

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

UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie et physiologie cellulaire



Mémoire de fin d'études

On vue de l'obtention du diplôme de master en

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie

Option : Biochimie

Thème

***Etude de l'impact de l'exposition subaiguë à la
cyperméthrine sur le rein chez le lapin : étude biochimique et
histologique***

Présenté par : M^{elle} ZEHAR Karima, M^{elle} LALIAOUI Mona Fatima Zohra

Soutenu le 11/07/2021 devant le jury :

M^{me} KESKAS S.	MAA	UB1	Présidente
Mr. ALLAOUI	MAB	UB1	Examineur
M^{me} BOKRETA S.	MAA	UB1	Promotrice
M^{me} KHALDOUN H.	MCA	UB1	Co- Promotrice

Année universitaire 2020/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْحَقِيمِ

سورة البقرة، الآية: 31

Remerciements

A l'occasion du présent travail de projet de fin d'étude , on désire remercier toutes les personnes qui nous ont apporté un soutien durant toute cette période des études.

Nous remercions tout d'abord ALLAH, le tout puissant de nous avoir donnée la santé, la volonté, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier tout particulièrement Mme BOKRETA.S, MAA notre promotrice qui a accepté de nous encadrer et pour ses précieux conseils scientifique, ses encouragements, et pour la confiance que nous l'avait donné pour travailler très à l'aise.

Nos vifs remerciements vont aussi à notre Co-promotrice Mme KHALDOUN.H, MCA pour toute l'aide et précieuse soutien.

Nous tenons à remercier professeur KESKAS S, MAA Pour l'honneur qu'elle nous fait de présider ce jury.

Nous remercions également chaleureusement à Mr. ALLAoui, MAB d'avoir accepter d'examiner ce travail.

Aussi nous tenons à exprimer notre sincère remerciement et notre profonde gratitude à Mme TARZAALI.D pour son aide et ses précieux conseils au niveau de station expérimentale. Sans oublier monsieur HAKIM.

notre sincère remerciement vont aussi aux membres de laboratoire d'analyse médicale de l'établissement public de santé d'EL AFFROUN. pour leurs grandes aides, leurs gentillesse et leurs patiences, et surtout monsieur MOHAMED, Mme AMIRA, Mme NAWAL et sans qui nous n'aurions pu avancer dans notre travail.

notre reconnaissance va également à tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de vie de l'université de BLIDA 1 pour leurs aides pendant notre formation universitaire au long de ces cinq dernière années.

Enfin, Nous remercions tout particulièrement nos collègues de biochimie et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse et leur soutien.

Merci pour tout mon cher papa et ma chère maman et Merci d'être toujours là pour moi.

A mes grands parents pour leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mon unique petit frère pour leur appui et leur encouragement,

A tous mes chères meilleures amies SARAH , MONA, SOUMIA, FATIMA, KHADIDJA,

FELLA, AMIRA...

A toute la famille de ZEHAR.

Merci à tous.

Karima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents

***Maman, papa,** vous êtes et avez été toujours présents pour me soutenir dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour vos sacrifices et vos précieux conseils, merci pour votre patience et votre accompagnement permanent et constant tout au long de mon chemin d'étude, merci d'être toujours disponibles quand j'ai besoin, merci d'être le parfait exemple d'effort et de persévérance. Et merci d'avoir tout fait pour que j'en sois arrivée là aujourd'hui. Que dieu vous protège pour moi et vous garde en bonne santé.*

A mes chers frères « Mohamed cherif at Abd elchafi », merci d'être l'épaule sur la quelle je peux toujours compter. Je vous souhaite tout le bonheur et la joie du monde.

A Amel une personne qui a une place spéciale dans mon cœur, une amie qui a partagé avec moi beaucoup de souvenirs depuis notre cursus universitaire, merci d'être une amie si merveilleuse. Je suis vraiment fière de notre fidélité en amitié.

A Nabila naboulti , ma soeur pour son soutien moral, et son encouragement permanent, je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes cotés.

*A Mes cheres amies « Sid Ahmed , Amine , Lamin, Hamza ,Achour, Nadir, Makhlouf, khaoula chikh Oussama , et toutes les membres d'equipe sportive Cilia, fairouz, Samar,Anissa », merci pour les bons moments passés ensemble.
J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.*

*En particulier A mon cher binôme **Karima** Merci pour tous les souvenirs que nous avons partagés ensemble au cours de cette année merci pour ta gentillesse ta compréhension, et ta patience tout au long de ce travail.*

*Je dédie ce travail à mon soutien moral et source de joie et de bonheur, ma tante
^Aouicha^ je t'aime tellement.*

Je dédie ce travail aussi, à tous mes oncles, tantes, cousins, cousines, et les cutest angles in the world <<Dania ,Lara,Eline, Amine>>

*Je ne saurais terminer sans citer mes très chères amies « Dania ,Sarah ,Imen ,Ikram »
A ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

mona

Liste des abréviations

CYP : cyperméthrine

MBG : membrane basale glomérulaire

TCP : tube contourné proximale

TCD : tube contourné distal

EPH : établissement publique hospitalier

POD : peroxydase

HE : hématoxyline-éosine

GLDH : glutamate déshydrogénase

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
1	Classification des insecticides	05
2	structure chimique de la cyperméthrine	06
3	Anatomie et vascularisation rénale	10
4	Schématisation d'un néphron	10
5	Corpuscule de Malpighi	11
6	Différentes Phénotypes des lapins de notre étude	16
7	Identification par marquage des lapins	17
8	pesée des animaux	17
9	gavage de l'animal	17
10	Prélèvement sanguin des lapins	18
11	dosage de la créatinine	19
12	dosage de l'acide urique	21
13	dosage de l'urée	22
14	sacrifice des lapins et récupération des reins	23
15	Évolution du poids corporel (kg) des lapins mâles témoins et traités et pourcentage de prise de poids	27
16	variation du poids absolu des reins gauche et droit (g) chez les lapins témoins et traités	28
17	Variations de la concentration sérique de l'urée chez les lapins Mâles témoins et traités après 14 et 28 jour de traitement	29
18	Variations de la concentration sérique de la créatinémie chez les lapins Mâles témoins et traités après 14 et 28 jour de traitement.	30
19	Variations de la concentration sérique de l'acide urique chez les lapins Mâles témoins et traités après 14 et 28 jour de traitement.	31

LISTE DES PLANCHES

Planche	Titre	Pages
Planche 1	Structure du parenchyme rénal chez les lapins mâles témoins. Coloration HE ; Grossissements : x40 (A), x100 (B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ; TCD : Tube contourné distal	32
Planche 2	Structure du parenchyme rénal chez les lapins traités par la faible dose de la CYP. Coloration HE ; Grossissements : x100 (A), x400(B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ; TCD : Tube contourné distal.	33
Planche 3	Structure du parenchyme rénal chez les lapins traités par la moyenne dose de la CYP. Coloration HE ; Grossissements : x40 (A), x400(B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ; TCD : Tube contourné distal. CV : congestion vasculaire.	34
Planche 4	Structure du parenchyme rénal chez les lapins traités par la forte dose de la CYP. Coloration HE ; Grossissements : x100 (A), x400(B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ; TCDD : Tube contourné distal dilaté. CV : congestion vasculaire ; EB : espace de Bowman ; IF : infiltrat des cellules inflammatoires	35

LISTE DES TABLEAUX

Titres des tableaux	Pages
Tableau I. Propriétés physico-chimiques principales de la cyperméthrine	<i>07</i>

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
Chapitre I: DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	4
1. Généralité sur les pesticides	4
1.1. Définition	4
1.2. Classification des pesticides.....	4
1.3. Impact des pesticides sur la santé humaine	5
2. Généralités sur la cyperméthrine	6
2.1. Définition	6
2.2. Structure chimique	6
2.3. Propriétés physico-chimiques de la cyperméthrine	6
2.4. Mode d'action.....	7
2.5. Toxicité de la Cyperméthrine	7
2.6. Toxicocinétique Et Métabolisme.....	8
2.6.1. Absorption	8
2.6.2. Distribution	8
2.6.3. Métabolisme et Elimination	8
3. Rein	9
3.1. Rappels anatomiques	9
3.2. Vascularisation	9
3.3. Rappels histologiques	10
3.3.1. Glomérule (corpuscle de Malpighi)	10
3.3.2. Tubule	11
3.4. Fonctions physiologiques des reins.....	12
3.5. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale	12
Chapitre II : Matériel et Méthodes	15
1. Matériel	15
1.1. Matériel biologique.....	15
1.2. Matériel non biologique	16
2. Méthodes	16
2.1. Protocolexpérimental.....	16
2.1.1. Répartition des lots.....	16
2.1.2. Identification et marquage.....	16
2.1.3. Pesée des animaux.....	17
2.1.4. Prélèvement sanguin.....	18

2.1.5. Dosages des paramètres biochimiques	18
2.1.5.1 Dosage de la créatinine	18
2.1.5.2. Dosage de l'acide urique	20
2.1.5.3. Dosage de l'urée.....	21
2.1.6. Sacrifice et prélèvement des reins	23
2.1.7. Etude histologique.....	23
2.1.7.1. Fixation et rinçage.....	23
2.1.7.2. Déshydratation et éclaircissement	23
2.1.7.3. Inclusion et mise en bloc.....	24
2.1.7.4. Obtention des coupes histologiques	24
2.1.7.5. réhydratation	24
2.1.7.6. Coloration	24
2.1.7.7. Montage et observation.....	24
Chapitre III : Résultats et Discussion	27
1. Résultats	27
1.1. Évolution du poids corporel et pourcentage de prise de poids.....	27
1.2. Effet du traitement sur le poids absolu derein.....	28
1.3. Etude biochimique	28
1.3.1. Urémie.....	28
1.3.2. Créatinémie	29
1.3.3. Acide urique	30
1.4. Résultats de l'étude histologique du parenchyméréal	31
2. Discussion.....	36
CONCLUSIONETPERSPECTIVES.....	40
Références bibliographiques	
Annexes	

Résumé

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à évaluer la toxicité subaiguë d'un insecticide (perméthrine) suite à une administration par voie orale avec diverses doses (faible, moyenne et forte) chez les lapins mâles de souche synthétique « *Oryctolagus cuniculus* ». Les effets ont été observés sur l'évolution pondérale, la variation des paramètres biochimiques (urée, créatinine et acide urique), et l'histopathologie du rein.

Le suivi de l'évolution pondérale a montré une diminution de prise du poids chez les lapins traités par la forte dose de CYP par rapport au témoin. La différence du poids absolu des reins n'était pas statistiquement significative entre les lots traités et le lot témoin. La forte dose de la CYP a provoqué une augmentation significative des taux de l'urée et de la créatinine, chez les lapins après 28 jours de traitement. Aucune différence significative de taux de l'acide urique n'a été observée entre les différents lots traités et lot témoin après 14 jours et 28 jours de traitement.

L'étude histologique a révélé chez les lapins traités par la dose moyenne de CYP que le parenchyme rénal était comparable à celui du groupe témoin avec quelques lésions à savoir une légère congestion et quelques foyers d'inflammation. Plusieurs altérations structurales au niveau cortical et médullaire, dont le degré variait d'un lot à un autre, ont été observées chez les lapins traités par la forte dose de CYP, à savoir une dilatation des tubes contournés proximaux et distaux, une destruction de certains glomérules et des congestions vasculaires.

D'après les résultats obtenus, nous concluons que la forte dose de la CYP pourrait être néphrotoxique sur le plan biochimique et à l'échelle tissulaire chez le lapin mâle. Cette néphrotoxicité paraît être dose et/ou temps dépendants.

Mots clés: Cyperméthrine ; Reins; urée; créatinine; acide urique; Histopathologie ; Lapins mâles.

Abstract

The aim of the present study is to evaluate the subacute toxicity of orally applied insecticide “cypermethrin” at three doses (low, medium and high) in male rabbits of a synthetic strain *Oryctolagus cuniculus*. The effects were observed on the body weight evolution, the absolute kidney weights, biochemical parameters levels (urea, creatinine and uric acid), and kidney histopathology.

The follow-up of the weight evolution showed a decrease in weight gain in rabbits treated with the high dose of CYP compared to the control. The difference in absolute kidney weights was not statistically significant between the treated and control groups. The high dose of CYP caused a significant increase in urea and creatinine levels in rabbits after 28 days of treatment. No significant differences in uric acid levels were observed between the treated and control groups after 14 days and 28 days of treatment.

