Sarwar, 2015).

### 2.1.7. Impact sur la Santé Humaine

Les pesticides ont le potentiel de nuire le système nerveux, le système reproducteur et le système endocrinien ; et peuvent même être très nocifs pour le fœtus en passant de la mère pendant sa grossesse ou pendant l'allaitement (Katarina, 2011). Ces produits peuvent provoquer de nombreux types de cancer chez l'homme, parmi les formes les plus répandues, on trouve la leucémie, le lymphome et les cancers du cerveau, des os, du sein, des ovaires, de la prostate, des testicules et du foie (Sarwar, 2015).

#### ➤ Les Pesticides Perturbateurs Endocriniens :

Les pesticides peuvent modifier le fonctionnement du système endocrinien ; on parle alors de perturbateurs endocriniens (PE). Les PE sont définis par l'OMS comme «toute substance chimique étrangère à l'organisme pouvant interférer avec le fonctionnement d'un système endocrinien et induire des effets délétères sur cet organisme» (Kabir et al., 2015). La toxicité des pesticides est donc indirecte en interagissant avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones (Maqbool et al., 2016), ils induisent aussi un retard de la maturité sexuelle et une perturbation de la synthèse des hormones sexuelles (Saiyed et al., 2003).

## 2.2. Pyréthrinoïdes

### 2.2.1. Généralités

Les pyréthrinoïdes sont des insecticides chimiques synthétiquement analogues au pyréthrine; un insecticide naturellement présent dans les fleurs de certaines espèces de chrysanthèmes "*Chrysanthemum cinerariaefolium*" et "*Chrysanthemum cinereum*" retrouvées essentiellement en Afrique et en Australie (Delhaye, 2008) (Figure 8).

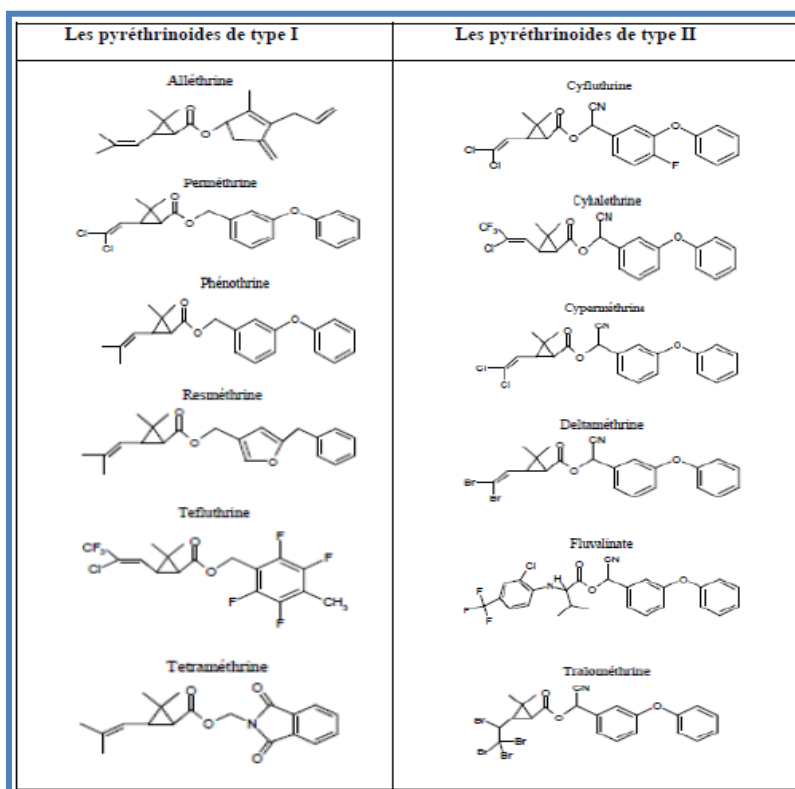
Les Pyréthrinoïdes ont des propriétés insecticides similaires à celles de la pyréthrine, mais ils sont plus stables à la lumière du soleil que la pyréthrine (Bradberry et al., 2005).



Figure 8 : *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Shawkat et al., 2011).

### 2.2.2. Structure Chimique

Les Pyréthrinoïdes sont des esters de l'acide chrysanthème monocarboxylique et des molécules formées généralement d'un groupe acide et d'un groupe alcool relié par un pont ester. Ils sont classés en deux catégories en fonction de la présence ou non d'un radical cyanide (-CN). Ainsi les pyréthrinoïdes de type I (par exemple perméthrine, tétraméthrine, alléthrine) sont dépourvus du radical cyanide alors que les pyréthrinoïdes de type II (par exemple cyperméthrine, esfenvalérate, deltaméthrine) portent le radical cyanide (**Pyabalo, 2001**).



**Tableau II.** Structure Chimique des Pyréthrinoïdes de type I et II (**Ray, 1991**).

## 2.3. Cyperméthrine (CYP)

### 2.3.1. Définition

La Cyperméthrine [(*RS*)-cyano-(3-phénoxyphényl) méthyle (1*RS*)-3-(2,2-dichloroéthényl)-2,2-diméthyle cyclopropane carboxylate] (**Debra, 2006**) est un insecticide fort appartient à la famille des pyréthrinoïdes de type II et un ectoparasiticide d'une protection résiduelle élevée utilisé en ULV (Ultra Low Volume) ou en fumigation, dont le traitement spécifique est basé sur stéréospécificité moléculaire en relation avec le système enzymatique de l'insecte (**Virlouvet, 2003**).



### 2.3.2. Propriétés physico-chimiques

La Cyperméthrine pure se présente sous forme des cristaux jaunes-brunes et possède quatre caractéristiques physico-chimiques aux conséquences pharmacocinétiques et écotoxicologiques majeures, elle est : très liposolubles, neutres, très peu volatils et instables chimiquement, sensibles en particulier à l'oxydation (**Tableau III**).

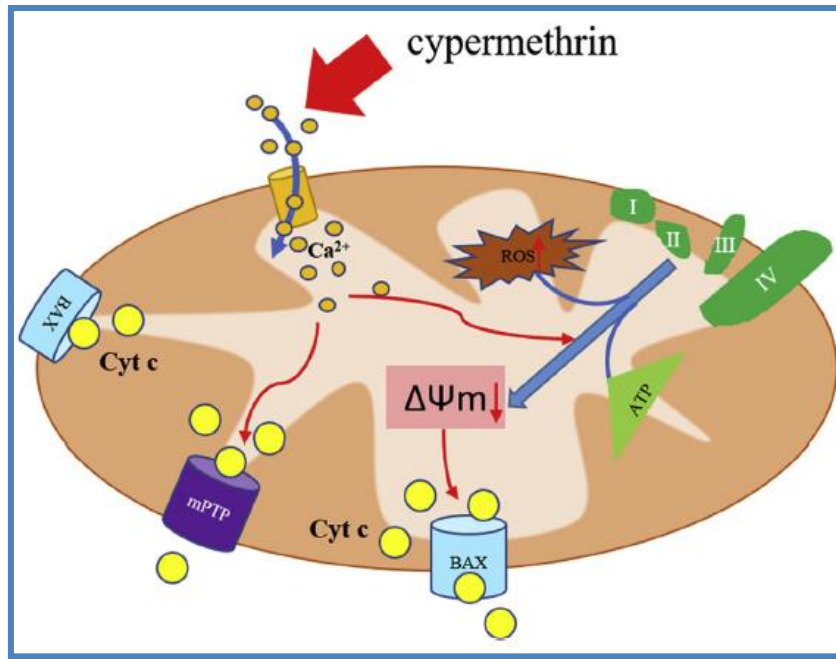
Elle agit sur un grand nombre d'insectes à des doses très faibles et minimales, puis continue à protéger les cultures sur une période de 2 à 3 semaines (durée de rémanence très longue) même en conditions chaudes et ventées (**Vigan,2012 ;Virlouvet, 2003**).

**Tableau III.** Propriétés physico-chimiques de la Cyperméthrine (**Vijverberg et al., 1982**).

Substance	Propriétés
Cyperméthrine	<b>Formule :</b> C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>
	<b>État Physique :</b> Liquide visqueux jaune-brune
	<b>Masse Molaire :</b> 416.3 g/mol
	<b>Point de Fusion :</b> 60 à 80 °C
	<b>Point d'ébullition :</b> Se décompose à partir de 270 °C
	<b>Solubilité dans l'eau :</b> 0.01 mg/l à 200C
	<b>Pression de vapeur :</b> 3.1E-9mm Hg à 20 °C
	<b>Coefficient de partage n-octanol / eau (log kow) :</b> 6,6 à 25 °C

### 2.3.3. Mode d'action

Chez les vertébrés et les invertébrés ; la CYP agit principalement sur le système nerveux, elle est à la fois un poison de l'estomac et un insecticide de contact (**Jin et Webster., 2014**), Elle inhibe le récepteur gamma-aminobutyrique, provoquant l'excitabilité et la convulsion ; de plus, elle inhibe l'absorption du calcium (**Ramadan et al., 2013**) et déclenche l'apoptose des cellules via dysfonctionnement mitochondrial dans les cellules de la granulosa (**Wang et al.,2019**) (**Figure 9**). La CYP affecte également une enzyme directement impliquée avec le système nerveux, l'adénosine tri phosphatase, responsable de production d'énergie cellulaire, le transport des atomes de métaux et la contraction musculaire (**Et-toukhy et Girgis, 1993**).



**Figure 9** : Mode d'action de la Cyperméthrine ( $Ca^{2+}$  : ions de Calcium; Cyt c : cytochrome c; ROS : Reactive Oxygen Species; Bax : Bcl-2 associated x protein; ATP : Adénosine Triphosphate; mPTP : 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine; I, II, III, IV : complexes membranaires;  $\Delta\Psi_m$  : Potentiel de membrane mitochondriale) (Wang et al., 2019).

### 2.3.4. Toxicocinétique et Métabolisme

#### a. Absorption

L'absorption de la CYP peut se faire au niveau gastro-intestinal, au niveau pulmonaire ou cutané pour atteindre la circulation sanguine. Sa nature lipophile favorise leur transfert à travers les membranes épithéliales. Chez les travailleurs, la CYP est absorbée principalement par la voie respiratoire (sous forme de poussières ou d'aérosols) et par voie cutanée. Lors d'une exposition orale, entre 40 et 60 % de la dose est absorbée, ont également estimé. La biodisponibilité par voie orale de la CYP à 36% chez le rat (Anadon et al., 1991).

#### b. Distribution

Comme cette molécule est lipophile, elle a la capacité de traverser les membranes, dont la barrière hémato-encéphalique. Suite à une exposition orale, La CYP subit un effet de premier passage au foie et se dégrade en métabolites secondaires dans le foie plus rapidement. Il y a aussi une accumulation de la CYP dans les tissus adipeux, la peau et les tissus musculaires (quelques minutes) avec un relargage proportionnellement plus lent (heures à jours) (Kim et al., 2010).

**c. Métabolisme et élimination**

Les deux principales réactions de biotransformation des pyréthriinoïdes sont les phases I (oxydation, réduction et hydrolyse) et II (conjugaison). La CYP est rapidement dégradée par un clivage hydrolytique du groupement ester, suivi d'une oxydation (**Leng et al., 2006**), on obtient deux métabolites l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) et l'acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (DCCA). Les métabolites générés sont conjugués et excrétés principalement dans l'urine au bout de quelques jours (**Kaneko et Miyamoto, 2001 ; Tomalik-Scharte et al., 2005**).

# Partie Expérimentale

Dans cette partie, nous allons décrire les différentes phases et conditions expérimentales que nous avons procédées pour réaliser ce travail.

### ❖ **Présentation de L'étude**

Notre travail vise à évaluer l'impact d'une exposition subaiguë d'un insecticide de la famille des Pyréthriinoïdes «La Cyperméthrine», après administration orale pendant 21 jours sur les glandes surrénales des lapins mâles de la souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*, en examinant les variations des paramètres suivants :

- Poids corporel des animaux.
- Poids absolu des glandes surrénales.
- Profil lipidique de plasma sanguin.
- L'Histomorphométrie des glandes surrénales.

Cela s'est étalé durant la période allant du mois d'**Avril 2021** au mois de **Juin 2021** au sein de :

- **Bâtiment Cunicole de la station expérimentale de la faculté SNV du l'université de Blida 1 (Figure 10) :** dans lequel l'étude toxicologique a été réalisé (élevage et adaptation des lapins, administration du pesticide, sacrifice des lapins, prélèvement sanguin, dissection et prélèvement des glandes surrénales).
- **Laboratoire d'analyses médicales :** dans lequel le dosage des paramètres biochimiques du profil lipidique a été fait.
- **Laboratoire d'anatomopathologie :** d'où nous avons réalisé l'étude histomorphométrique des organes à étudier.



**Figure 10 : Bâtiment Cunicole (Photo Originale).**

# Matériel & Méthodes

## 1. Matériel

### 1.1. Matériel Biologique

#### ❖ Choix du modèle animal

L'expérimentation de notre mémoire de fin d'étude a portée sur 10 lapins mâles d'une population synthétique de l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (**Figure 11**), qui proviennent de l'institut technique des élevages (ITELV) de Baba Ali, Alger, dont le poids corporel moyen varie entre 2,1 et 3 kg et l'âge est de 4 mois.



**Figure 11 :** Lapin mâle "*Oryctolagus cuniculus*" (Photo Originale).

#### ❖ Taxonomie du Lapin

Le lapin *Oryctolagus cuniculus* fait partie de l'ordre des logomorphes, il se distingue de celui des rongeurs en particulier par l'existence d'une deuxième paire d'incisives à la mâchoire supérieure (LEBAS, 2002).

Selon LEBAS *et al.*, (1984) et Nezar (2007) la systématique du lapin est :

➤ **Nom scientifique :** *Oryctolagus cuniculus* (lapin européen).