The histological study revealed that kidney parenchyma structure in rabbits treated with the medium dose of CYP was comparable to that of the control group with some lesions, namely slight congestion and some foci of inflammation. Several structural alterations at the cortical and medullary level, the degree of which varied from one rabbit to another, were observed in rabbits treated with the high dose of CYP, namely dilatation of the proximal and distal convoluted and distal tubules, destruction of some glomeruli and vascular congestions. From the results obtained, we conclude that the high dose of CYP could be nephrotoxic at biochemical and tissue levels in male rabbits. This nephrotoxicity appears to be dose and/or time dependent.

Keywords: Cypermethrin; Kidneys; urea, creatinine; uric acid; Histopathology; Male Rabbits.

الملخص

الغرض من هذه الدراسة البحث عن تأثير السمية الكلوية تحت الحادة للمبيد الحشري سيبرمثرين لهذا تم إعطاء تغذية قسرية بجرعات مختلفة (منخفضة، متوسطة وعالية) لدى ذكور الأرناب من السلالة الاصطناعية " Oryctolagus cuniculus". اثار العلاج لوحظت على تطور الوزن ، التحاليل البيوكيميائية للوظيفة الكلوية (اليوريا ، الكرياتينين وحمض البوليك) والتشريح المرضي للكلى.

أظهرت متابعة تطور الوزن انخفاضًا في زيادة الوزن عند الأرناب المعالجة بجرعة عالية من سيبرمثرين مقارنة بالمجموعة الشاهدة. الفرق في أوزان الكلى المطلقة لم تكن ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المعالجة والمجموعة الشاهدة. تسببت الجرعة العالية من سيبرمثرين في زيادة معتبرة في مستويات اليوريا والكرياتينين في الأرناب المعالجة بعد 28 يومًا من العلاج. لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية لوحظت في مستويات حمض اليوريك بين المجموعات المعالجة والمجموعة الشاهدة وذلك بعد 14 و 28 يومًا من العلاج.

أظهرت الدراسة النسيجية أن الأرناب المعالجة بجرعة متوسطة من سيبرمثرين كانت قابلة للمقارنة مع المجموعة الشاهدة موجود بعض الأنسجة التالفة: احتقان طفيف وبعض بؤر الالتهاب. خلل هيكلية في الحمة الكلوية للقشرة والنخاع، والتي اختلفت درجتها من أرناب إلى آخر، في الأرناب التي عولجت بجرعة عالية من سيبرمثرين ، وهي توسع الأنابيب الملتوية القريبة و البعيدة ، وتدمير بعض الكبيبات واحتقان الأوعية الدموية.

في الختام أظهرت دراستنا، أن جرعة عالية من سيبرمثرين يمكن أن تكون سامة كلوية على مستوى الكيمياء الحيوية والأنسجة في ذكور الأرناب. هذا يبدو أن السمية الكلوية تعتمد على الجرعة و / أو الوقت.

الكلمات المفتاحية: سيبرمثرين؛ الكلى. اليوريا ،الكرياتينين ، حمض البوليك. علم التشريح المرضي. ذكور أرناب.

Glossaire

Gavage: Le gavage est l'administration de liquides nutritifs à l'aide d'un tube qui passe par le nez pour arriver dans l'estomac.

Congestion vasculaire : La congestion est la dilation des vaisseaux sanguins irriguant un organe, sous l'effet d'une concentration trop élevée de sang. La zone congestionnée apparaît alors souvent rouge et plus ou moins chaude.

Poids absolu : La quantité de matière que contient un corps.

Toxicité subaiguë : Est une toxicité réitérée pendant au maximum 28 jours. Elle correspond à Des expositions fréquentes et répétées en une seul fois ou en plusieurs fois très rapprochées, D'une dose suffisamment importante sur une période de plusieurs jours ou semaines pour que Les symptômes d'intoxication apparaissent.

Xénobiotique : est une substance présente dans l'organisme vivant mais qui lui est étrangère et qui n'est pas apportée par son alimentation naturelle. C'est le plus souvent une molécule Chimique.

Introduction

INTRODUCTION

Les pesticides sont définis comme étant des substances destinées à lutter contre les parasites des cultures au sens large. Ils regroupent des composés organiques et inorganiques à action plus ou moins spécifique, tels que les herbicides, les fongicides et les insecticides. L'usage des pesticides posent cependant des dommages sur les écosystèmes naturels et des problèmes sur la santé publique (**Houceine Bouya, 2015**). Ainsi, l'exposition à long terme aux pesticides peut nuire la vie humaine en perturbant le fonctionnement de différents organes dans le corps (**Hamadacheet al., 2016**).

Parmi les pesticides les plus utilisés sont les insecticides pyréthrinoïdes, ces derniers sont abondamment épanchés (**Bouchar et al., 2019**). Ils constituent les insecticides les plus souvent employés en usage agricole, vétérinaire et domestique. Cette large utilisation s'explique par leur grande efficacité sur les insectes et leur relative sécurité chez l'homme (**Dorothée, 2011**).

La CYP est un insecticide pyréthrinoïdes de synthèse, appartenant à la classe des pyréthrinoïdes de type II. L'effet toxicologique général de CYP sur les mammifères se manifeste par un manque de coordination, des tremblements musculaires, des convulsions tonico-cloniques et de la salivation. La CYP peut s'accumuler dans les graisses corporelles, la peau, le foie, les glandes surrénales, les ovaires, les poumons, le sang, le cœur et les reins (**Vinoth et al., 2015**).

Les reins sont des organes vitaux qui assurent de grandes fonctions. La principale fonction du rein est de maintenir le volume total de liquide corporel, sa composition et l'équilibre acido-basique. Certain nombre de toxines environnementales, notamment les pesticides peuvent influencer ces fonctions (**Vinoth et al., 2015**).

Notre travail s'inscrit dans ce cadre et a pour but d'étudier l'impact d'un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes de synthèse « **Cyperméthrine** » sur certains paramètres biochimiques de la fonction rénale et sur le plan histologique chez le lapin male.

Notre travail comporte trois chapitres. Dans le premier, nous rapportons des rappels bibliographiques sur les pesticides, la cyperméthrine et l'organe cible « le rein ». Nous décrivons le matériel et les techniques utilisés dans le deuxième chapitre. Nos résultats sont présentés et discutés dans un troisième chapitre suivi d'une conclusion générale et des perspectives.

Chapitre I :
Données
Bibliographiques

Chapitre I: DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Généralité sur les pesticides

1.1. Définition

Le terme Pesticide dérive du mot anglais « Pest » qui désigne tout animal ou plante (virus, bactérie, champignon, ver, mollusque, insecte, rongeur, oiseau et mammifère) susceptibles d'être nuisible à l'homme et à son environnement (**Couteux et Salaün, 2009**).

Les pesticides peuvent être définis comme des composés permettant de prévenir, détruire ou contrôler tout ravageur. Ces substances ou mélanges des substances sont utilisées dans l'agriculture, l'industrie, l'entretien des espaces verts, la santé publique, les réservoirs d'eau, etc., pour lutter contre les vecteurs et pour protéger la production d'organismes nuisibles et la qualité des cultures (**Jimenez-Jimenez et al., 2019**).

1.2. Classification des pesticides

Actuellement, il existe trois méthodes largement répandues de classification des pesticides recommandée par **Drum (1980)**. Ces trois approches communes de classification des pesticides englobent :

- (i) la structure chimique du pesticide,
- (ii) le mode de pénétration,
- (iii) l'action du pesticide et les organismes qu'il tue (**Yadav et al., 2015**).

Les pesticides chimiques sont classés en quatre types en fonction de leurs sources: carbamate, organophosphate, les pesticides organochlorés et pyréthrinoïdes (Figure 1). D'autre part, il existe une autre catégorie de pesticides, les biopesticides : qui sont des matières d'origine naturelle ou dérivées naturellement, notamment d'organismes vivants tels que les plantes, les champignons, les bactéries, etc. Les biopesticides sont divisés en trois grands groupes : les pesticides biochimiques, les pesticides microbiens et les agents de protection incorporés aux plantes (**Yadav et al., 2015**).

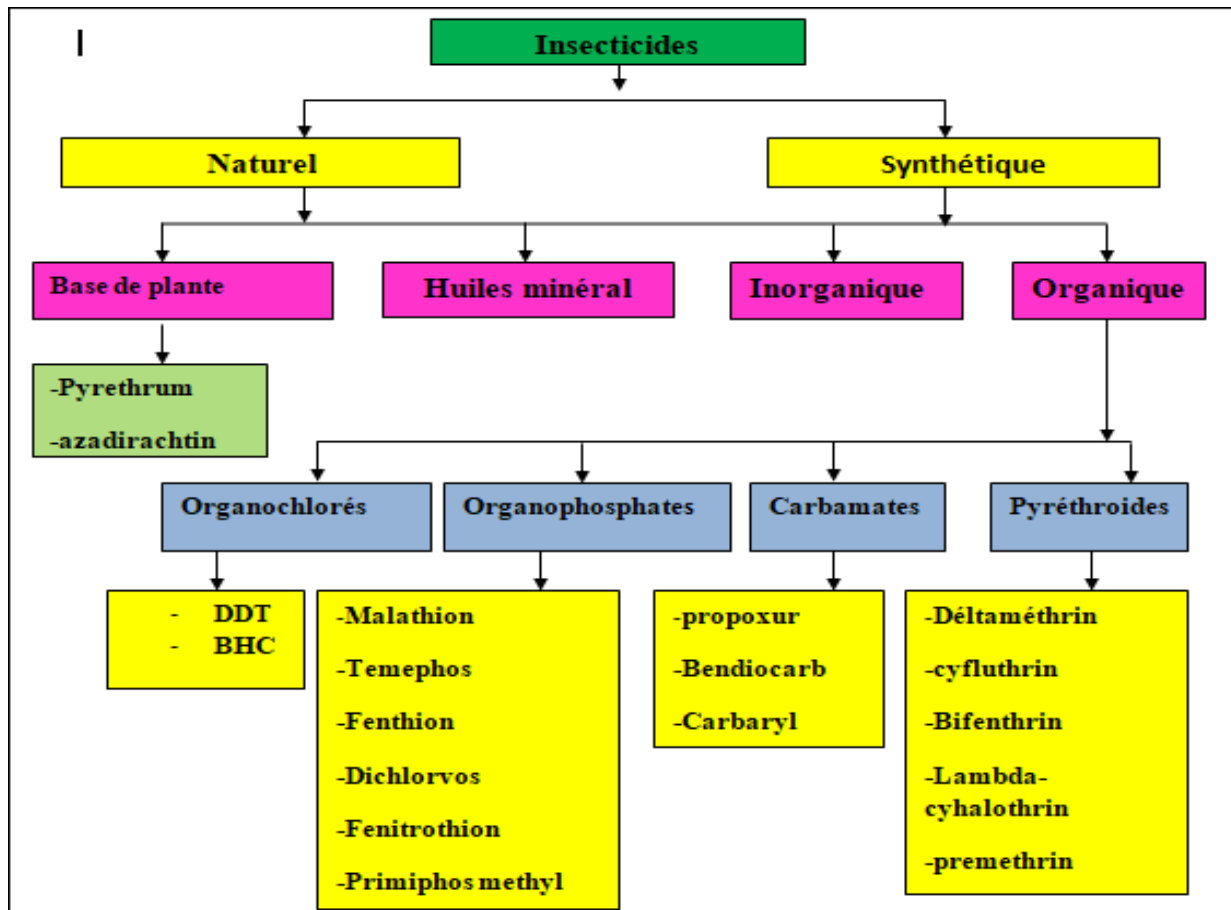


Figure 1. Classification des insecticides (Yadav et David, 2017)

1.3. Impact des pesticides sur la santé humaine

L'homme et les animaux en général, absorbent les pesticides et leurs produits dérivés via la nourriture, l'eau, l'air respiré ou par contact avec la peau ou les cuticules. Les agriculteurs et les ouvriers qui préparent les mélanges et réalisent les traitements ont plus de risque que le reste de la population d'être atteints par contact de la peau ou par inhalation (Multigner et al., 2005).

Il existe de plus en plus de preuves scientifiques établissant un lien causal entre l'exposition aux pesticides et le développement de plusieurs pathologies humaines (Sabarwal et al., 2018). Les effets chroniques des pesticides sur la santé humaine semblent être principalement le cancer, les maladies de la reproduction et les maladies neurologiques. Dans une moindre mesure, d'autres pathologies telles que les maladies du système immunitaire, les troubles endocriniens, les maladies oculaires, les maladies cardiovasculaires, les pathologie respiratoires et des troubles cutanées ont également été signalées (Multigner et al., 2005; Ferragu et al., 2010; Sabarwal et al., 2018).

Tableau I. Propriétés physico-chimiques principales de la cyperméthrine

Propriétés Physico-chimiques	
Masse molaire	416.3g/mol
Point de fusion	70 ° C
Forme physique	Liquide visqueux jaune –brun
Stabilité	Instable chimiquement
Solubilité	Insoluble dans l'eau 0.009mg/l à 21°C, liposoluble
Densité	1.25

(Grayson *et al.*, 1982; Debra, 2006)

2.4. Mode d'action

La CYP est un neuropoison qui agit sur les axones de système nerveux central, altérant les canaux sodiques axoniques et permettant une entrée excessive d'ions. Elle se lie à ces canaux et empêche leur transition d'un état activé à un état inactivé. Cela provoque une dépolarisation prolongée des membranes cellulaires excitables conduisant à la paralysie et à la mort des insectes ciblés (Aydogdu *et al.*, 2017 ; Khemiri *et al.*, 2017).

La cyperméthrine inhibe le récepteur gamma-aminobutyrique, provoquant l'excitabilité et la convulsion; de plus, elle inhibe l'absorption du calcium (Ramadan *et al.*, 2013). La CYP affecte également une enzyme directement impliquée avec le système nerveux, l'adénosine triphosphatase, qui est impliquée dans la production d'énergie cellulaire, le transport des métaux et la contraction musculaire (toukhy et Girgis, 1993).

2.5. Toxicité de la Cyperméthrine

La cyperméthrine est toxique non seulement pour les insectes mais aussi pour les mammifères (He, 2000 ; Barlow *et al.*, 2000). Les signes comme les tremblements musculaires, l'ataxie, la faiblesse des membres, convulsions, le coma et la mort par dépression respiratoire ont été signalés chez les animaux après l'ingestion de fortes doses de cyperméthrine, tandis que le contact dans la région du visage peut provoquer une sensation subjective de picotement ou d'engourdissement (Sandhu et Brar, 2000).

Khan et Fatima (2002) ont révélé que l'exposition subaiguë à la cyperméthrine a induit une toxicité hépatique, rénale et nerveuse; cette toxicité a été démontrée par des perturbations des marqueurs biochimiques de la fonction rénale et hépatique ainsi par des lésions histopathologiques au niveau des organes étudiés. De plus, une étude menée par Giri *et al.*, (2003) a montré que la cyperméthrine peut provoquer des effets mutagènes potentiels chez les souris.

L'exposition chronique à la CYP a provoqué des modifications histopathologiques (infiltrations inflammatoires, nécrose cellulaire et congestion des vaisseaux sanguins) et une diminution de poids de certains organes (foie et rein) (**Dahamna *et al.*, 2011; Vardavas *et al.*, 2016**).

2.6. Toxicocinétique et métabolisme

2.6.1. Absorption

L'absorption de la CYP peut se faire au niveau gastro-intestinal, au niveau pulmonaire ou cutané pour atteindre la circulation sanguine. Ce sont des molécules très peu hydrosolubles, leur lipophilie 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 a été absorbée. La biodisponibilité par voie orale de la CYP est de 36% chez le rat (**Anadon *et al.*, 1991**).

2.6.2. 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 subie un effet de premier passage hépatique et se dégrade en métabolites secondaires. 0,3% de la dose absorbée par voie orale chez les rats atteint le cerveau. Il y a aussi une accumulation de la CYP dans les tissus adipeux, la peau et les tissus musculaires (**Kim *et al.*, 2008**).

2.6.3. Métabolisme et Elimination

Les deux principales réactions de biotransformation des pyréthriinoïdes sont les phases I (oxydation, réduction et hydrolyse) et II (conjugaison). La CYP est rapidement dégradés par un clivage hydrolytique du groupement ester, suivi d'une oxydation (**Leng *et al.*, 2006**), en 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 (**Eadsforth *et al.*, 1988 ; Leng *et al.*, 2006**).

3. Rein

3.1. Rappels anatomiques

Les reins sont des organes de couleurs brun-chocolat en forme d'haricot et de surface lisse. Un rein adulte pèse entre 135 à 150 g, et mesure de 10 à 12 cm de long et 5 à 7 cm de large et 3cm d'épaisseur (Gilles et al., 2006). Ils sont plus petits chez les lapins, de longs environ 3cm et large d'environ 1.5 à 2 cm. Chacun pèse de 8 à 10g (Barone ,1990).

Les reins sont situés dans la région lombaire, dans le rétropéritoine. Ils comportent deux parties: le cortex (périphérique) et la médullaire (centrale). Le cortex est homogène et abrite les glomérules. La médullaire est formée de pyramides de Malpighi se terminant par la papille où l'urine terminale est excrétée dans le calice. Entre les pyramides se trouvent les colonnes de Bertin où les artères interlobaires pénètrent pour se ramifier et vascularisé le parenchyme rénal (Gueutin et al.,2012). Ils sont contenus dans une capsule fibreuse et épaisse c'est la capsule rénale (Barone,1990).

3.2. Vascularisation

La vascularisation rénale représente 20 % du débit cardiaque. L'artère rénale donne naissance aux artères segmentaires puis aux artères interlobaires. Celles-ci vont alors se diviser en artères arquées puis en artères interlobulaires qui se ramifient pour vasculariser les glomérules par l'artériole afférente. Après filtration, le sang artériel quitte le glomérule par l'artériole efférente. Celle-ci descend dans la médullaire pour donner naissance aux vasarecta qui participent aux échanges avec l'interstitium rénal (Gueutin et al.,2012).

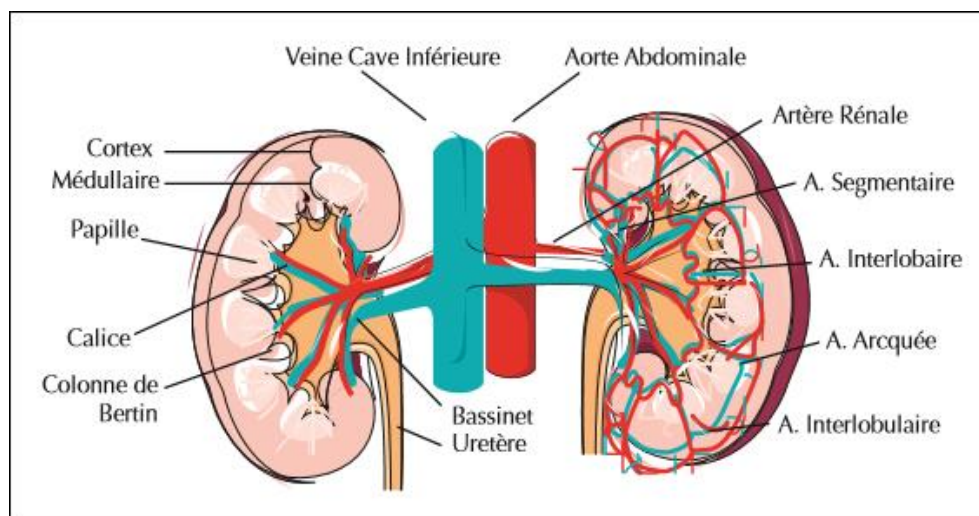


Figure 3 :Anatomie et vascularisation rénale (Gueutin et al., 2012)

3.3. Rappels histologiques

Le néphron est l'unité structural fonctionnelle de rein. Le nombre total des néphrons dans un rein est d'environ un million. Il comprend deux parties physiologiquement et anatomiquement distinctes le glomérule ou partie filtrante et le tubule qui conduit l'ultrafiltrat vers l'uretère tout en modifiant sa composition par un système de réabsorption et de sécrétion (**Chritier , 2003**) **Figure 4.**

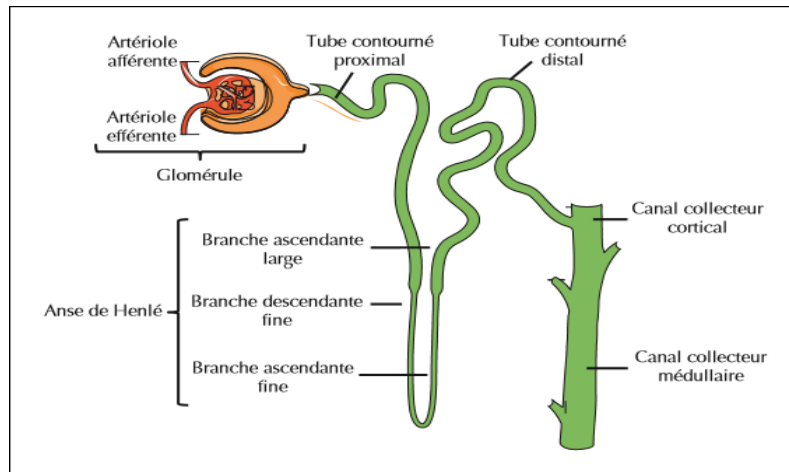


Figure 4 : Schématisation d'un néphron (Gueutinet *al.*, 2012)

3.3.1. Glomérule (corpuscle de Malpighi)

Est une formation sphérique (de 175 à 200 μ m de diamètre) comprenant deux parties le peleton capillaire et la capsule de Bowman (Figure 5). Le glomérule est organisé autour des boucles capillaires et délimité par la capsule de Bowman. La membrane de filtration est constituée des cellules endothéliales qui ont un cytoplasme fenestré, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les cellules épithéliales viscérales ou podocytes. Le plasma filtré ayant traversé dans l'ordre ces trois couches arrive dans la chambre urinaire délimitée par la capsule de Bowman comportant une couche de cellules épithéliales pariétales. L'urine primitive entre alors dans le tube contourné proximal (TCP) (Gueutin *et al.*, 2012).

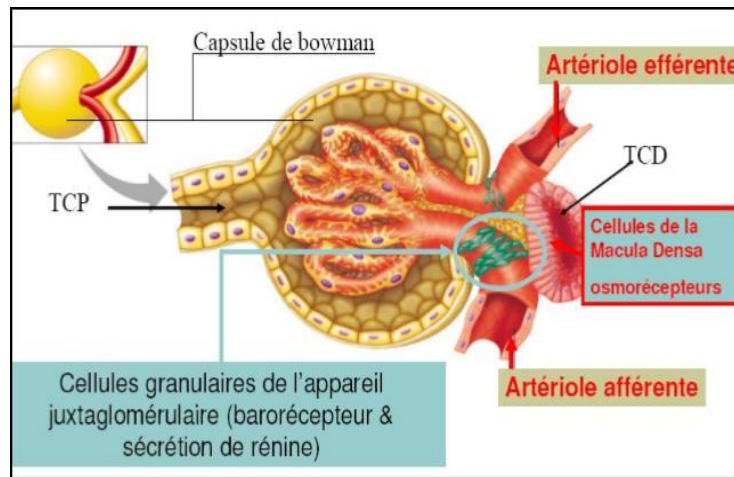


Figure 5 : Corpuscule de Malpighi (Toutain, 2007)

3.3.2. Tubule

L'ultrafiltrat plasmatique quitte ensuite le glomérule pour passer dans le tubule. Le tubule est divisé par un étranglement ou anse de Henlé en deux parties, le tube proximal faisant suite au glomérule et le tube distal qui s'abouche dans un canal collecteur. Les canaux collecteurs aboutissent dans le bassinnet.

a) Tube contourné proximal

Est la partie la plus longue et la plus bouclée des tubules rénaux; il est responsable de la réabsorption d'environ 65% des ions et de l'eau du filtrat glomérulaire (Saito *et al.*, 2010). Les TCP sont confinés dans le cortex rénal, où il constitue la majeure partie de la masse. Le TCP a un aspect sinueux et se trouve en continuité avec la capsule de Bowman. Sa paroi est pourvue d'une monocouche de cellules épithéliales spécifiques caractérisée par la présence d'expansions en forme de doigt appelées microvillosités et de nombreuses mitochondries (Christensen *et al.*, 2012).

b) Anse de Henlé

Décrit une boucle en épingle à cheveux s'enfoncent profondément dans la médulla rénale (néphrons courts et longs). Anse de Henlé présente (Bernard, 2013):

-Branche descendante: sa paroi est composée d'une seule couche de cellules épithéliales plates.