- **Règne :** Animalia
- **Régime :** Herbivore
- **Embranchement :** Vertébrés
- **Classe :** Mammifères
- **Super- Ordre :** Glires
- **Ordre :** Logomorphes
- **Famille :** Léporidés (lièvre et lapin)
- **Sous - famille :** Leporinae
- **Genre :** *Oryctolagus*
- **Espèce :** *Oryctolagus cuniculus domesticus*



### ❖ Conditions d'élevage

Durant la période d'expérimentation les lapins sont élevés dans des cages métalliques regroupées en deux batteries (**Figure 12**) et reçoivent quotidiennement :

- ✓ **Un régime alimentaire standard et équilibré** : sous forme des granulés (250g/j/lapin) et de paille dans chaque mangeoire pour une consommation *ad libitum*, (**Annexe 2**).
- ✓ **Eau du robinet** : grâce à un système d'installation des abreuvoirs (**Annexe 4**).

Un nettoyage des cages et un renouvellement d'aliment et d'eau ont été quotidiennement faits jusqu'au fin de l'expérimentation.



**Figure 12** : Répartition des lapins dans les cages (**Photo Originale**).

### 1.2. Matériel Non Biologique

Au cours de cette expérimentation, la molécule testée est une formulation d'un insecticide de synthèse sous forme liquide de la famille des Pyréthrinoïdes dont la matière active est : « **La Cyperméthrine** » (**Figure 13**).

Le reste du matériel non biologique utilisé est constitué de : verrerie classique, réactifs chimiques, solutions et appareillage électronique du laboratoire (**Annexe 1**).





Figure 13 : Flacon du Cyperméthrine (Photo Originale).

## 2. Méthodologie

### 2.1. Étude Toxicologique

#### 2.1.1. Identification et Pesée des animaux

Chaque lapin a été identifié grâce à un matricule spécifique (code numérisé) au niveau des oreilles, et pesé quotidiennement au moyen d'une balance numérique (Figure 14).

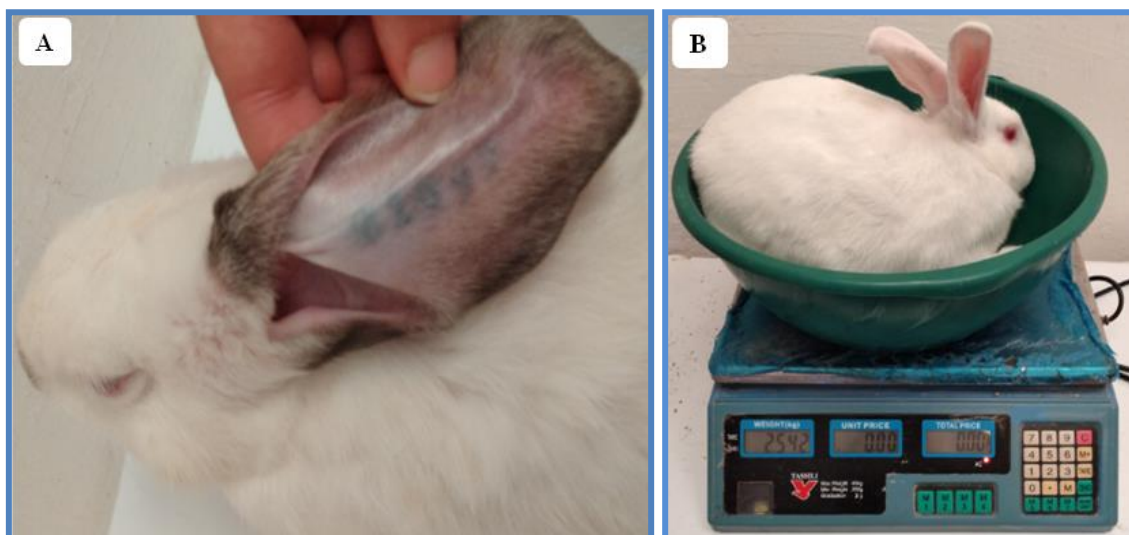


Figure 14 ; A : Identification et B : Pesée des lapins (Photos Originales).

Afin d'éviter tout facteur de variation possible sur notre expérimentation animale, les lapins ont été passés **15 jours d'adaptation** pour s'adapter aux conditions d'élevage (précédemment cités) et aux manipulateurs.

### 2.1.2. Répartition des lots

Les lapins ont été répartis en deux lots de poids moyen homogènes :

Lot	A (1 <sup>er</sup> lot)	B (2 <sup>ème</sup> lot)
Nombre d'animaux	5	5

- **Lot A : Control négatif** ; lot témoin recevant de l'eau distillée.
- **Lot B** : lot traité par la Cyperméthrine.

### 2.1.3. Traitement par la CYP

Après la période d'adaptation, nous avons entamé le traitement des lapins au Cyperméthrine pour une durée de **21 jours**.

À ce stade, les lapins ont soumis un gavage par voie orale de **1ml/1kg/lapin/jour** du l'eau distillée pour ceux qui sont désignés au témoignage et de **1ml/1kg/lapin/jour** de Cyperméthrine pour ceux qui sont concernés par le traitement (**Figure 15**).



**Figure 15** : Gavage du lapin au Cyperméthrine (**Photo Originale**).

Au cours de période du traitement :

- ✓ L'administration du Cyperméthrine a été effectuée en parallèle à une administration d'eau distillée (**1/2 jours**).
- ✓ La pesée des lapins a été toujours continue (**suivie de l'évolution pondérale**).
- ✓ La pesée d'aliment a été aussi faite (**suivie de consommation journalière**), **Figure 16**.



**Figure 16 : Pesée d'aliment (Photo Originale).**

#### 2.1.4. Prélèvement Sanguin

Au bout du **14<sup>ème</sup>** jour du traitement, nous avons procédé un premier prélèvement sanguin à jeûne (de 12 heures) en vue de l'analyse biochimique éventuelle des paramètres du profil lipidique. Le prélèvement a été fait à partir de la veine centrale de la face externe de l'oreille du lapin (**Figure 17**).



**Figure 17 : Prélèvement Sanguin du lapin (Photo Originale).**

Ensuite, le sang prélevé a été recueilli dans des tubes héparinés bien étiquetés et identifiés par la référence et le lot du lapin et ensuite centrifugé (**Annexe 1**) à 3000 tours/min pendant 15min.

Le plasma récupéré est transporté immédiatement au moyen de boîte d'isolation thermique au laboratoire d'analyses médicales.

- ✓ Un deuxième prélèvement sanguin a été réalisé au dernier jour de l'expérimentation.

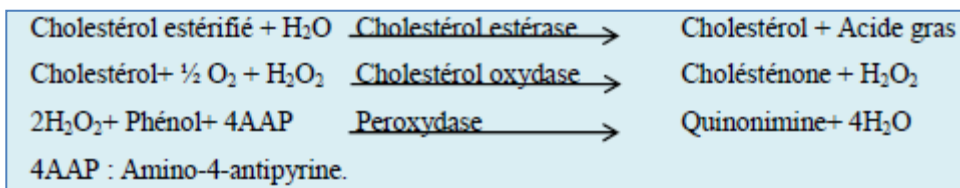
### 2.1.5. Analyse Biochimique lipidique

L'analyse biochimique lipidique concerne les paramètres suivants : **cholestérol totale**, **HDL cholestérol**, **LDL cholestérol** et **triglycérides**.

#### 2.1.5.1. Dosage du Cholestérol Totale

Le dosage du cholestérol total est réalisé par la méthode enzymatique colorimétrique de **Friedewald et al. (1972)**.

L'intensité de la couleur de ce dernier est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol. Les réactions chimiques sont:



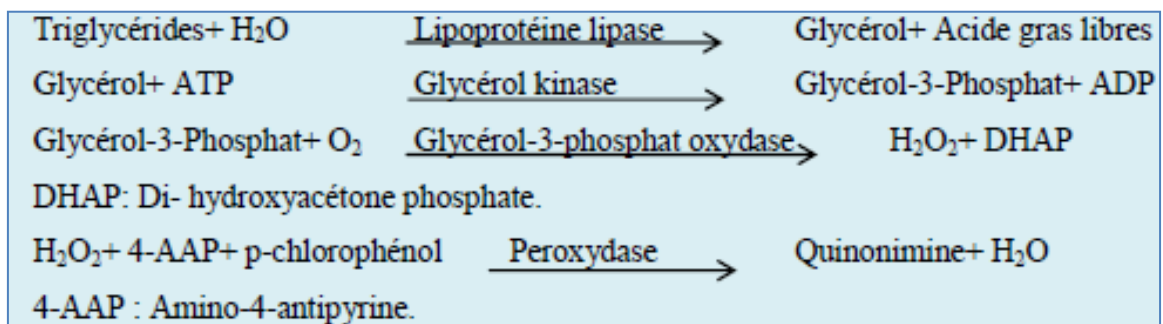
La lecture est effectuée à une longueur d'onde de 505 nm. La formule de calcul de la concentration du cholestérol total est la suivante

$$CT \text{ (g/l)} = (A \text{ échantillon} / A \text{ standard}) \times 2$$

#### 2.1.5.2. Dosage de Triglycérides :

Le dosage des triglycérides s'effectue par la méthode enzymatique colorimétrique de **Kalpan et al., (1984)**.

Les réactions chimiques sont les suivantes :



La lecture s'effectue à l'aide d'un spectrophotomètre, à une longueur d'onde de 505 nm. Le taux de triglycérides s'exprime en g/l, la formule de calcul de la concentration des triglycérides est la suivante :

$$TG \text{ (g / l)} = (A \text{ échantillon} / A \text{ standard}) \times 2$$

#### 2.1.5.3. Dosage de HDL cholestérol (HDLc)

Le dosage des HDLc se réalise par la méthode enzymatique colorimétrique. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant, après centrifugation, contient les HDLc. La concentration en HDLc est déterminée par voie enzymatique à l'aide

de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du polyéthylène glycol (Naito, 1984).

#### 2.1.5.4. Dosage de LDL cholestérol (LDLc)

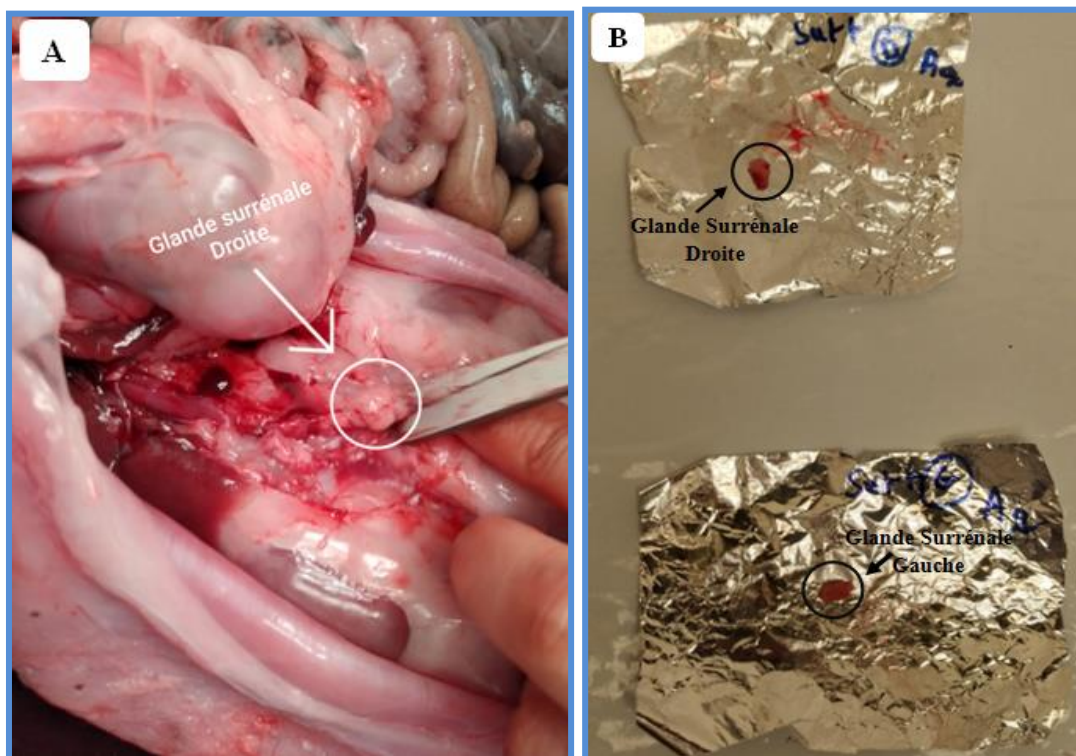
Le taux du LDLc est déterminé par la formule de Friedewald *et al.*, (1972) :

$$\text{LDLc (g/l)} = \text{Cholestérol total (g/l)} - \text{HDLc (g/l)} - [\text{Triglycérides (g/l)/5}].$$

#### 2.1.6. Sacrifice des lapins et Prélèvement des Glandes Surrénales

Au dernier jour de l'expérimentation (21<sup>ème</sup> jour du traitement) :

- ✓ Les lapins à jeun (de >12h) ont été sacrifiés par décapitation cervicale puis disséqués (Figure 18).
- ✓ Le deuxième prélèvement sanguin a été effectué au moment d'ouverture de carotide avant décapitation.
- ✓ Les glandes surrénales ont été prélevées, pesées et trompées dans le formol à 10%, pour l'étude histomorphométrique des glandes surrénales.



**Figure 18 :** Dissection des lapins (A), Prélèvement des Glandes Surrénales (B) (Photos Originales).



## **2.2. Etude Histomorphométrique**

### **2.2.1. Étude Histologique**

Les glandes surrénales prélevées ont été soumises aux techniques histologiques suivantes :

#### **➤ Fixation**

Cette étape est indispensable à la bonne conservation des constitutions cellulaires et tissulaires. Qui doivent rester dans un état aussi proche que possible de celui de l'organisme vivant, avec arrêt de toute activité mitotique et enzymatique (les pièces histologiques ont déjà mis immédiatement après leur prélèvement dans un bain de formol à 10%).

#### **➤ Macroscopie**

Les glandes surrénales sont dénombrés, orientés, mesurés et leur aspect externe est décrit, ensuite elles ont mis dans des cassettes et plongé dans une solution de formol à 10% (**Annexe1**).

#### **➤ Circulation**

Se fait par une étape de déshydratation qui permet d'éliminer graduellement l'eau contenue dans les tissus afin de le remplacer par un solvant de paraffine. Les organes ont mis d'abord dans des cassettes puis passés par des bains d'alcool à concentration croissante 70°, 90°, 95° et 100° respectivement pour réaliser une déshydratation en douceur. Ils subissent par la suite l'éclaircissement dans deux bains de xylène.

#### **➤ Inclusion et confection des coupes**

L'inclusion à la paraffine consiste à faire pénétrer le tissu par la paraffine liquide, après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de section (coupes) de 2 à 5 µm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre.

#### **➤ Coloration**

Pour la coloration, nous avons utilisé la technique à l'hématoxyline éosine (HE), comportant un bain de 5 min d'hématoxyline, qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux), un bain de HCl 1% pour différencier les coupes et obtenir une coloration rose, un bain de 3 min en milieu carbonate de lithium pour colorer en bleu les coupes et un bain de 5 min dans l'éosine pour colorer les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau de robinet.

**➤ Montage**

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre puis elles sont observées au MO, avec différents grossissements : **Gr x (10,40, 100)**.

**2.2.2. Étude Morphométrique**

Après l'étude histologique, nous avons effectué des mesures morphométriques sur les photos prises sur les coupes histologiques des glandes surrénales observées au microscope photonique pour les deux lots témoins et traités, au faible et fort grossissement.

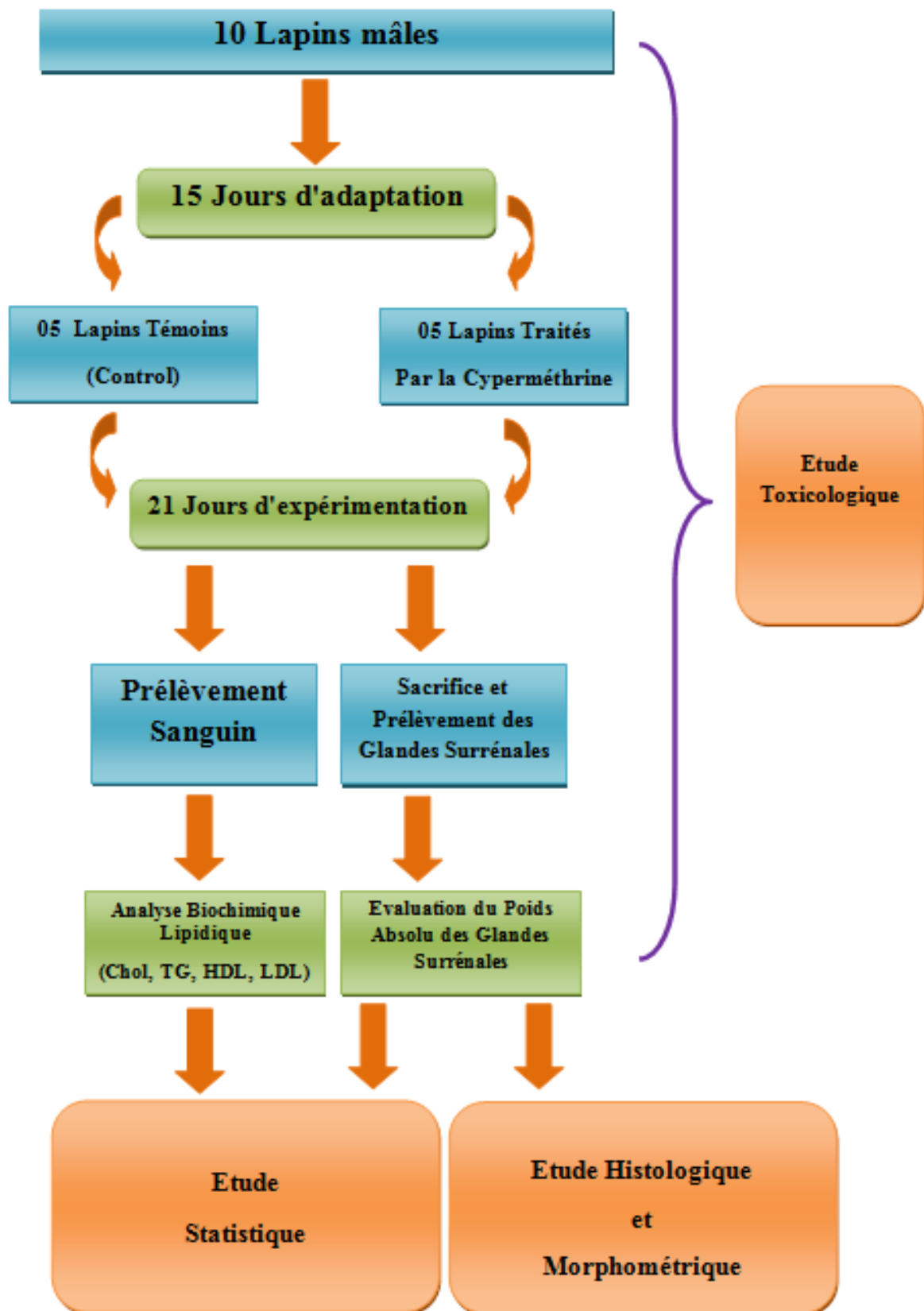
En raison des problèmes techniques lors la manipulation de notre coupe histologique, on n'a pas pu malheureusement continuer le reste des mesures pour la zone fasciculée et la zone réticulée du cortex surrénalien ainsi pour la médulla surrénale.

Cependant, La hauteur du capsule conjonctive et de zone glomérulée ainsi que, le diamètre de noyau et de cytoplasme des cellules surrénales, ont été mesurés via un logiciel d'analyse et de traitement d'image « Image View ». Le rapport nucléocytoplasmique a été aussi calculé.

Les images sont captées par un appareil photo numérique connecté à un microscope photonique (Optika B 235, Italie) via le logiciel TS View (Microscopes America, Cumming, GA, USA).

**2.3.Étude Statistique**

Les données obtenues pour les différentes mesures ont été soumise à l'analyse statistique par le test ANOVA One-Way au moyen du logiciel STATISTICA version 10 en comparant le lot témoin au lot traité (une p value > 0,05 est considérée significative). Les valeurs sont données par la moyenne  $\pm$  SEM. Les résultats obtenus sont représentés graphiquement.



Organigramme de l'expérimentation



# Résultats & Discussion

1. Résultats

Dans cette partie, nous allons décrire les différents résultats obtenus dans notre travail relatif pour le poids corporel des lapins, poids absolu des glandes surrénales, paramètres biochimiques et histomorphométriques.

1.1.Effet du traitement par la Cyperméthrine sur l'évolution pondérale

Nous avons étudié l'évolution pondérale des deux lots (témoins et traités par la CYP), en fonction du temps (pendant la période d'acclimatation et toute la période d'expérimentation).

Tableau IV. Les moyennes de poids corporel des lapins témoins et traités par la CYP.

Moyenne/P			Poids corporel (g)	P value
Lot/Période				
Lot Témoin	Période d'adaptation	1 <sup>er</sup> Semaine	1355,78± 22,67	0,265
		2 <sup>ème</sup> Semaine	2229,57± 27,62	
	Période d'expérimentation	1 <sup>er</sup> Semaine	2460,57± 25,23	
		2 <sup>ème</sup> Semaine	2668,35± 25,23	
		3 <sup>ème</sup> Semaine	2830,85±25,40	
	Lot Traité Par la CYP	Période d'adaptation	1 <sup>er</sup> Semaine	
2 <sup>ème</sup> Semaine			2488,07±29,56	
Période d'expérimentation		1 <sup>er</sup> Semaine	2721,50±29,26	
		2 <sup>ème</sup> Semaine	2943,21±35,03	
		3 <sup>ème</sup> Semaine	3051,92±43,20	

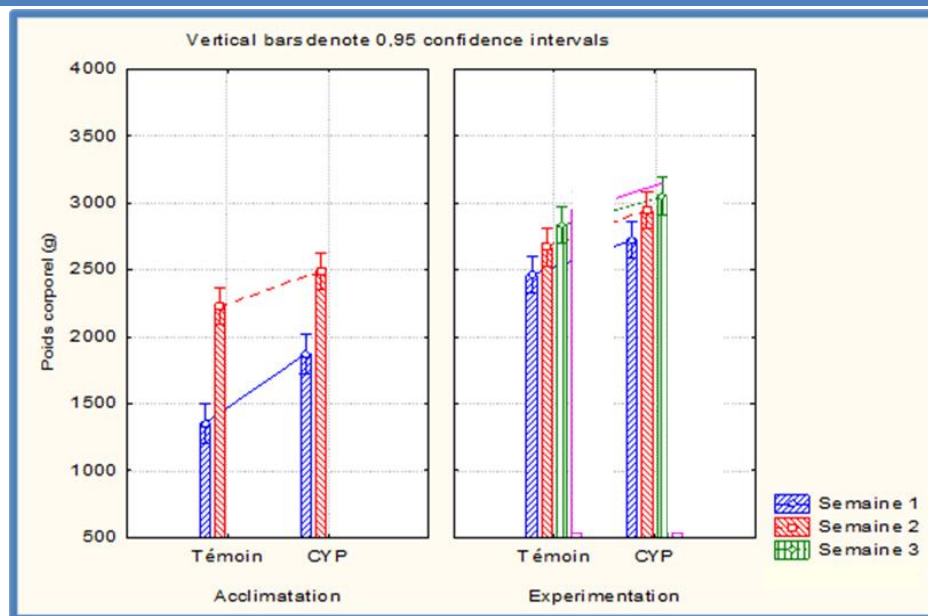


Figure 19 : Suivi de l'évolution pondérale des lapins témoins et traités par la CYP.

### 1.1.1. Période d'acclimatation

- ✓ Au bout de 1<sup>ère</sup> semaine, le poids moyen du lot destiné au traitement par la cyperméthrine a marqué une légère prise poids par rapport au lot destiné au témoignage.
- ✓ Au bout de 2<sup>ème</sup> semaine, le poids moyen du lot destiné au traitement par la cyperméthrine a augmenté légèrement du lot destiné au témoignage.
- Après 15 jours d'acclimatation, une prise du poids significative a été observée chez les lapins des deux lots au bout de 2<sup>ème</sup> semaine par rapport à la 1<sup>ère</sup> semaine.

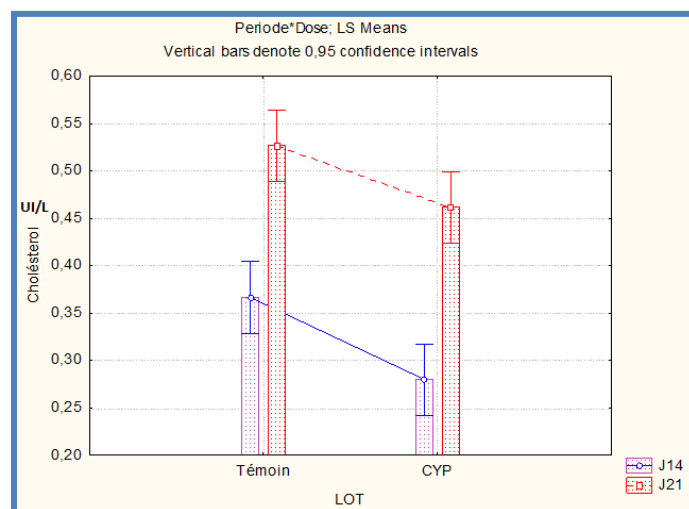
### 1.1.2. Période d'Expérimentation

- ✓ Au bout de 1<sup>ère</sup> semaine, le poids moyen du lot traité par la cyperméthrine a été légèrement supérieur par rapport du lot témoin.
- ✓ Au bout de 2<sup>ème</sup> semaine, les lapins du lot traité par la cyperméthrine ont faiblement pris du poids corporel par rapport du lot témoin
- ✓ Au bout de 3<sup>ème</sup> semaine, le poids moyen du lot traité par la cyperméthrine a marqué une légère prise poids par rapport du lot témoin.
- Après 21 jours d'expérimentation, une remarquable prise du poids a été observée chez les lapins des deux lots de 1<sup>ère</sup> semaine jusqu'au de 3<sup>ème</sup> semaine.
  - ❖ En comparant entre les deux périodes, on note une prise du poids significative des deux lots pendant la période d'expérimentation par rapport au période d'adaptation.

## 1.2. Effet du traitement par la Cyperméthrine sur les paramètres du bilan lipidique

Nous avons étudié l'évolution des paramètres lipidiques pour les deux lots (témoins et traités par la CYP), en fonction du temps, durant lequel deux prélèvements sanguins ont été effectués au bout de 14<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> jour du traitement.