-Branche ascendante: sa paroi est composée d'une seule couche de cellules épithéliales cubiques.

c) Le tube contourné distal

Le TCD appartient au néphron distal qui est particulièrement intéressant car les principaux mécanismes de régulation interviennent à ce niveau, comme la régulation de l'excrétion du sodium, des protons, du calcium ou de l'osmolarité urinaire. L'imperméabilité relative de la voie paracellulaire aux différents transports permet de maintenir le gradient généré par les différents transports actifs le long du néphron distal et la différence de concentration entre l'urine et le plasma pour les électrolytes ou toxines excrétées dans les urines. Son rôle principal est la réabsorption du Na Cl via un Co-transporteur. (Gueutin *et al.*, 2012)

3.4. Fonctions physiologiques des reins

En plus de son rôle dans le maintien de l'équilibre acido-basique et hydrique, le rein assure des fonctions métaboliques et hormonales (Wheater *et al.*, 2001):

- La synthèse de la rénine qui est un constituant du système rénine-angiotensine-aldostérone qui contrôle la pression artérielle.
- La synthèse de l'érythropoïétine qui stimule la production des érythrocytes.
- La transformation de la vitamine D en sa forme active.

3.5. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale

L'exploration de la fonction excrétrice rénale est basée sur le dosage de la créatininémie seule ou associé avec la créatininurie pour mesurer le débit de la filtration glomérulaire. Le dosage de la protéinurie et l'urée sanguine sont aussi utilisés pour objective d'une insuffisance rénale (Caquet, 2010).

La créatinine est une molécule azotée produite par le corps humain grâce au catabolisme de la créatine. La créatine est un composé protéique présent dans les tissus musculaires. La créatinine est une molécule physiologiquement inerte. Cela signifie qu'il ne sera pas métabolisé par l'organisme ni utilisé de quelque manière que ce soit. Il est strictement éliminé par les reins. Sa dose est utilisée pour évaluer la fonction rénale, en particulier pour l'évaluation du taux de filtration glomérulaire (Marchall et Bangert, 2004).

L'urée est la principale forme d'élimination de l'azote, elle est synthétisée au cours du processus de catabolisme des protéines dans le foie. C'est l'un des premiers marqueurs utilisés pour mesurer le taux de filtration glomérulaire. Des niveaux élevés indiquent généralement des dommages glomérulaires, mais une alimentation inadéquate ou une toxicité hépatique

fréquente peuvent également modifier sa concentration (**Bangert et Steven, 2004**). Un examen histologique peut être nécessaire pour trouver une lésion rénale, son emplacement et son étendue (**Frank, 1992**).

Chapitre II :
Matériel et
Méthodes

Chapitre II : Matériel et Méthodes

Lieux et l'objectif de travail

Ce travail a été réalisé durant la période allant du 01 Avril au 01 Juin (2 mois). La présente étude toxicologique a pour but l'étude de l'impact biochimique et histologique d'un insecticide de la famille des pyréthriinoïdes de synthèse « **Cyperméthrine** » sur la fonction rénale après une administration orale chez les lapins males de souche synthétique «*Oryctolagus cuniculus*».

Le présent travail a été réalisé au sein de :

- ❖ Clavier de la station expérimentale de la faculté des sciences de la nature et la vie de l'université de Blida1.
- ❖ Laboratoire de l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) d'El-Affroun à Blida.
- ❖ Laboratoire d'anatomie pathologie d' EPH Kolea.

Dans notre étude nous avons évalué les variations des paramètres suivants :

- ✚ Variation du poids des animaux
- ✚ Variations du poids absolu des reins
- ✚ Les paramètres biochimiques de la fonction rénale (urée, créatinine et acide urique)
- ✚ Et enfin, l'étude histologique de tissu rénal.

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

Le modèle animal choisi est le lapin male de souche synthétique (*Oryctolagus cuniculus*) de 3 mois ayant un poids moyen homogène qui varié entre 2.5 et 3 kg (Figure 6).

❖ Taxonomie du lapin :

Règne : *Animale*

Embranchement : *Vertébré*

Classe : *Mammifère*

Ordre : *Lagomorphe*

Famille : *Léporidés*

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cuniculus* (Nezar, 2007)

Les animaux sont élevés dans des cages aux conditions de l'animalerie avec une température entre 15 et 25°C, un régime alimentaire équilibré et de l'eau de robinet à consommation *Ad libitum*.



Figure 6: Différentes Phénotypes des lapins de notre étude (**Photos originales**)

1.2. Matériel non biologique

Le matériel non biologique composé de verrerie, produits, réactifs et d'appareillage utilisés dans notre étude est donné dans l'annexe.

2. Méthodes

2.1. Protocol expérimental

2.1.1. Répartition des lots

Notre étude a été réalisée sur 20 lapins répartis en 04 lots de 05, comme suit :

- 1^{er} lot : lot témoin a reçu de l'eau distillée par gavage
- 2^{ème} lot : lot traité par la cyperméthrine à faible dose
- 3^{ème} lot : lot traité par la cyperméthrine à dose moyenne
- 4^{ème} lot : lot traité par la cyperméthrine à forte dose

2.1.2. Identification et marquage

Les animaux sont référencier par un marquage spécifique, référence individuelle pour chaque lapin au niveau de l'oreille puis répartis dans des cages étiquetées portant la mention témoins ou traité (**figure 7**).



Figure 7 : Identification par marquage des lapins (photo originale)

2.1.3. Pesée des animaux

Les lapins sont pesés quotidiennement durant la période de l'adaptation et l'expérimentation pour suivre l'évolution du poids de l'animale (**Figure8**).



Figure 8: pesée des animaux (photo originale)

L'adaptation a duré 15 jours. Durant cette phase les lapins s'adaptent aux conditions d'habitats et aux manipulateurs pour éviter le stress qui peut fausser nos résultats. L'alimentation et l'eau sont données à volonté. L'expérimentation a duré 28 jours. Durant cette période, les lapins sont traités par gavage orale quotidiennement (**Figure9**).

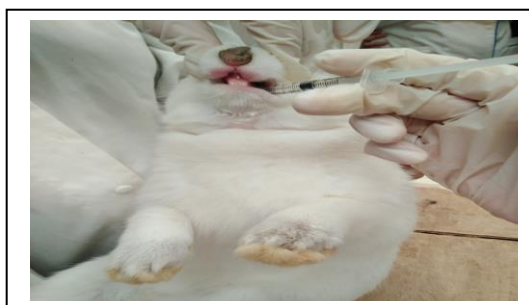


Figure 9 : gavage de l'animal (photo originale)

2.1.4. Prélèvement sanguin

Deux prélèvements sanguins sont réalisés pendant la période d'expérimentation en J14 et J28 sur des lapins mis à jeûne depuis la veille. Le 1^{er} prélèvement est effectué au niveau de la veine centrale de l'oreille, le 2^{ème} prélèvement est réalisé immédiatement au moment de sacrifice.

Un volume d'environ 3 à 5 ml est recueilli dans des tubes héparines et étiqueté, en vue de l'étude des paramètres biochimiques de la fonction rénale (créatinine, urée et acide urique). Ces tubes subissent une centrifugation à 3000 tours / min pendant 15 min pour éviter l'hémolyse puis à l'aide d'une micropipette, on récupère le plasma résultant qui sont transportés au laboratoire d'analyse médicale dans une boîte d'isolement thermique (glacière) pour la bonne conservation (Figure 10).



Figure10 :Prélèvement sanguin des lapins(photos originales).

2.1.5. Dosages des paramètres biochimiques

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

2.1.5.1. Dosage de la créatinine

La créatinine est une substance endogène produite par le métabolisme de la créatinine dans le muscle surtout squelettique. Son dosage est effectué par une réaction colorimétrique. La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine.



■ Réactifs

Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1.6 mol/l
Réactif 2	Acide picrique	17.5 mmol/l
Réactif 3 standard	Créatinine	2 mg/dl 20 mg/l 176.8 umol/l

■ Mode opératoire

Longueur d'onde :.....492 nm(490-510)

Température :.....25-30 ou 37°C

Cuve :.....1cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

	Standard	Etalon	Echantillon
R1	500ul	500ul	500ul
R2	500ul	500ul	500ul
Plasma			100ul
Etalon		100ul	

-Mélanger le contenu de chaque tube sec puis lire l'absorbance directement à l'aide de spectrophotomètre.

-Calculer les concentrations d'après la formule suivante :

$$[\text{Créatinine}](\text{mg/dl}) = \frac{\text{abs}(\text{echantiillon})}{\text{abs}(\text{etalon})} \times [\text{étalon}] (\text{mg/dl})$$

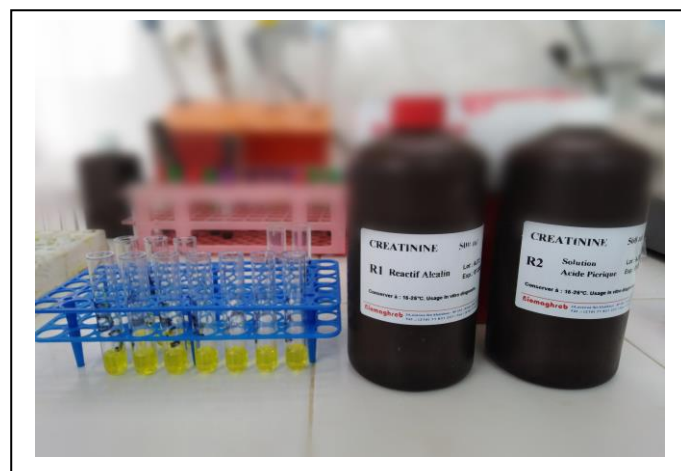
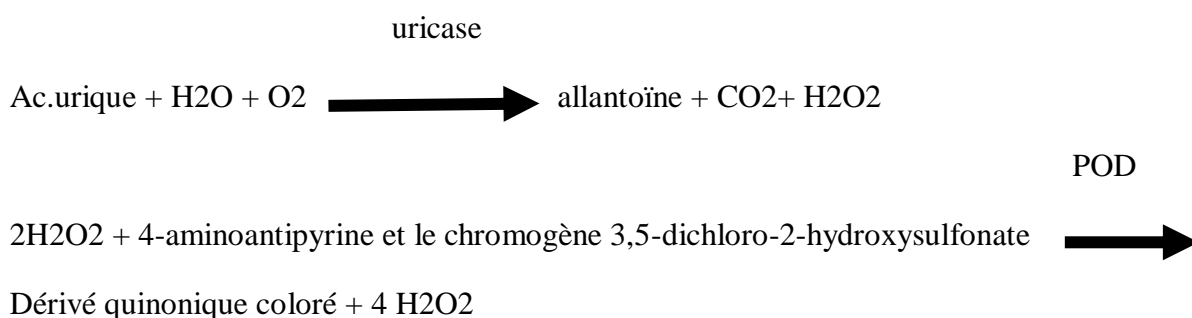


Figure 11: dosage de la créatinine (Photo originale)

2.1.5.2. Dosage de l'acide urique

L'acide urique de l'échantillon se dégrade sous l'action de l'uricase d'allantoïne avec une libération d'eau oxygénée. La quantification d'eau oxygénée libérée est réalisée par le biais de la réaction de trinder, au cours de laquelle un composé quinonique coloré est formé par réaction avec la 4-aminoantipyrine et le chromogène 3,5-dichloro-2-hydroxysulfonate en présence de peroxydase (POD).

La couleur produite au cours de la réaction est proportionnelle à la concentration d'ac. urique de l'échantillon dans des conditions de dosages optimales.



■ **Réactifs :**

R1	Hexacyanoferrate (II)	de 42 umol/l
Enzyme	Potassium Peroxidase	≥450u/l 0.150mmol/l
	Amino-antipyrine	≥120u/l
	Uricase	
R2	Dichloro-hydroxybenzène sulfonate	0.2mmol/l 20000 ul/l
Tampon	tris PH 8.0à25°C conservateur	600ul/l
Etalon	Acide urique	100mg/l (5.95umol/l)

■ **Mode opératoire**

Amener le réactif de travail et l'analyseur à 37°C

	BL ml	Etalon ml	Essai ml
Technique			
Échantillon	-	-	0.02
Etalon	-	0.02	-
Réactif	1.00	1.00	1.00

Mélanger puis incuber pendant 10 min à 37°C

■ **Lecture**

La longueur d'onde : 546.505nm

Blanc : le contenu du tube BL

Stabilité de la coloration : 30 min à l'abri de la lumière solaire.

Calcul des concentrations d'après la formule suivante:

$$[\text{acide urique}] \text{ (mg/dl)} = \frac{\text{abs (éch)}}{\text{abs(etalon)}} \times [\text{étalon}] \text{ mg /dl}$$

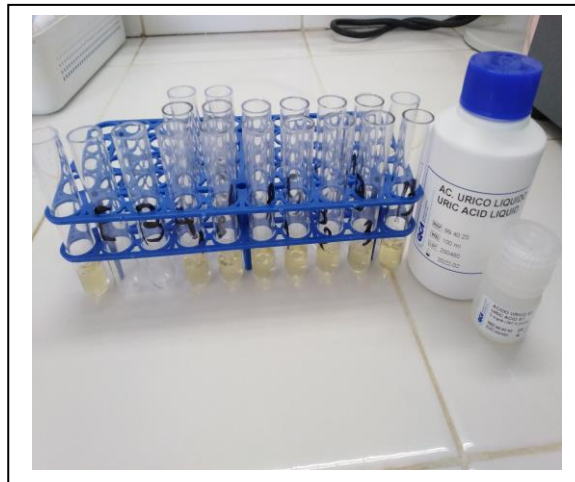
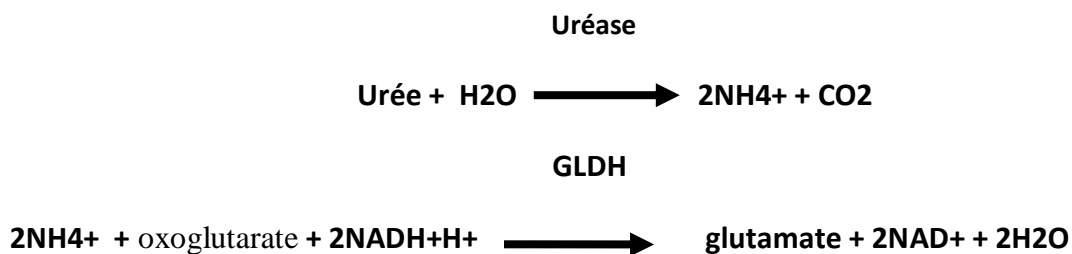


Figure 12 : dosage de l'acide urique (**photo originale**)

2.1.5.3. Dosage de l'urée

L'urée est un produit du métabolisme des protéines. Il est synthétisé par le foie et excrété par les reins. L'urée est hydrolysée par l'uréase en ammonium et en dioxyde de carbone. L'ammonium réagit avec oxoglutarate et NADH dans une réaction catalysée par glutamate déshydrogénase (GLDH) pour donner la glutamate selon la réaction suivante :



■ Réactifs

R1 tampon uréase /GLDH	tampon tris 2- oxoglutarate Uréase glutamate dyhydrogénase biocides	125mmol/L ph 7.4 10mmol/L >140 U/mL >120 U/mL
R2 Co-enzyme	NADH	1.50 mmol/L
CAL Urée standard	Urée	50 mg/dl (8.3 mmol/L)

■ Mode opératoire :

Ramener les réactifs et les échantillons à température ambiante.

	Blanc	Etalon	Echantillon
R1	1ml	1ml	1ml
Sérum			10ul
Etalon		10ul	

Mélanger le contenu de chaque tube puis incuber soit 3min à 37°C soit 5 min à T°ambiante

R2	1ml	1ml	1ml
-----------	------------	------------	------------

✚ Mélanger le contenu de chaque tube sec puis incuber soit 3 min à 37°C soit 5min à T° ambiante .

✚ Lecture des absorbances à l'aide de spectrophotomètre

Calcul des concentrations d'après la formule suivante :

$$[\text{Urée}] (\text{mg /dl}) = \frac{\text{abs (échantillon)}}{\text{abs (étalon)}} \times [\text{étalon}] \text{ mg /dl}$$



Figure13 : dosage de l'urée (photo originale)

2.1.6. Sacrifice et prélèvement des reins

Le sacrifice des lapines se fait après environ 18 heures de jeune. Il est effectué la matinée entre 9h et 11h pour éviter les variations hormonales pendant la journée. Ce processus nécessite une trousse de dissection.

Les reins des lapins sont prélevés, pesés, trompés dans des piluliers référencier de chaque animal contenant de formol à 10 % (Figure 14).



Figure 14:sacrifice des lapins et récupération des reins (photo originale)

2.1.7. Etude histologique

Aux termes de l'expérimentation, les reins de tous les animaux témoins et traités sont prélevés et soumis aux techniques histologiques suivantes :

2.1.7.1. Fixation et rinçage

Cette technique est réalisée afin de conserver la structure morphologique du tissu du rein et pour le garder dans l'état le plus proche de son état initial. Chaque organe est coupé, met dans des cassettes porte le code d'animale puis plongés dans une solution de formole de 10% pendant 48h puis rincés à l'eau courante pendant 24h.

2.1.7.2. Déshydratation et éclaircissement

La déshydratation sert à éliminer l'eau à partir des tissus pour permettre ensuite l'imprégnation à la paraffine. Cette étape est réalisée dans trois bains d'alcool éthylique à concentration croissante :

- Un bain d'alcool 70° pendant 1 heure
- Un bain d'alcool 95° pendant 1 heure

- Un bain d'alcool 100° pendant 1 heure

Pour éliminer les traces d'alcool on réalise ce qu'on appelle un éclaircissement qui passe par 3 bains de xylène et par 3 bains de paraffine.

2.1.7.3. Inclusion et mise en bloc

L'inclusion est réalisée selon les étapes suivantes :

- Ecoulement de la paraffine dans des moules métalliques.
- Inclusion et orientation des pièces dans la paraffine.
- Placement des cassettes.
- Refroidissement des blocs de paraffine sur une plaque métallique réfrigérée environ 10 minutes.

2.1.7.4. Obtention des coupes histologiques

Les blocs sont coupés pour obtenir des tranches fines (ruban) avec une épaisseur de 3 µm à l'aide d'un microtome de types « Leica ». Ensuite, ces rubans sont placés dans un bain marie chauffée à 45°C et déposés sur une lame puis placés dans une étuve à 37°C pendant 20min pour éliminer les traces de paraffines et l'eau.

2.1.7.5. Réhydratation : en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissant de (l'alcool 50°) puis dans l'eau distillée.

2.1.7.6. Coloration

La coloration permet de visualiser des différents composants tissulaires et cellulaires. Dans notre étude, nous avons appliqué la méthode de coloration d'hématoxyline – éosine (HE). C'est une coloration topographique qui permet de visualiser la morphologie des cellules (noyau Blue et cytoplasme rose violacé) pour déterminer leur répartition, architecture et structure.

2.1.7.7. Montage et observation

Après la coloration, on réalise la fixation de la lamelle sur la lame par une colle de l'Eukitt, Ensuite les lames sont nettoyées au xylène, puis séchées à température ambiante et enfin on obtient une lame préparée prête à l'observation au microscope photonique aux différents grossissements. La prise des photos est effectuée à l'aide d'un appareil photos numérique.

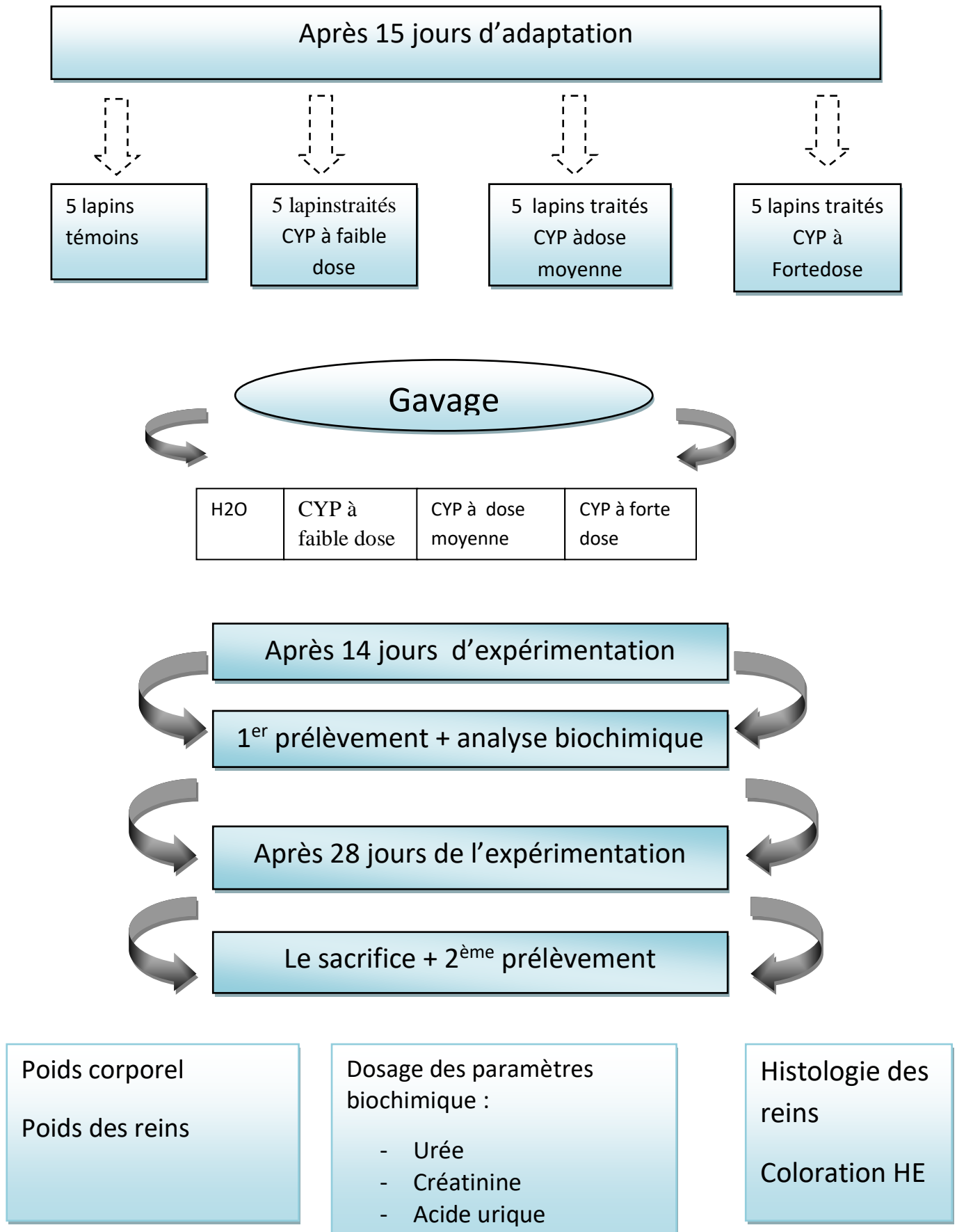


Schéma explicatif de l'expérimentation

Chapitre III :
Résultats et
Discussion

Chapitre III : Résultats et Discussion

1. Résultats

1.1. Évolution du poids corporel et pourcentage de prise de poids

Les résultats de la variation du poids corporel des lapins mâles témoins et traités sont représentés dans la figure 15.