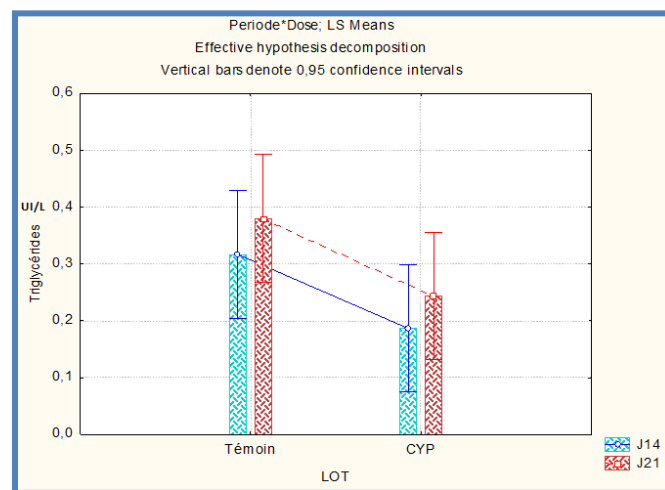
### 1.2.1. Cholestérol Total



**Figure 20 :** Effet du traitement par la cyperméthrine sur le taux de cholestérol total.

- ✓ Au premier prélèvement (J14), le traitement par la CYP a provoqué une diminution très significative ( $p < 0,05$ ) du taux de cholestérol total observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ Au deuxième prélèvement (J21), le traitement par la CYP a provoqué une baisse significative ( $p < 0,05$ ) du taux de cholestérol total observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ En comparant entre les deux prélèvements, on observe une augmentation très significative du taux de cholestérol total de 2<sup>ème</sup> prélèvement des deux lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

### 1.2.2. Triglycérides



**Figure 21** : Effet du traitement par la cyperméthrine sur le taux des triglycérides.

- ✓ Au premier prélèvement (J14), le traitement par la CYP a provoqué une diminution significative du taux de triglycérides observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ Au deuxième prélèvement (J21), le traitement par la CYP a provoqué une baisse significative du taux de triglycérides observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ En comparant entre les deux prélèvements, on observe une augmentation non significative du taux des triglycérides de 2<sup>ème</sup> prélèvement des deux lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

1.2.3. LDLc (Low Density Lipoprotein)

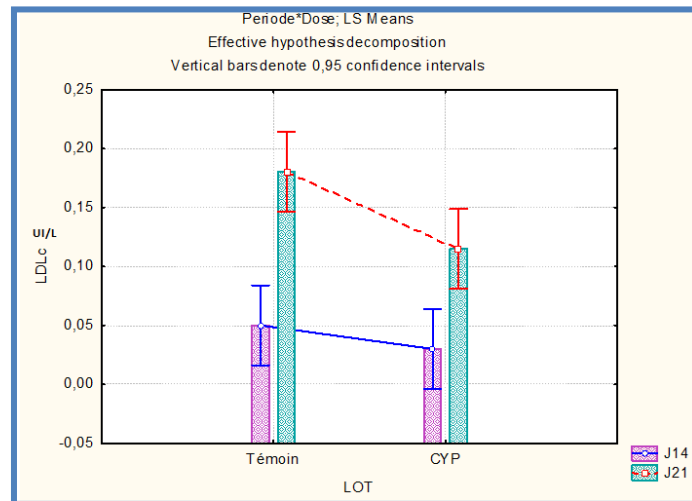


Figure 22 : Effet du traitement par la cyperméthrine sur le taux des LDLc.

Au premier prélèvement (J14), le traitement par la CYP a provoqué une diminution non significative du taux de LDLc observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.

- ✓ Au deuxième prélèvement (J21), le traitement par la CYP a provoqué une diminution significative ( $p < 0,05$ ) du taux de LDLc observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ En comparant entre les deux prélèvements, on observe une augmentation très significative du taux de LDLc de 2<sup>ème</sup> prélèvement des deux lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

1.2.4. HDLc (High Density Lipoprotein)

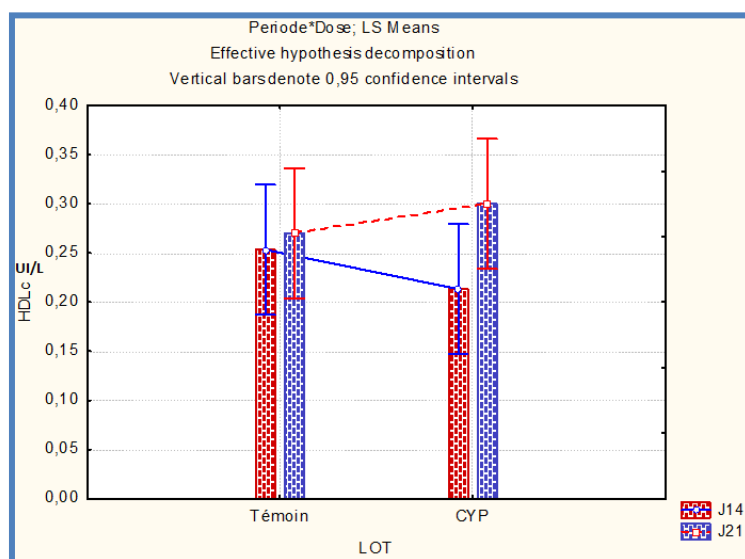
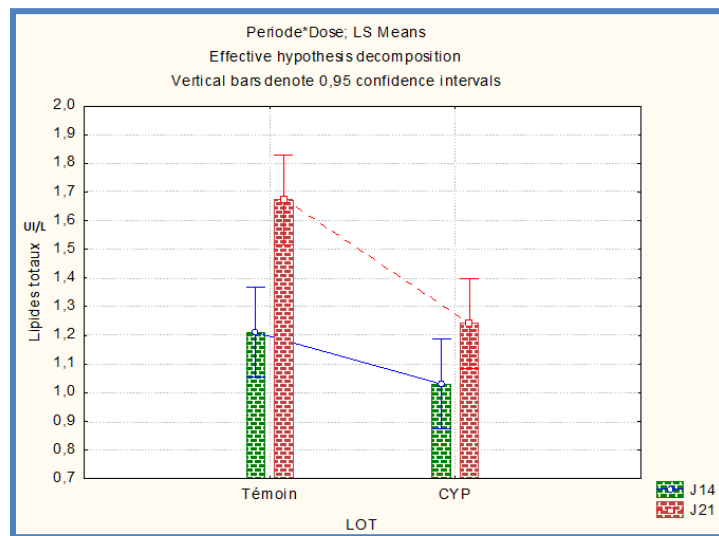


Figure 23 : Effet du traitement par la cyperméthrine sur le taux des HDLc.

- ✓ Au premier prélèvement (J14), le traitement par la CYP a provoqué une diminution non significative du taux de HDLc observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ Au deuxième prélèvement (J21), le traitement par la CYP a provoqué une augmentation non significative du taux de HDLc observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ En comparant entre les deux prélèvements, on observe une augmentation non significative du taux de HDLc de 2<sup>ème</sup> prélèvement des deux lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

### 1.2.5. Lipides Totaux



**Figure 24 :** Effet du traitement par la cyperméthrine sur le taux des Lipides totaux.

Au premier prélèvement (J14), le traitement par la CYP a provoqué une diminution non significative du taux de lipides totaux observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.

- ✓ Au deuxième prélèvement (J21), le traitement par la CYP a provoqué une diminution très significative du taux de lipides totaux observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ En comparant entre les deux prélèvements, on observe une augmentation très significative du taux des lipides totaux de 2<sup>ème</sup> prélèvement des deux lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

1.2.6. Rapport CHT/LDLc

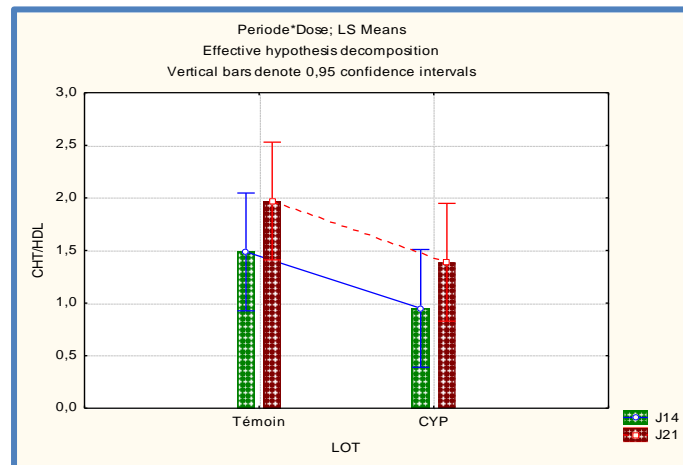


Figure 25 : Effet du traitement par la cyperméthrine sur le rapport CHT/LDLc.

- ✓ Au premier prélèvement (J14), le traitement par la CYP a provoqué une baisse significative du rapport CHT/LDLc observé chez le lot traité par rapport au Témoins.
- ✓ Au deuxième prélèvement (J21), le traitement par la CYP a provoqué une diminution significative du rapport CHT/LDLc observé chez le lot traité par rapport au Témoins.
- ✓ En comparant entre les deux prélèvements, on observe une augmentation significative du rapport CHT/LDLc de 2<sup>ème</sup> prélèvement des deux lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

1.2.7. Rapport LDLc/HDLc

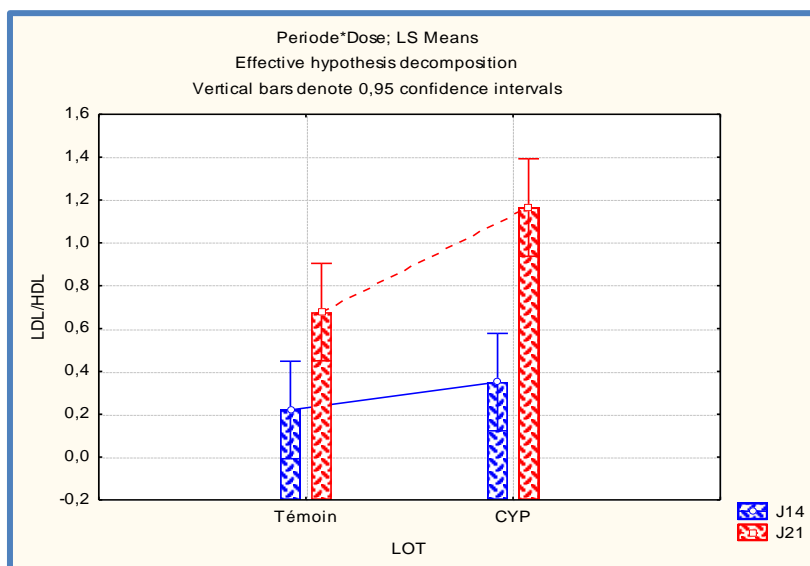


Figure 26 : Effet du traitement par la cyperméthrine sur le rapport LDLc/HDLC.

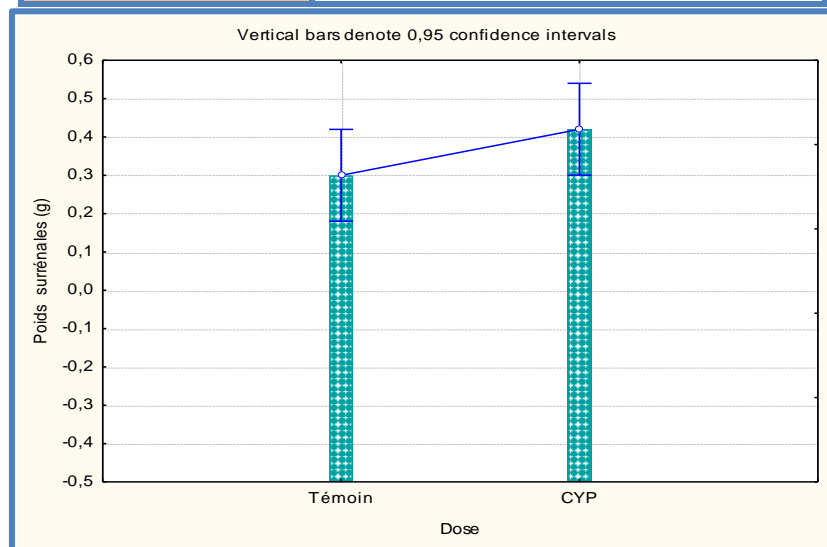
- ✓ Au premier prélèvement (J14), le traitement par la CYP a provoqué une augmentation non significative du rapport LDLc/HDLc observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ Au deuxième prélèvement (J21), le traitement par la CYP a provoqué une augmentation très significative du rapport LDLc/HDLc observé chez le lot traité par rapport aux Témoins.
- ✓ En comparant entre les deux prélèvements, on observe une augmentation très significative du rapport LDLc/HDLc de 2<sup>ème</sup> prélèvement des deux lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

**1.3.Effet du traitement par la Cyperméthrine sur le poids absolu des glandes surrénales**

Les résultats du poids absolu des deux glandes surrénales (Droite et Gauche) des deux lots (témoins et traités par la CYP) à la fin de l’expérimentation (J21 du traitement) sont représentés au-dessous :

**Tableau V.** Les moyennes de poids absolu des glandes surrénales des lapins témoins et traités par la CYP.

Lot	Témoin	Traité Par la CYP
Moyenne/P		
Poids absolu des Glandes Surrénales (g)	0,30± 0,044	0,42±0,058
P value	0,123	



**Figure 27 :** Effet du traitement par la Cyperméthrine sur le poids absolu des glandes surrénales.



On constate que le traitement par la CYP a provoqué une augmentation non significative de poids absolu des glandes surrénales chez le lot traité ( $0,42 \pm 0,058$ ) par rapport aux témoins ( $0,30 \pm 0,044$ ).

#### **1.4.Effet du traitement par la Cyperméthrine sur l'Histologie des glandes surrénales**

##### **1.4.1. Histologie des lots témoins**

En coupe transversale, la glande surrénale du lapin mâle, paraît constituer de la capsule conjonctive et du parenchyme glandulaire comprenant deux compartiments : le premier central représente la médullosurrénale, le second périphérique constitue la corticosurrénale subdivisée en trois zones la plus externe la glomérulée, la moyenne la fasciculée et la plus interne la réticulée.

➤ La zone **glomérulée**

- **Au faible grossissement** : c'est la couche la plus externe, peu épaisse ; elle est relativement mince, enveloppée par la capsule conjonctive.
- **Au fort grossissement** : Elle est constituée de massifs cellulaires plus ou moins sphériques, séparés les uns des autres par un fin réseau conjonctif riche en capillaires. Les cellules de la glomérulaire sont petites et ont un noyau rond ; leur cytoplasme est acidophile et abondant, La surface cellulaire est plus importante en phase sombre qu'en phase claire.

➤ En dessous de cette zone se trouve la zone **fasciculée**

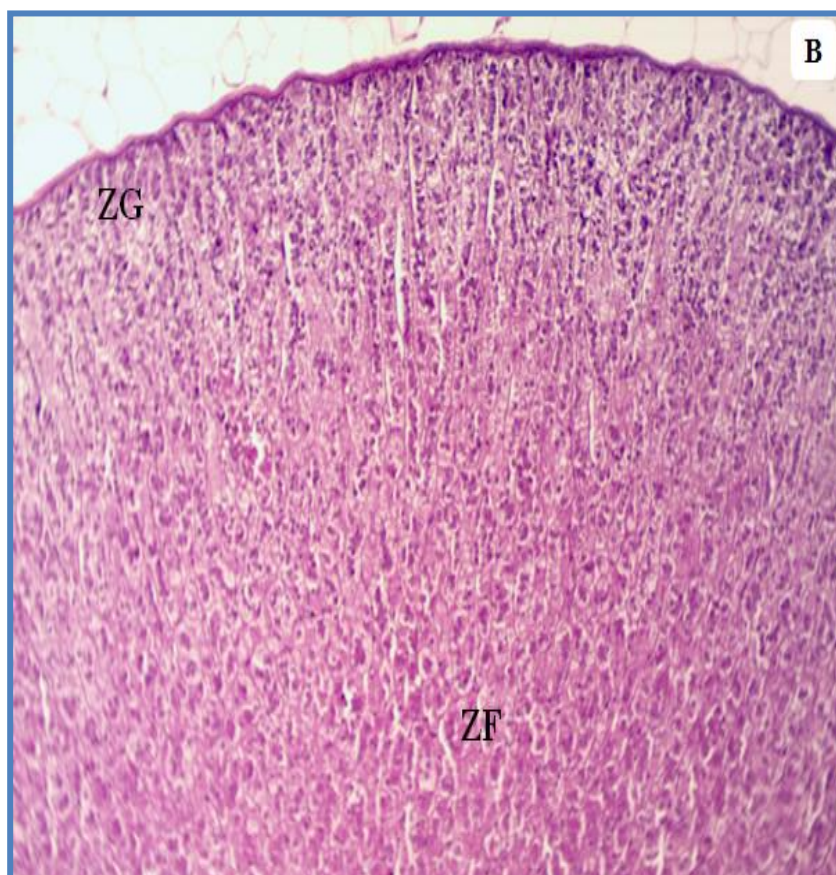
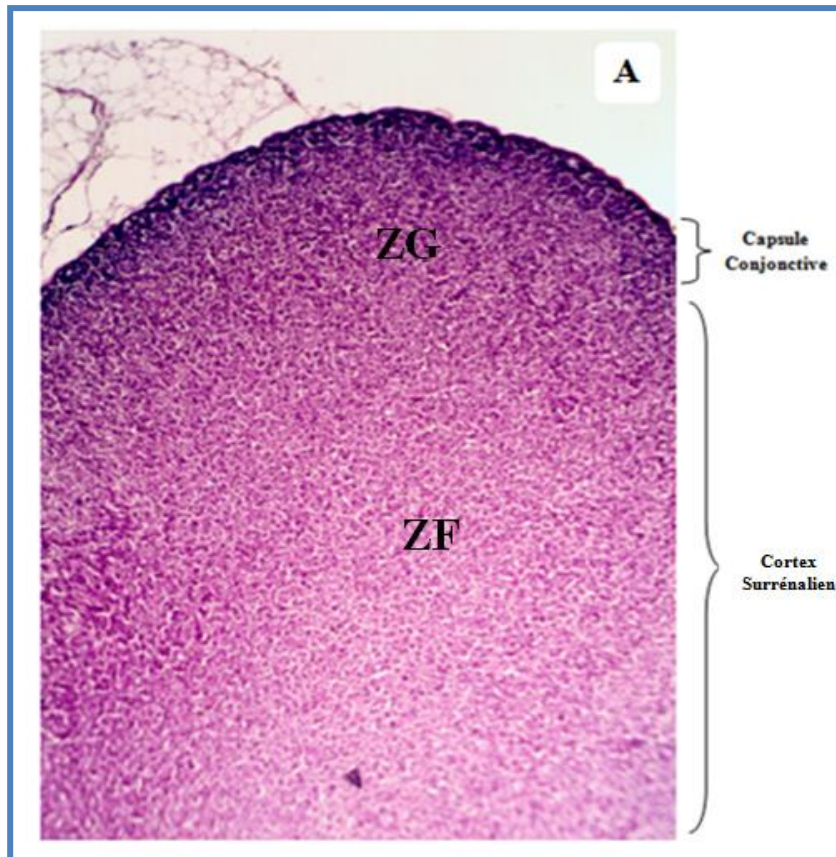
- **Au faible grossissement** : c'est la partie moyenne, la plus épaisse et la plus développée de la corticosurrénale.
- **Au fort grossissement** : Elle est formée de longs cordons cellulaires parallèles plus ou moins anastomosés qui s'enfoncent radiairement vers la profondeur. Ces cordons sont formés de volumineuses cellules. Leur noyau est rond, les nucléoles sont généralement bien visibles, en phase sombre les cellules sont de petite taille.

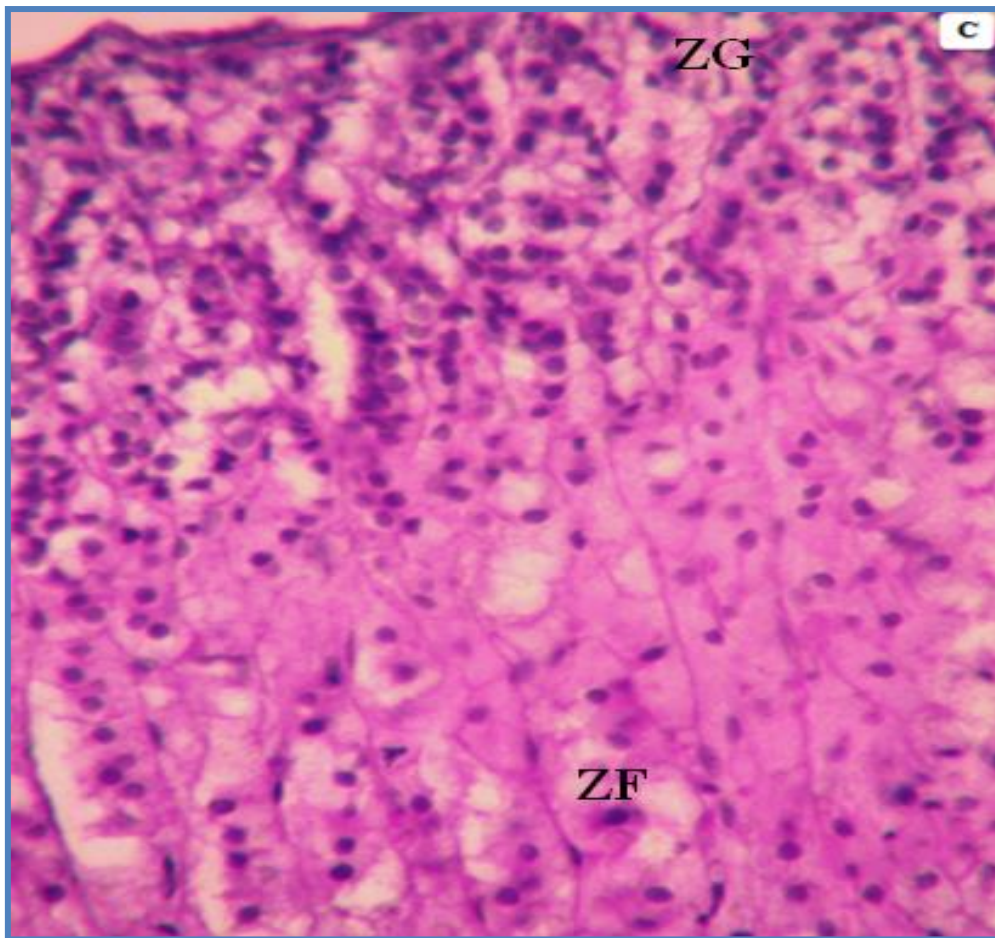
##### **1.4.2. Histologie des lots traités par la Cyperméthrine**

L'observation microscopique des coupes histologiques du parenchyme surrénalien au faible et fort grossissement après traitement par la CYP révèle un aspect général plus ou moins désorganisé ; à savoir :

- ✓ Un épaississement assez visible et clair de la capsule conjonctive.
- ✓ Une vacuolisation cytoplasmique des cellules corticosurrénales.
- ✓ Infiltration des cellules inflammatoires.
- ✓ Une congestion vasculaire périphérique.

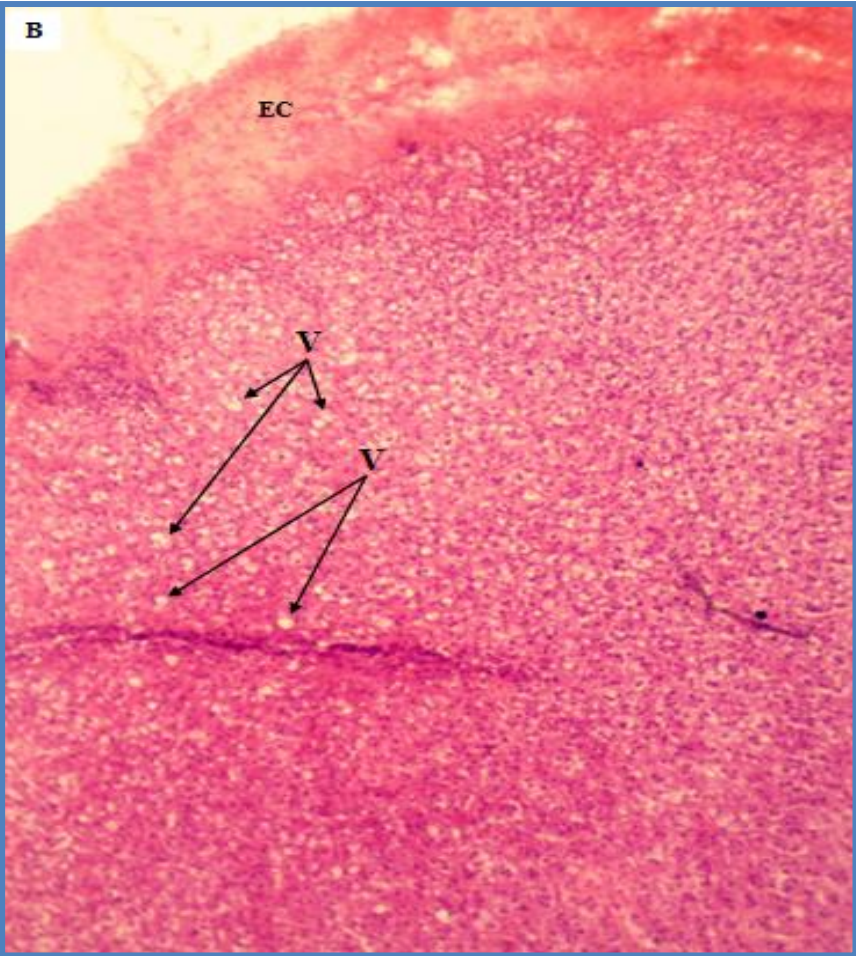
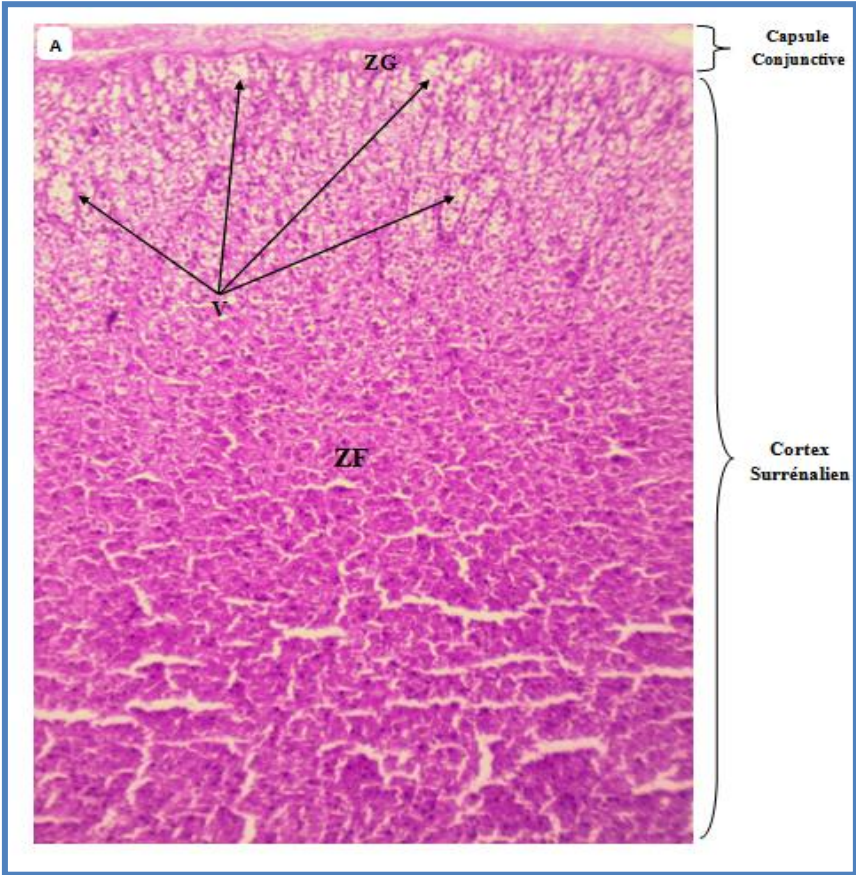
Il est signalé qu'on n'a pas pu malheureusement visualiser le reste des zones du cortex surrénalien (zone réticulée) et la médulla surrénale et donc de détecter l'effet probable du traitement par la cyperméthrine sur ces régions, à cause des problèmes techniques lors la réalisation de notre coupe histologique des lots témoins et traités.