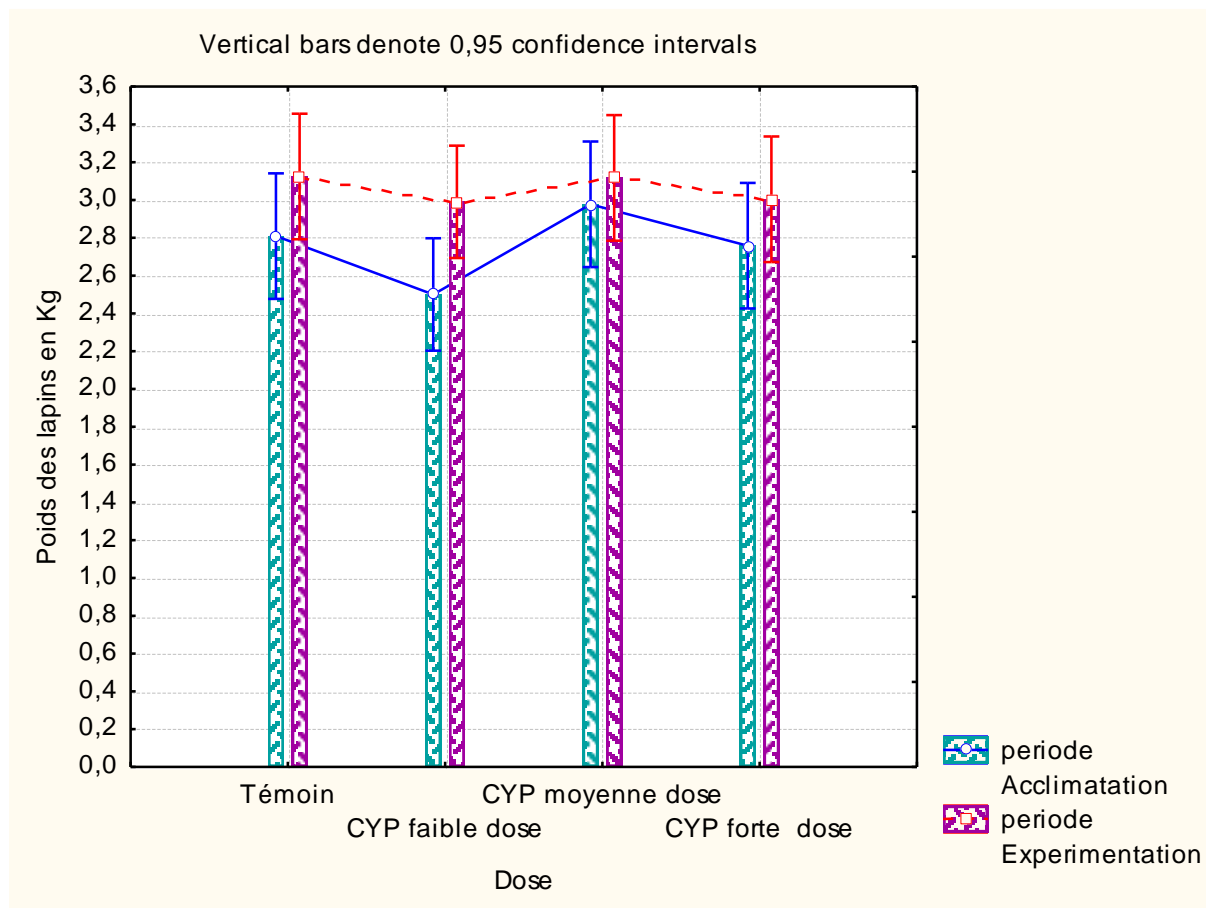


Figure 15 : Évolution du poids corporel (kg) des lapins mâles témoins et traités et pourcentage de prise de poids

Les résultats de variations du poids corporel des lapins traités en comparaison aux témoins montrent une diminution significative du pourcentage de prise de poids corporel chez les lapins traités avec la CYP à forte dose en comparaison avec le pourcentage de prise de poids corporel des lapins témoins et ceux traité avec la CYP à dose faible et à dose moyenne (3.05% vs 8.66%, 7.11% et 12.2% , respectivement).

1.2. Effet du traitement sur le poids absolu de rein

Les résultats de l'effet du traitement sur le poids absolu de reins des groupes témoins et traités sont représentés dans la figure 16.

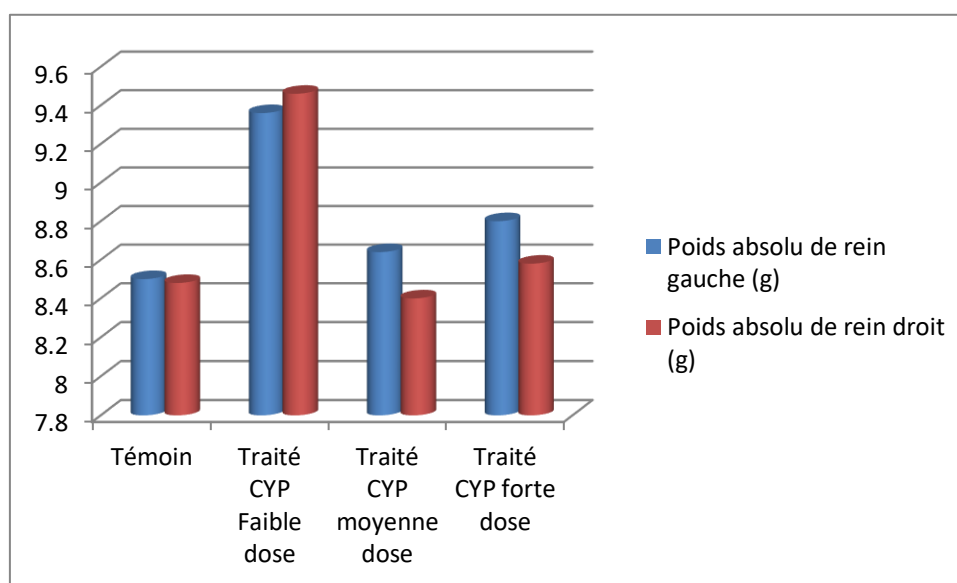


Figure 16 : variation du poids absolu des reins gauche et droit (g) chez les lapins témoins et traités

L'analyse statistique (Post hoc analyse) a montré que la différence entre les poids absolus des reins n'était pas statistiquement significative entre le lot témoin et les lots traités. Donc, l'exposition subaiguë (28 jours) à la CYP n'a pas un impact sur le poids de rein.

1.3. Etude biochimique

1.3.1. Urémie

Les résultats des variations de l'urémie chez les lapins mâles témoins et traités sont donnés dans la figure 17.

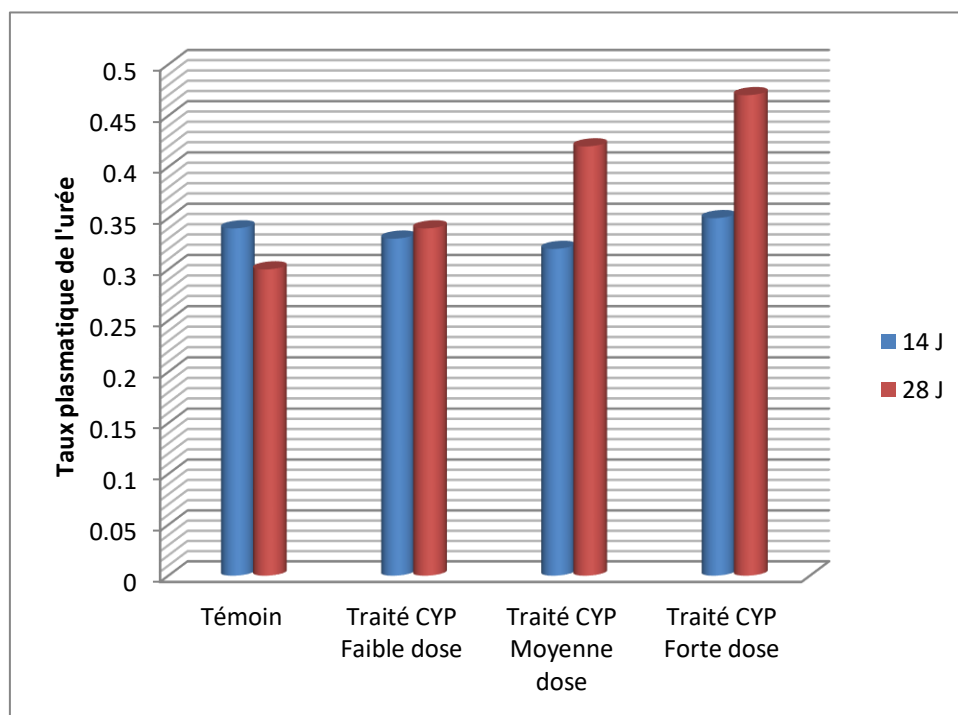


Figure 17 : variations de la concentration sérique de l'urée chez les lapins mâles témoins et traités après 14 et 28 jour de traitement.

Selon les résultats obtenus, l'exposition à la CYP durant 14 J n'a pas provoqué des variations significatives de la concentration de l'urée plasmatique entre les différents lots. Cependant, les lapins traités par la dose forte de la CYP pendant 28 jours montrent une augmentation significative ($p < 0,05$) du taux de l'urée plasmatique qui est de $0,47 \pm 0,07$ g/l par rapport aux témoins ($0,30 \pm 0,03$ g/l), alors que les lapins traités par la dose faible et la dose moyenne de la CYP montrent des taux plasmatiques de l'urée proches de celui des témoins après 28 J de traitement.

1.3.2. Créatinémie

Les résultats des variations de la créatinémie chez les lapins mâles témoins et traités sont présentés dans la figure 18.

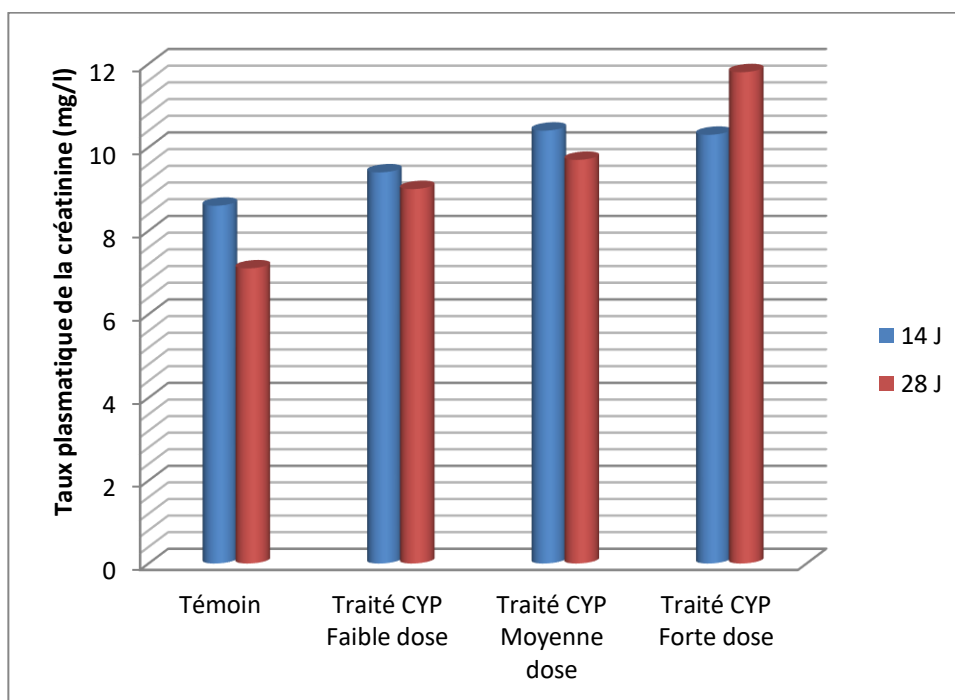


Figure 18 : variations de la concentration sérique de la créatinémie chez les lapins mâles témoins et traités après 14 et 28 jours de traitement.

L'exposition des lapins à la CYP pendant 14 J n'a pas causé une différence significative des taux de la créatinine entre les 4 groupes. En comparaison avec la créatinémie chez les lapins témoins ($7.09 \pm 0,7$ mg/l), les résultats révèlent une augmentation statistiquement significative qui est de $11.77 \pm 0,8$ mg/l chez le groupe traité par la CYP à forte dose avec un $P = 0,0.1$ après un traitement de 28 Jours. La différence entre le taux plasmatique de la créatinine des lots traités avec la dose faible et celle moyenne de la CYP en comparaison avec la créatinémie de lot témoin n'était pas significative (9.74 ± 0.6 mg/l ; 9.01 ± 0.2 mg/l respectivement).

1.3.3. Acide urique

Les résultats des effets de la CYP sur le taux de l'acide urique chez les lapins mâles témoins et traités sont représentés dans la figure 19.

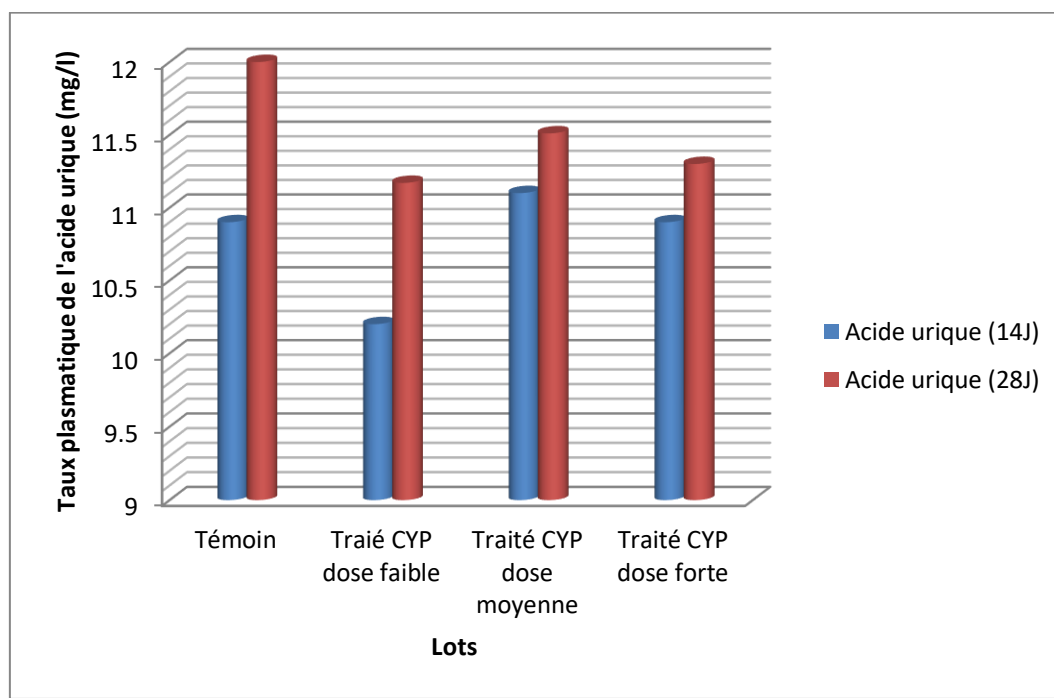


Figure 19 : variations de la concentration sérique de l'acide urique chez les lapins mâles témoins et traités après 14 et 28 jours de traitement.

Selon les résultats, l'exposition des lapins à la CYP pendant 14 J et 28 J n'a pas provoqué un effet délétère sur le taux plasmatique de l'acide urique chez les lapins traités en comparaison avec le lot témoin.

1.4. Résultats de l'étude histologique du parenchyme rénal

- Nos résultats histologiques montrent un parenchyme rénal sans lésions histopathologiques chez les lapins témoins et ceux traités la dose faible de la CYP. L'étude histopathologique du tissu rénal révèle une organisation structurale classique avec une fine capsule externe au-dessus d'un cortex dense et un médullaire centrale plus claire. Le cortex est composé de plusieurs formes glomérulaires et tubulaires Planche 1 et 2.

- L'étude de coupes histologiques du parenchyme rénal des lapins mâles traités par la CYP à dose moyenne a montré que le parenchyme rénal était comparable à celui du groupe témoin avec quelques lésions à savoir une légère congestion et quelques foyers d'inflammation Planche 3.

- La Planche 4 montre que l'exposition des lapins à un traitement subaiguë par la CYP à forte dose pendant 28 jours a causé plusieurs altérations structurales au niveau cortical et médullaire, dont le degré vari d'un lapin à un autre. Les altération retrouvées se manifestent principalement par une dilatation tubulaire, une infiltration lymphocytaire, une réduction de la chambre glomérulaire et une congestion vasculaire. Ces modifications affectent la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire.

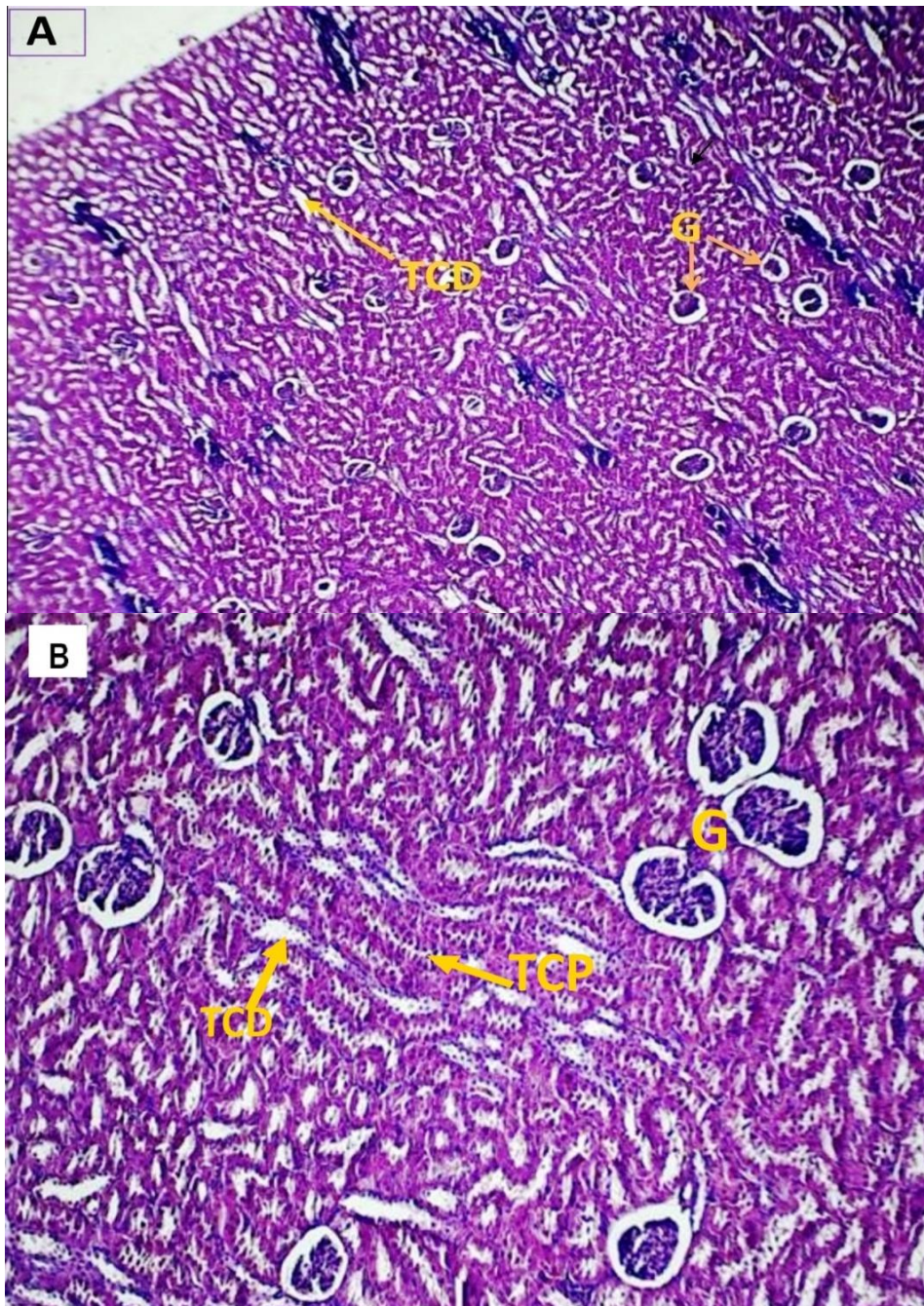


Planche1 : Structure du parenchyme rénal chez les lapins mâles témoins. Coloration HE ;
Grossissements : x40 (A), x100 (B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ;
TCD : Tube contourné distal.

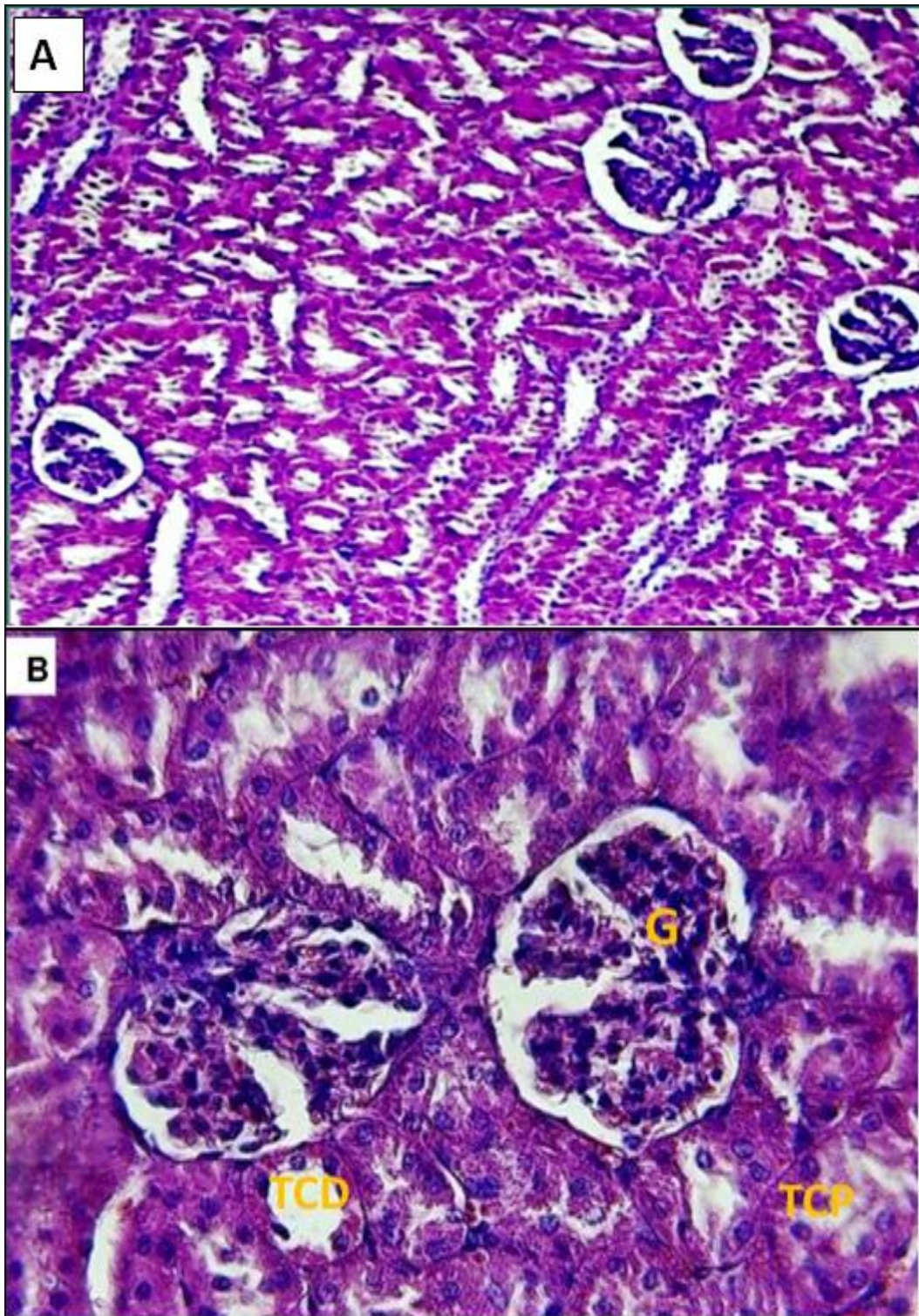


Planche 2 : Structure du parenchyme rénal chez les lapins traités par la faible dose de la CYP. Coloration HE ; Grossissements : x100 (A), x400(B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ; TCD : Tube contourné distal.