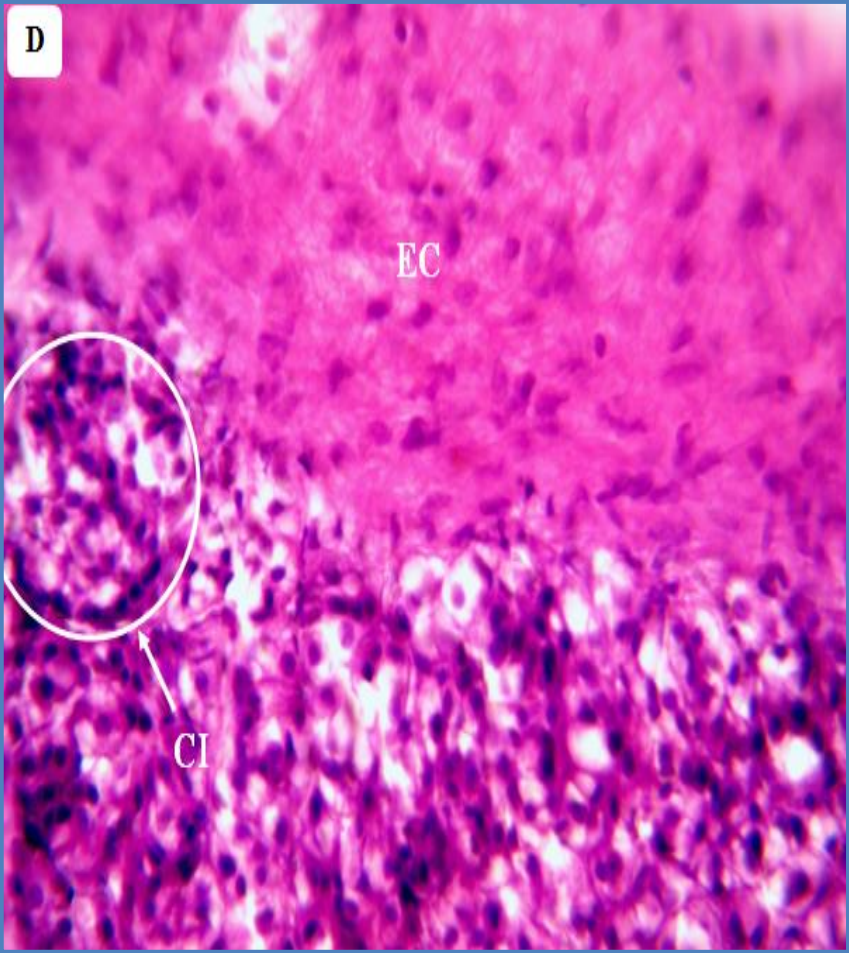
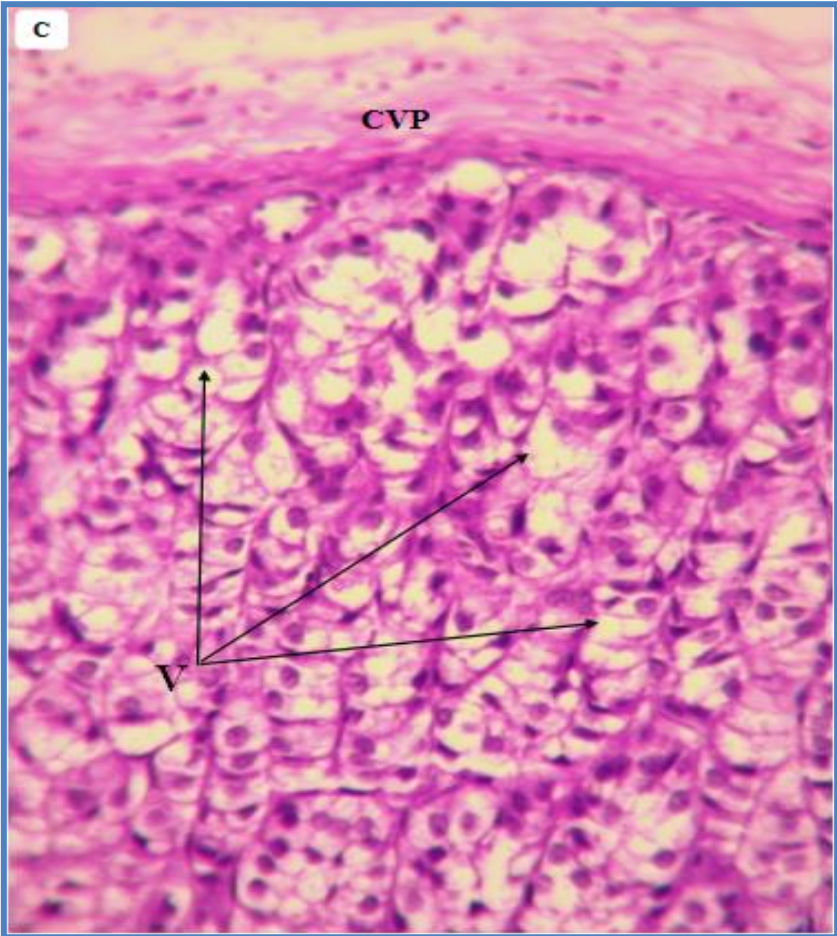




**Planche 1** : Histologie de parenchyme surrénalien du lapin témoin ; **A** : grossissement×4, **B** : grossissement×10, **C** : grossissement×40 (**ZG** : zone glomérulée, **ZF** : zone fasciculée) (coloration HE).









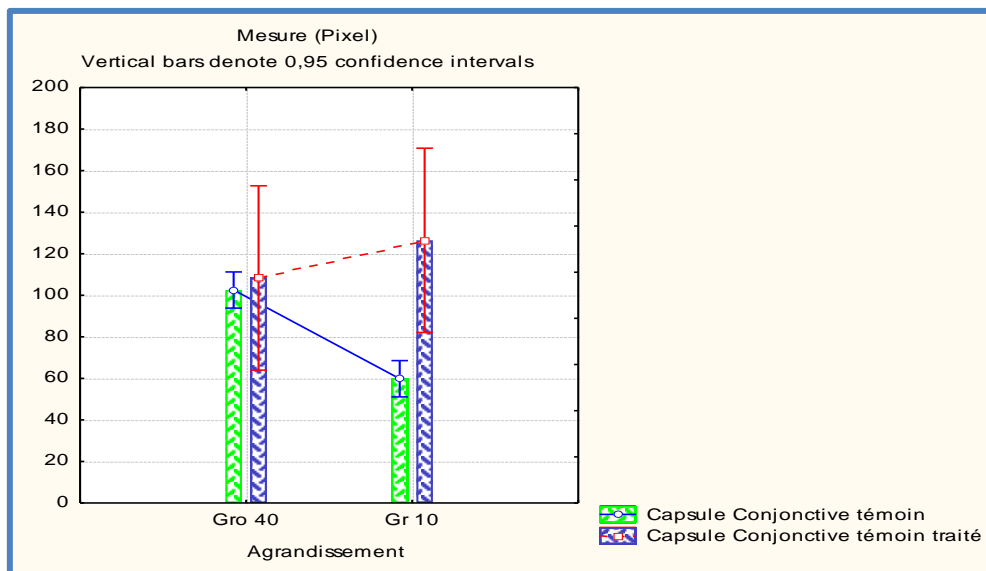
**Planche 2 :** Histologie de parenchyme surrénalien du lapin traité par la CYP; **A :** grossissement×4, **B :** grossissement×10, **C et D :** grossissement×40 (**ZG :** zone glomérulée, **ZF:** zone fasciculée, **V :** vacuolisation, **CVP :** congestion vasculaire périphérique, **EC :** épaissement de capsule conjonctive, **CI :** cellules inflammatoires) (coloration HE).

**1.5.Effet du traitement par la Cyperméthrine sur les variations morphométriques des glandes surrénales**

**Tableau VI.** Variations de Différentes Paramètres morphométriques.

Lot	Témoin	Traité par la CYP
<b>Paramètre (total)</b>		
<b>Capsule Conjonctive</b>	<b>81,18 ± 4,94</b>	<b>117,40 ± 15,13</b>
<b>Zone Glomérulée</b>	<b>552,24 ± 56,40</b>	<b>600,99 ± 33,55</b>
<b>Noyau</b>	<b>24,55 ± 1,94</b>	<b>24,83 ± 2,73</b>
<b>Cytoplasme</b>	<b>75,47 ± 7,33</b>	<b>64,21 ± 6,01</b>
<b>Rapport Noyau/Cytoplasme</b>	<b>1,38 ± 0,26</b>	<b>0,36 ± 0,01</b>

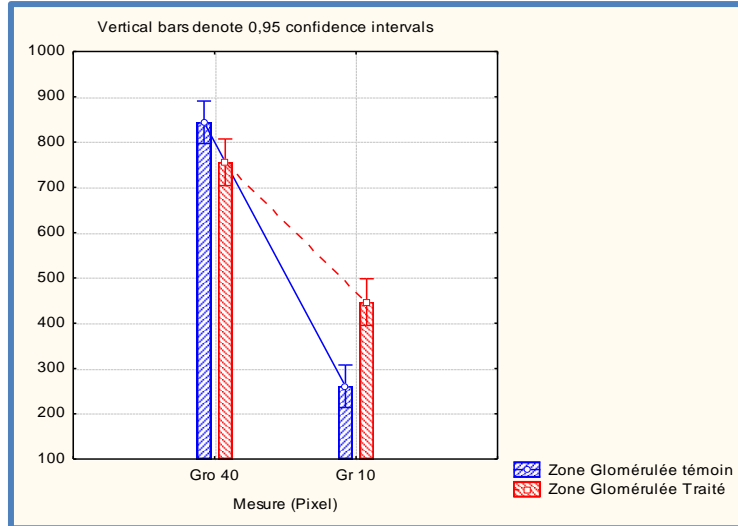
**1.5.1. Capsule Conjonctive**



**Figure 28 :** Effet du traitement par la cyperméthrine sur les variations morphométriques de capsule conjonctive des cellules surrénales.

En prenant en considération les deux grossissements ( $\times 10$ ) et ( $\times 40$ ), on remarque que le traitement par la CYP a provoqué une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de la hauteur de capsule conjonctive chez le lot traité par rapport aux témoins.

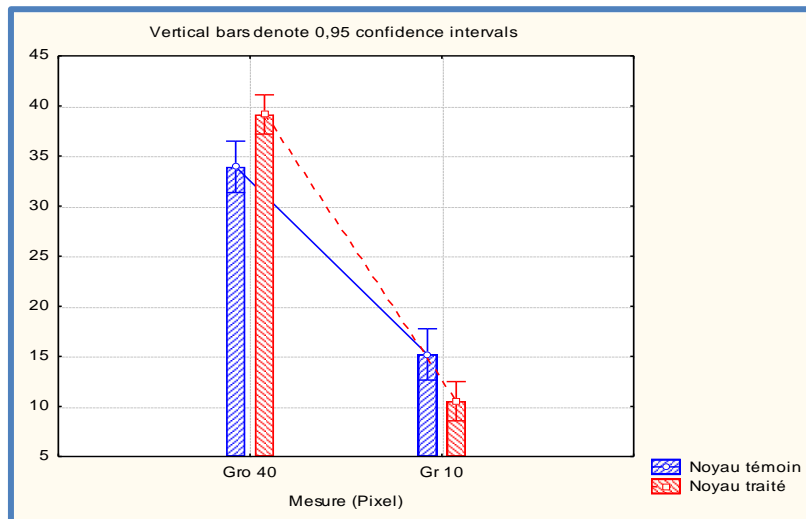
**1.5.2. Zone Glomérulée**



**Figure 29 :** Effet du traitement par la cyperméthrine sur les variations morphométriques de zone glomérulée des cellules surrénaliennes.

En prenant en considération les deux grossissements ( $\times 10$ ) et ( $\times 40$ ), on remarque que le traitement par la CYP a provoqué une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de la hauteur de zone glomérulée chez le lot traité par rapport aux témoins.

**1.5.3. Noyau**



**Figure 30 :** Effet du traitement par la cyperméthrine sur les variations morphométriques du noyau des cellules surrénaliennes.

En prenant en considération les deux grossissements, on remarque que le traitement par la CYP a provoqué une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de diamètre de noyau chez le lot traité par rapport aux Témoins.

1.5.4. Cytoplasme

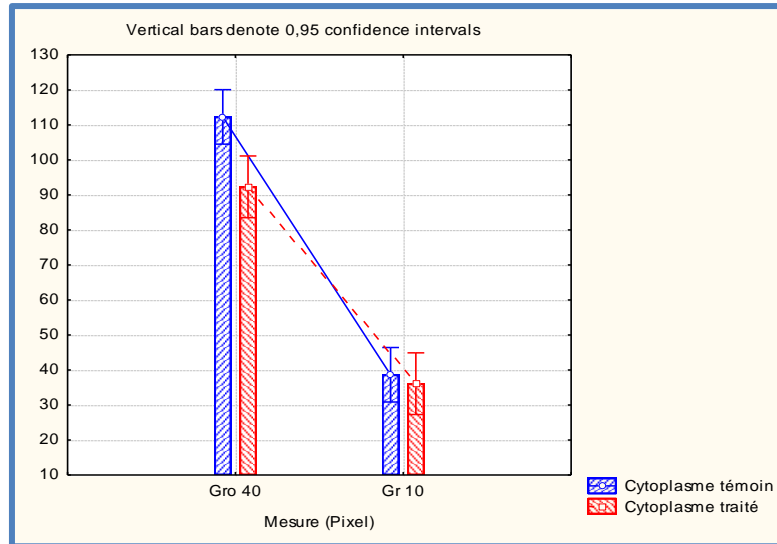


Figure 31 : Effet du traitement par la cyperméthrine sur les variations morphométriques de cytoplasme des cellules surrénaliennes.

En prenant en considération les deux grossissements, on remarque que le traitement par la CYP a provoqué une diminution non significative ( $p > 0,05$ ) de diamètre du cytoplasme chez le lot traité par rapport aux Témoins.

1.5.5. Rapport Noyau/ Cytoplasme

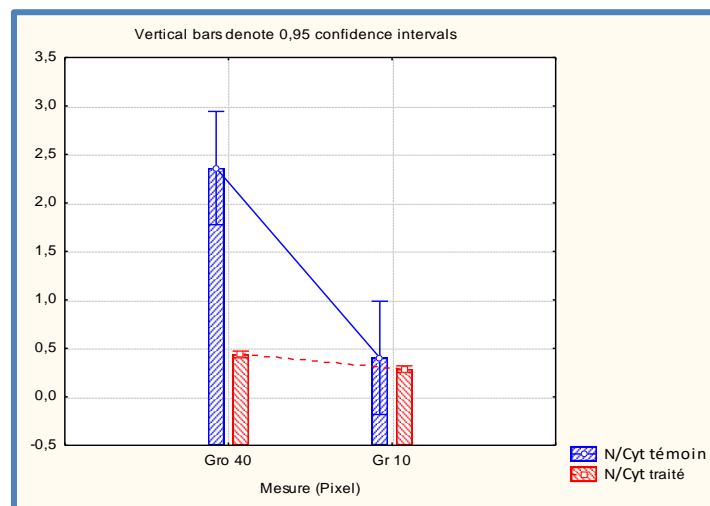


Figure 32 : Effet du traitement par la cyperméthrine sur les variations morphométriques du rapport Noyau/cytoplasme des cellules surrénaliennes



En prenant en considération les deux grossissements, on remarque que le traitement par la CYP a provoqué une diminution très significative du rapport Noyau/cytoplasme chez le lot traité par rapport aux Témoins.

## 2. Discussion

Notre travail vise à évaluer l'impact d'une exposition subaiguë d'un insecticide de la famille des Pyréthrinoïdes « La Cyperméthrine », après administration orale sur les glandes surrénales et le profil lipidique des lapins mâles de la souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*.

Notre étude répond à cet objectif par le suivi de l'évolution pondérale des animaux et de poids absolu des glandes surrénales, ainsi l'examen biochimique et histomorphométrique chez les lapins traités par la CYP pendant 21 jours.

### ❖ Effet du traitement par la Cyperméthrine sur l'évolution pondérale

Nos résultats ont montré que le traitement par la CYP provoque une augmentation significative de poids corporel chez les lots traités par pesticide. Cela peut être expliqué par le rôle de la CYP d'augmenter l'appétit des animaux et donc l'augmentation de leur prise quotidienne en aliment et en eau. Ces résultats sont en concordance avec les travaux reportés par **Yahia (2016)**, qui a remarqué une augmentation du poids corporel chez les groupes des rats Wistar.

Cependant, nos résultats sont en contradiction avec ceux obtenus par **Hussien et al., (2013); Sangha et al., (2011); Lakkawar et al., (2004)**, où le poids corporel des rats Wistar traités par la CYP diminue significativement par rapport aux témoins.

D'après **Kouamo et al., (2021)**, la CYP peut être provoqué mauvaise absorption des aliments au niveau du tractus gastro-intestinal.

### ❖ Effet du traitement par la Cyperméthrine sur les paramètres de bilan lipidique

Les paramètres biochimiques sont des indices sensibles aux changements qui dues à la toxicité aux xénobiotiques notamment les pesticides et peuvent constitués un outil très puissant de diagnostic dans l'étude toxicologique ; l'analyse biochimique effectuée sur les prélèvements sanguins des animaux témoins et traités, révèle des variations induites par le traitement au cyperméthrine :

Nous avons constaté que la CYP provoque une diminution significative des taux plasmatiques en Cholestérol total, Triglycérides, LDLc, HDLc et lipides totaux chez les lots traités par ce pesticide. Cela peut être expliqué par la capacité de la CYP de provoquer des altérations et des perturbations de métabolisme lipidique, en ciblant la fonction des canaux de membrane plasmique et donc en empêchant les différentes réactions de transport des lipoprotéines. Nos résultats ont en corrélation avec les travaux reportés par **Aldana et al., (2010); Hussain et al., (2009); Aroonvilairat (2018)**, qui ont montré une diminution non

significative du cholestérol, triglycérides et HDLc après un traitement des rats par la CYP.

Contrairement aux travaux développés par **Hussien et al., (2013)**, qui ont noté une élévation très significative des taux plasmatiques en Cholestérol total et en Triglycérides des rats traités par la CYP, qui dû à la capacité des Pyréthriinoïdes d'induire des altérations de perméabilité du membrane plasmique du foie, en produisant une augmentation de la peroxydation des lipides et une réduction de la fluidité dans la région hydrophobe de bicouche phospholipidique où se localisent ces Pyréthriinoïdes préférentiellement. Cela, influence l'activité des enzymes antioxydants et la fonctionnalité des récepteurs et les canaux présents au niveau de membrane plasmique.

Une autre étude semblable a révélé une augmentation très significative de taux en Cholestérol total, triglycérides, LDLc et HDLc a été marquée chez les agriculteurs utilisateurs des pesticides par rapport à la population générale. Un rapport LDLc/HDLc a été aussi très élevé chez les agriculteurs en faveur de l'accumulation des lipoprotéines LDL athérogènes (ce qu'est en concordance avec nos résultats du rapport LDL/HDL). De plus, une élévation des teneurs en triglycérides dans les fractions lipoprotéiques a été également trouvée chez les agriculteurs pour l'ensemble des VLDL, HDLc et LDLc. L'hypertriglycéridémie peut avoir de nombreuses causes, comme un trouble de l'une des étapes de la dégradation ou de la synthèse du processus métabolique (**Rahoui, 2012**).

Une autre étude similaire a prouvé la possibilité d'induire des changements athérosclérotiques à l'élévation en teneur plasmatique de cholestérol totale. Elles ont également montré que l'accumulation de CYP dans le foie a été associée à la perturbation de métabolisme lipidique et en conséquence l'augmentation du cholestérol sérique (**Carlson et Kolmodin., 1972**).

Selon **Rhodes et al., (1984)**, la peroxydation des phospholipides membranaires n'affecte pas seulement l'intégrité structurale et fonctionnelle de membrane cellulaire, mais aussi les activités de divers enzymes liés à la membrane comprenant l'ATPase.

Selon **Bhushan et al.,(2013)**, les substances xénobiotiques telles que la cyperméthrine activent le système nerveux sympathique, entraînant la libération d'épinéphrine et de norépinéphrine par la médullosurrénale, ce qui active la triglycéride lipase hormonosensible dans les tissus, entraînant l'hydrolyse des triglycérides stockés dans les réserves de graisse et la mobilisation des acides gras libres dans la circulation sanguine, provoquant une augmentation de la concentration sérique de lipides totaux. D'autre part, la cyperméthrine est responsable de la diminution de l'activité du cholinestérase sérique ce qui provoque l'augmentation de la concentration des phospholipides sériques.

En revanche, nous avons détecté une récupération de taux de HDLc après quelques jours du traitement et continue à augmenter. Ces résultats sont en contradiction aux résultats développés par **Aldana et al., (2010)** et **Yousef et al.,(2003)**, qui ont montré le suit de diminution de taux de HDLc durant toute la période du traitement par la cyperméthrine.

❖ **Effet du traitement par la Cyperméthrine sur le poids absolu des glandes surrénales**

Concernant le poids des organes, nous avons constaté une augmentation significative du poids absolu des glandes surrénales chez les lapins traités par la CYP, qui peut être dû à l'effet hypertrophique de la CYP sur les organes de l'organisme. Ce qu'est en accord avec les résultats de **Sangha et al., (2011)**, qui ont révélé une augmentation significative chez les femelles des rats Albino traitées par la CYP après 2 semaines et 4 semaines du traitement.

Cela, pourrait être refléter un état de stress physiologique dans l'organisme des rats; les glucocorticoïdes libérés par les glandes surrénales pourraient jouer un rôle important dans la médiation de la réponse immunitaire déprimée.

Des résultats similaires ont montré aussi une élévation significative des glandes surrénales chez les mâles des rats Albino traitées par la CYP (**Liu et al., 2005**).

❖ **Effet du traitement par la cyperméthrine sur l'Histologie et les Variations Morphométriques des glandes surrénales**

Sur le plan histologique les glandes surrénales sont constituées de la Cortico et de la médullosurrénale. D'une part, la corticosurrénale est responsable de la production des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes et des sexocorticoïdes au sein de trois zones glomérulée, fasciculée et réticulée. D'autre part, la médullo-surrénale participe à la production des catécholamines, qu'assure en réalité l'ensemble du tissu chromaffine diffus dans l'organisme (**Wémeau et al. 2014**).

Les coupes histologiques des glandes surrénales des lapins témoins ont révélé une structure normale de la capsule conjonctive et de cortex surrénalien. Les cellules du cortex surrénalien ont révélé une zone glomérulée et une zone fasciculée avec une architecture organisée.

D'après nos résultats, on remarque que le parenchyme surrénalien chez les lapins soumis une exposition subaigüe à la CYP présente une désorganisation tissulaire et cellulaire à savoir : un épaississement assez visible et clair de capsule conjonctive (qu'est considéré comme une méthode de protection de la cellule contre la toxicité du CYP), une vacuolisation cytoplasmique des cellules corticosurrénales, infiltration des cellules inflammatoires et une congestion vasculaire périphérique.

Une étude semblable par **Saad (2020)**, a révélé une désorganisation histologique de

l'architecture du cortex et de la médulla surrénalienne suite à une exposition subaiguë par un insecticide de la famille des avermectines « l'Emamectine Benzoate » chez le rat mâle de souche Wistar.

Selon **Khaldoun (2014)**, un traitement par un pesticide pyréthrinoidien le « Lambda Cyhalothrine » (LCT) sur un groupe des rats mâles Albino a provoqué une nécrose dans le cortex surrénalien, une congestion massive et une hémorragie.

Nos résultats morphométriques confirment nos résultats histologiques, qui montrent d'un part, une augmentation significative de la hauteur de capsule conjonctive et de zone glomérulée, ainsi du diamètre du noyau des cellules surrénaliennes chez les lots traités par la CYP et d'autre part, une diminution de diamètre cytoplasmique et du rapport Noyau/cytoplasme.

Conclusion  
&  
Perspectives

Les pesticides constituent un enjeu important pour la qualité de notre alimentation et de notre environnement. Ils sont aujourd'hui au cœur d'une problématique d'ordre aussi bien environnementale. En effet, de par leurs propriétés toxiques, les pesticides représentent un réel danger pour l'homme lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions appropriées.

Au cours de notre étude, nous avons mis en évidence l'effet toxique d'un insecticide pyréthrinoidien «Cyperméthrine» chez le lapin mâle *Oryctolagus cuniculus*. Il est signalé qu'on n'a pas pu malheureusement atteindre la totalité de nos objectifs, à cause des problèmes techniques lors le déroulement de l'examen histologique.

Cependant, les résultats obtenus nous ont permis de montrer que l'exposition subaiguë à ce pesticide entraîne des signes de toxicité à savoir :une augmentation de poids corporel et de poids absolu des glandes surrénales (Gauche et Droite), une diminution permanente des taux des paramètres lipidiques (Chol, TG, LDLc, lipides totaux sauf le HDLc qui se récupère après quelques jours du traitement et continue à augmenter) et une désorganisation tissulaire et cellulaire du parenchyme surrénalien.

En se référant à la littérature et à nos résultats, nous pouvons conclure que, l'exposition subaiguë à la CYP provoque un effet toxique sur la glande surrénale et le métabolisme lipidique chez le lapin mâle *Oryctolagus cuniculus*.

L'étude effectuée reste partielle, des études plus approfondies doivent être reprises pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les différents effets induits par la CYP, notamment sur la glande surrénale et le métabolisme lipidique.

Étant donné que ces produits sont largement utilisés en Algérie, il faut faire preuve de prudence pendant leur manipulation. Par conséquent, l'exposition à la CYP doit être réduite et une attention particulière doit être portée aux ces sources d'exposition.

Ce qui nous orienté d'ailleurs, à élargir nos perspectives vers la recherche des molécules antioxydantes impliquées dans la protection contre l'effet toxique de ces pesticides telles que les vitamines (E, C et A), l'huile du Thymus, l'huile du Sésame, la Propolis chinoise et l'extrait de *Moringa oleifera*.



# Références Bibliographiques

### A

- **Aldana, L., Demejia, E., Rincon, A., armendarizborunda, J., & Panduro, A. (1995, October).** cypermethrin induces subacute liver-damage and increases apo-ai and apo-b messenger-rna levels but not hyperlipidemia. in *hepatology* (vol. 22, no. 4, pp. 1124-1124). independence square west curtis center, ste 300, philadelphia, pa 19106-3399: wb saunders co.
- **Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, M.J., Bringas, P., (1991).**Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 110, 1-8.
- **Aroonvilairat, S., Tangjarukij, C., Sornprachum, T., Chaisuriya, P., Siwadune, T., & Ratanabanangkoon, K. (2018).** Effects of topical exposure to a mixture of chlorpyrifos, cypermethrin and captan on the hematological and immunological systems in male Wistar rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, 59, 53-60.

### B

- **Berrah, A. (2011).** Etude sur les pesticides. Master en toxicologie appliquée. Université deTébessa Algérie. P : 57-58.
- **Bhushan, B., Saxena, P. N., & Saxena, N. (2013).** Biochemical and histological changes in rat liver caused by cypermethrin and beta-cyfluthrin. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 64(1), 57-66.
- **Binkley, D. (1995).** The Influence of Tree Species on Forest Soils: Processes and Patterns. In *Proceedings of the trees and soil workshop* (Vol. 7, p. 994).
- **Boland, J., Koomen, I., VanLidthdeJeud, J., et Oudejans, J., (2004).** Les pesticides: Compositions, Utilisation et Risques. Edition Fondation Agromisa, Wageningen. 1<sup>ère</sup> édition. Pays Bas.
- **Bouguerra, A., Boulassel, L., Geussab, A., & Bouhafs, L. E. (2010).** *Toxicité des pesticides* (Doctoral dissertation, université de jijel).
- **Bradberry, S. M., Cage, S. A., Proudfoot, A. T., & Vale, J. A. (2005).** Poisoning due to pyrethroids. *Toxicological reviews*, 24(2), 93-106.
- **Brisset Sophie, Courtot Anne-Marie, Schoëvaërt-Brossault Damien, Tachdjian Gérard, Lucie Tosca:** Embryologie et Histologie Humaines: Elsevier Masson; 2016.

### C

- **Carlson, L.A., Kolmodin-Hedman, B., 1972.** Hyper alpha lipoproteinemia in men exposed to chlorinated hydrocarbon pesticides. *Acta Med. Scand.* 192, 29/32:52.
- **Chung, S., Son, G.H., and Kim, K. (2011).** Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812, 581-591.

### D

- **Debra E., 2006-** Reregistration eligibility decision for cypermethrin, in: US EPA archive document, 117p.
- **Delhaye, D. (2008).** Effets indésirables et intoxications dus à l'utilisation de médicaments à base de perméthrine chez le chat, Etude épidémiologique. Thèse de Doctorat. École Nationale Vétérinaire de Lyon.
- **Dorothee, B. (2011).** L'impact Des Pesticides Sur La Santé Humaine. *Université Henri Poincaré*.

### E

- **El Kasmi. S., 2012.** Le corticosurrénalome malin chez l'enfant. Thèse de Doctorat. Université Rabat.
- **El-Toukhy M.A. and Girgis R.S., 1993** - in vivo and in vitro studies on the effect of larvin and cyperméthrine on adenosine triphosphatase activity of male rats. *Journal of environmental science and health, Part B: pesticides food contaminants and agricultural wastes*.vol.28 (5): 599-619.

### F

- **Folligan, K., Bouvier, B., Targe, F., Morel, Y., Trouillas, J., : Le Développement de la Surrénale Humaine. Annales d'Endocrinologie 2005, 66(4):325-332.**
  - **Friedewald, WT. Levy, RI.Fredrickson, DS., (1972).** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *18 (6):499-502.*

### G

- **Gauthier, E., Fortier, I., Courchesne, F., Pepin, P., Mortimer, J., Gauvreau, D. (2010).** Environmental Pesticide Exposure as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Case Control Study. *Environnemental Research*, 86:37-45.

## Références Bibliographiques

---

- **Granner, D.K., Wang, J.C., and Yamamoto, K.R. (2015).** Regulatory Actions of Glucocorticoid Hormones: From Organisms to Mechanisms. *Advances in experimental medicine and biology* 872, 3-31.
- **Grimfeld, Bard, D., Bourrelier, P.H. (2002).** Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Comité de la Prévention et de la Protection. 47p.

### H

- **Hamdallaye A.C.I., (2000).** Programme Africain relatif aux Stocks de Pesticides obsolètes(PASP).Mali.
- **Hillary, Sarah, and Saba P. Balasubramanian. 2017.** "Anatomy of the Thyroid, Parathyroid, Pituitary and Adrenal Glands." *Surgery (Oxford)* 35 (10): 537–41.
- **Hussain, S., Khan, M. Z., Khan, A., Javed, I., & Asi, M. R. (2009).** Toxicopathological effects in rats induced by concurrent exposure to aflatoxin and cypermethrin. *Toxicon*, 53(1), 33-41.
- **Hussien, H. M., Abdou, H. M., & Yousef, M. I. (2013).** Cypermethrin induced damage in genomic DNA and histopathological changes in brain and haematotoxicity in rats: the protective effect of sesame oil. *Brain research bulletin*, 92, 76-83.

### J

- **Jin, H., Webster, G.R.B. (2014).** Persistence, penetration, and surface availability of cypermethrin and its major degradation products in Elm bark. *Journal of. Agriculture. Food Chemistry.* vol. 46. 2851-2857.

### K

- **Kabir ER, Rahman MS, Rahman I.** A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;40(1):241-58.
- **Kaplan A et al., (1984)** *Clin Chem* The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1207-1213 and 437.
- **Kaneko, H., Miyamoto, J. (2001).** Pyrethroids chemistry and metabolism. In *Handbook of Pesticide Toxicology*, Robert Krieger, Academic press, San Diego, 1263-1288.
- **Katarina, L. 2011.** Effects of Pesticides on Human Health. *Toxipedia Supported Sites*, World Library of ology.
- **Khaldoun Oularbi, H. (2014).** Biochemical and Histopathological Changes in the Kidney and Ddrenal Gland of Rats Following Repeated Exposure to Lambda-Cyhalothrin. *Journal of Xenobiotics*, 4(1), 8-13.

- **Kim, K.B., Anand, S.S., Kim, H.J., White, C.A., Bruckner, J.W. (2008).** Toxicokinetics and tissue distribution of deltamethrin in adult Sprague–Dawley rats. *Toxicological sciences*, 101(2):197–205.
- **Kouamo, J., Mayang, S. P., djitie, F. K., & mamoudou, A. (2021).** effects of cypermethrin on growth, biochemical and reproductive parameters in male quails (coturnix japonica). *journal of veterinary andrology*, 6 (1).

### L

- **Lakkawar, A. W., Chattopadhyay, S. K., & Johri, T. S. (2004).** Experimental aflatoxin B1 toxicosis in young rabbits-a clinical and patho-anatomical study. *Slovenian Veterinary Research*, 41(2), 73-81.
- **Lebas F., Coudert P., Rouvier R., Rochambeau De H., (1984).** Le lapin élevage et pathologie, Edition FAO, Rome, 298p.
- **Lebas, F., (2002).** La biologie du lapin .Cuniculture.
- **Lehmann, S., (2005)** Etude de DAX letdesapertedefonctiondansl’hypoplasie congénitale des glandes surrénales. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur Strasbourg I:127p.
- **Leng, G., Gries, W., Selim, S. (2006).** Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicology Letter*. 162: 195- 201.
- **Lightman, S.L., and Conway-Campbell, B.L. (2010).** The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nature reviews Neuroscience* 11, 710-718.
- **Liu, T. F., Cheng, S. U. N., Na, T. A., Jun, H. O. N. G., Yang, S. G., & Chen, C. X. (2005).** Effect of copper on the degradation of pesticides cypermethrin and cyhalothrin. *Journal of Environmental Sciences*, 19(10), 1235-1238.
- **Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., and Heim, C. (2009).** Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews Neuroscience* 10, 434-445.

### M

- **Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M.** Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci*. 2016; 145:265-73.

## Références Bibliographiques

---

- **Marieb EN:** Anatomie et Physiologie Humaines: DeBoeck Université; 1999.
- **Merhi, M. (2008).** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses: caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin.
- **Munk, P.J.,Adami, H.O.,Trichopoulos, D.,2008.** Pesticides and prostate cancer: a review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information. *EurJ Cancer Prev.*17,p97-110.
- **Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al.** Harpers illustrated biochemistry. 29th ed. New York: McGrawHill; 2010.

### N

- **Naito, H K.,(1984).** High-density lipoprotein (HDL) cholesterol.
- **Netter FH:** Atlas of Human Anatomy: Elsevier; 2015.
- **Nezar, N. (2009).** Caractéristiques morphologiques du lapin local. Mémoire de magistère. Université de Batna.

### O

- **OMS., 2005.** «Organisation mondiale de la santé, The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification».
- **Oudet B, Rigabert J, Young J, et al.** Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-nutrition 2010;10-014-B-10.

### P

- **Payán-Rentería, R., Garibay-Chávez, G., Rangel-Ascencio, R., Preciado-Martínez,V.,Munoz-Islas, L.,Beltrán-Miranda, C., 2012.** Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Arch Environ Occup Health.*67, p22-30.
- **Pyabalo Aklesso,K., (2001).**Action des pyréthrinoides sur le canal sodique activé par le potentiel des neurones du système olfactif de l'abeille domestique (*Apis mellifera*). Thèse de doctorat. Université d'Avignon et des pays de Vaucluse.

### R

- **Rahoui W. (2012),.** Détermination de quelques paramètres biochimiques et des marqueurs du statut redox chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides de la Wilaya de Tlemcen (région de Hennaya). Mémoire de master .Université de Tlemcen.

- **Ramadan A.A., Bakry N., Marei A., Eldefrawi A. et Eldefrawi M., 1988** - Action of pyrethroids on GABAA receptor function. *Pest. Biochem. Physiol.* Vol. 32: 97 – 105.
- **Ray, D. E. (1991)**. Pesticides derived from plants and other organisms. *Handbook of pesticide toxicology*, 2(13), 585-636.
- **Rhodes, C., Jones, B. K., Croucher, A., Hutson, D. H., Logan, C. J., Hopkins, R., & Vickers, J. A. (1984)**. The bioaccumulation and biotransformation of cis, trans-cypermethrin in the rat. *Pesticide science*, 15(5), 471-480.
- **Rushton, Lynette**. *The endocrine system*. Info base Publishing, 2009.

### S

- **Saad. N., 2020**. Etude histologique des glandes surrénales durat traité par un insecticide l'emamectine benzoate et supplémenté par la vitamine C. Mémoire de Master. Université de Blida 1.
- **Saiyed, H., Dewan, A., Bhatnagar, V., Shenoy, U., Shenoy, R., Rajmohan, H., Patel, K., Kashyap, R., Kulkarni, P., Rajan, B., 2003**. Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environmental Health Perspectives* 111, 1958.
- **Sangha, G. K., Kaur, K., Khera, K. S., & Singh, B. (2011)**. Toxicological effects of cypermethrin on female albino rats. *Toxicology International*, 18(1), 5.
- **Sarwar, M., 2015**. The dangers of pesticides associated with public health and preventing of the risks. *Int. J. Bioinfor. Biomed. Eng.* 1 (2), 130–136.
- **Shawkat MS, Khazaal AQ, Majeed MR**. Extraction of pyrethrins from *Chrysanthemum cinerariaefolium* petals and study its activity against beetle flour *Tribolium castanum*. *Iraqi J Sci* 2011; 52: 456–463.

### T

- **Tagmouti. A., 2021**. Le corticosurrénalome malin chez l'enfant. Thèse de Doctorat. Université Rabat.
- **Terquetil Aurélie .Yves Reznik** .Glande surrénales rôle et dysfonctionnement 18-22.2019ActualitéPharmaceutique.
- **Testud, F., Grillet, J.P.,Nisse, C., (2007)**. Effets à long terme des produits phytosanitaires: le point sur les données épidémiologiques récentes. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, p394-401.
- **Timothy, J., Shafer., Douglas, A.M., Kevin, M.C. (2005)**. Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs. *Environ Health*



*Perspect* 113:123–136.

- **Tomalik-Scharte, D., Lazar, A., Meins, J., Bastian, B., Ihrig, M., Wachall, B. (2005).** Dermal absorption of permethrin following topical administration. *Europe Journal of Clinical Pharmacology*, 61:399-404.

### V

- **Vigan M. (2012).** Progrès en dermato-allergologie: Besançon. John Libbey Eurotext, Paris, 377pp.
- **Vijverberg, H. P., van der Zalm, J. M., & van den Bercken, J. (1982).** Similar mode of action of pyrethroids and DDT on sodium channel gating in myelinated nerves. *Nature*, 295(5850), 601-603.
- **Virlouvet C. (2003).** L’approvisionnement de Rome en denrées alimentaires de la République au Haut-Empire. In, Marn, B. et Virlouvet, C. (eds) *Nourrir les cités de Méditerranée: Antiquité-Temps Modernes*. Paris: Maison neuve et Larousse. pp61-82.

### W

- **Watts, A.G. (2005).** Glucocorticoid regulation of peptide genes in neuroendocrine CRH neurons: a complexity beyond negative feedback. *Frontiers in neuroendocrinology* 26, 109-130.
- **Wang, C, L. E. Schaeffer and D. Adlersberg, (1954).** Experimental studies on the relations between adrenal cortex, plasma lipids and atherosclerosis.
- **Wang H, He Y, Cheng D et al (2019)** Cypermethrin exposure reduces the ovarian reserve by causing mitochondrial dysfunction in granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 379:114693.
- **Wémeau, J. L., Schlienger, J. L., & Vialettes, B. (2014).** *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson.

### Y

- **Yahia. E., 2016.** Effets de certains perturbateurs endocriniens (pesticides) sur la reproduction chez le rat wistar. Thèse de Doctorat Université Badji Mokhtar -Annaba.
- **Yousef, M. I., El-Demerdash, F. M., Kamel, K. I., & Al-Salhen, K. S. (2003).** Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. *Toxicology*, 189(3), 223-234.

### **Z**

- **Zhou, L., Zhou, M., Tan, H., & Xiao, M. (2020).** Cypermethrin-induced cortical neurons apoptosis via the Nrf2/ARE signaling pathway. *Pesticide biochemistry and physiology*, 165, 104547.

# Annexes



**Balance (Pesée lapin)**

**Balance (Pesée Organe)**

**Automate**



**Centrifugeuse**

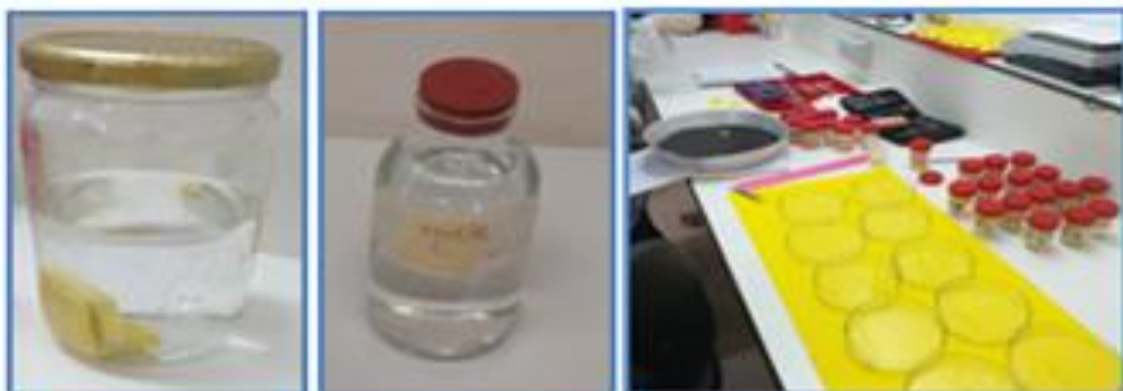
**Trousse à Dissection**



**Matériel de Prélèvement**

**Tubes Héparinés**

**Matériel de Dissection**



**Flacon de Formol (10%)**

**Eau Distillée**

**Matériel de Macroscopie**

**Annexe 1 : Matériel non biologique utilisé durant ce travail.**



**Annexe 2 : Aliment du lapin.**



**Annexe 3 : Sacrifice et dissection des lapins.**



**Annexe 4 : Système d'installation des abreuvoirs.**