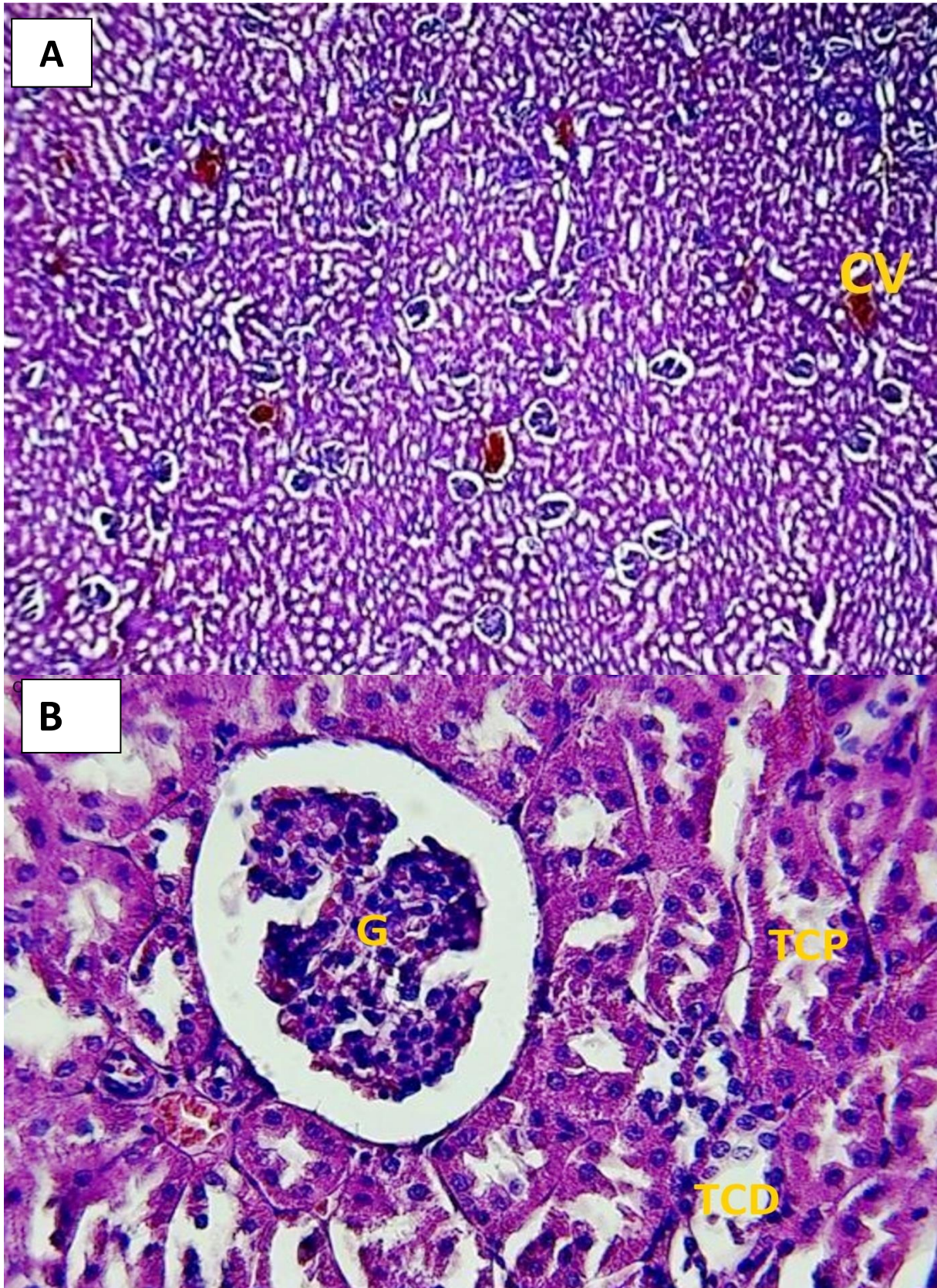


Planche 3 : Structure du parenchyme rénal chez les lapins traités par la moyenne dose de la CYP. Coloration HE ; Grossissements : x40 (A), x400(B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ; TCD : Tube contourné distal. CV : congestion vasculaire.

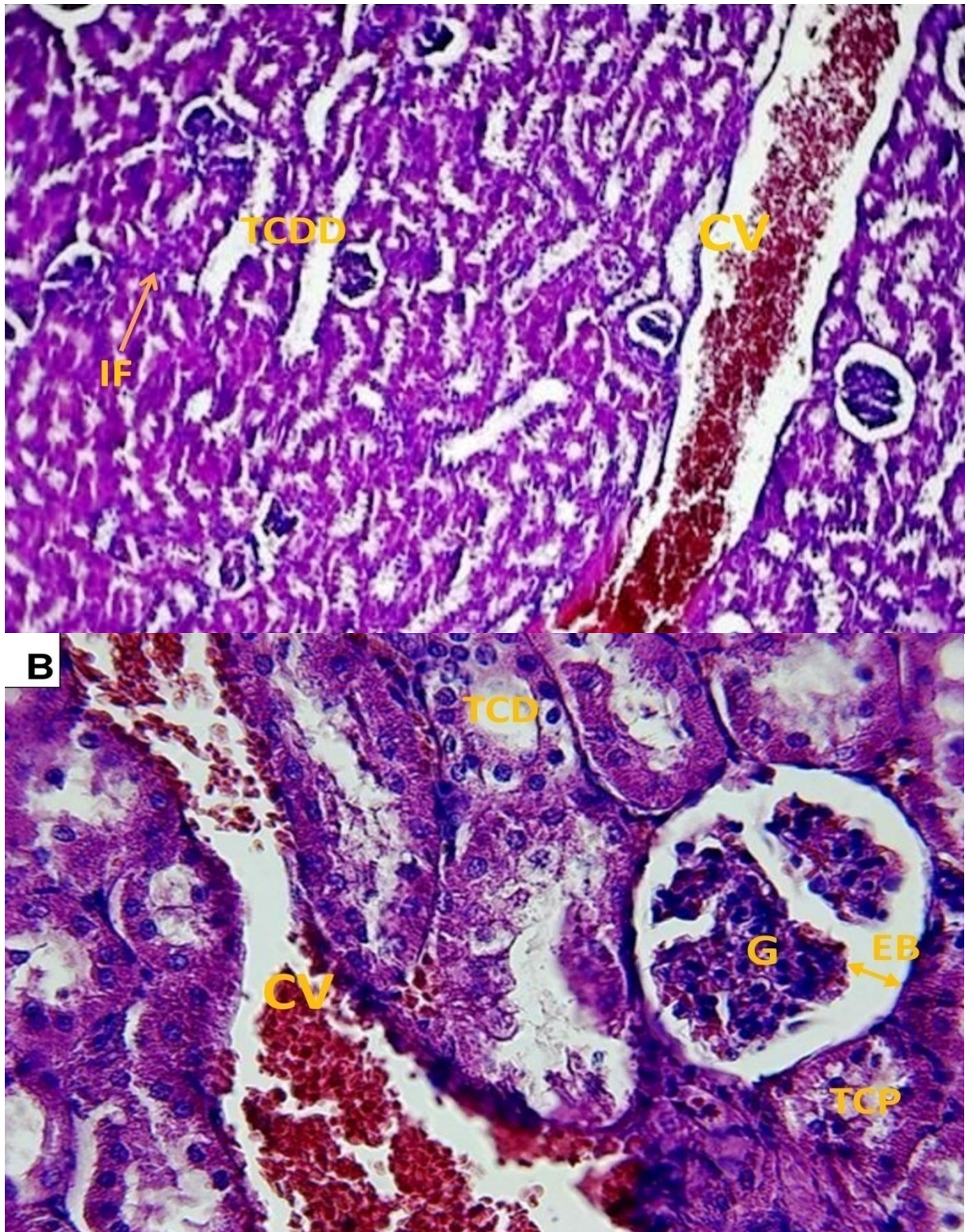


Planche4 : Structure du parenchyme rénal chez les lapins traités par la forte dose de la CYP. Coloration HE ; Grossissements : x100 (A), x400(B). G : Glomérule ; TCP : Tube contourné proximal ; TCD : Tube contourné distal dilaté. CV : congestion vasculaire ; EB : espace de Bowman ; IF : infiltrat des cellules inflammatoires

2. Discussion

Notre étude consiste à évaluer l'effet toxique d'un insecticide de la famille des pyréthrinoides « la cyperméthrine » sur l'évolution pondérale, les variations des paramètres biochimiques de la fonction rénale et l'histopathologie du parenchyme rénal chez le lapin mâle de souche synthétique « *Oryctolagus cuniculus* » suite à une administration journalière pendant 28 jours.

Selon les résultats obtenus, la CYP perturbe la prise de poids des lapins traités par la CYP à forte dose en comparant avec les lapins témoins. Des résultats similaires sont trouvés par **Aldana et al., (2001)** chez le rat mâle intoxiqué par la CYP à raison d'une dose de 300 mg/kg pendant 7 jours. Nos résultats sont comparables à ceux présentés par **Ince et al., (2012)** et **Mamun et al., (2014)** chez le souris traité par la CYP à une dose de 10 mg/kg/jour pendant 28 jours. Cette diminution de poids corporels chez le lapins intoxiqué par la CYP à forte dose pourrait s'expliquer par l'effet toxique de l'insecticide sur le tractus gastro-intestinal, ce qui entraîne une diminution de l'appétit et de l'absorption des nutriments par l'intestin (**Venkateshwarlu et al., 1997 ; Sankar et al., 2012**).

Notre étude montre que la différence entre les poids absolus des reins n'étaient pas statistiquement significatif entre le lot témoin et les lots traités. Ce résultat ne corrobore pas avec ceux de (**Grewal et al., 2010**) qui ont prouvé que La cyperméthrine administrée à des doses orales répétées de 5 et 20 mg/kg/jour pendant 30 jours chez les rats diminue de façon significative le poids absolu des reins. Des résultats contradictoires rapportés par **Inayat et al., (2007)** qui ont montré que La cyperméthrine a été administrée à des doses de 15mg / kg de poids corporel et 30 mg / kg de poids corporel en une seule application dermique quotidienne pendant une période de 6 semaines provoque une augmentation significative du poids absolu des reins dans le groupe traité par la dose la plus élevée de CYP chez les souris.

L'exploration de la fonction rénale a montré une augmentation significative du taux plasmatique de l'urémie et de la créatinine chez les lapins traités par la CYP à forte dose pendant 28 jours par rapport aux autres lots. Aucune différence significative de taux de l'acide urique n'a été observée entre les différents lots traités et lot témoin après 14 jours et 28 jours de traitement.

Ces résultats sont en accord avec **Sakret et al., (2014)** qui montrent que le traitement des rats avec la cyperméthrine pendant 6 semaines a provoqué une élévation significative ($p < 0,05$) de

la créatinine et de l'urée. Des résultats semblables sont rapportés par **Puttanna *et al.*, (2016)**, qui assument la présence d'une augmentation significative des taux plasmatique d'urée et de créatinine chez des rats traités par 25g/kg de poids corporel pendant 28 jours de CYP.

En effet, l'augmentation du taux d'urée sérique est due à une altération tissulaire. L'augmentation de la créatinine sérique est principalement due à une altération de la fonction rénale et l'élévation de l'acide urique sérique peut être due à une formation accrue ou à une diminution de l'excrétion. Dans notre étude, l'élévation du taux d'urée sérique et du taux de créatinine sérique peut indiquer une altération de la fonction rénale. La créatinine et l'urée constituent des marqueurs fiables de la fonction rénale, leur augmentation ou leur diminution reflète un dysfonctionnement rénal (**Tisch *et al.*, 2005**).

Nos résultats biochimiques ont été confirmés par l'étude histologique. L'examen histopathologique des reins de lots traité par la forte dose de la CYP pendant 28 jours montre une altération structurale du parenchyme rénal, une dilatation des tubes contournés proximaux et distaux, une destruction de certains glomérules et des congestions vasculaires. Ces modifications affectent la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire.

Nos résultats histologiques concordent avec ceux trouvés par **Abdo *et al.*, (2012)** ; **Vinoth *et al.*, (2015)** et **Puttanna *et al.*, (2016)** qui ont rapporté que la cyperméthrine a causé des altérations histologiques et dégénératifs sévères sur le parenchyme rénale des rats exposés à la cyperméthrine, à savoir : un rétrécissement de l'espace de Bowman, une dégénérescence tubulaire, une desquamation des cellules tubulaires, une dilatation tubulaire des tubules proximaux et distaux. Une dilatation et congestion des vaisseaux sanguins, ainsi que des infiltrations par des cellules leucocytaires inflammatoires

L'examen histologique de lots traité par la faible dose de la CYP a montré un architecture normale semblable à celle de témoin ; tandis que l'analyse histologique de tissu rénal de lots traité par la moyenne dose de la CYP était comparable à celui du groupe témoin avec cependant quelques lésions à savoir une légère congestion et quelques foyers d'inflammation. D'après nos résultats, on peut constater que plus que la dose de cyperméthrine administrée est élevé, plus que les dommages histopathologiques aux reins sont sévères. Cette observation concorde avec celles rapportées par **Grewal K *et al.*, (2010)** et **Almayang *et al.*, (2021)**. Cela, nous laisse suggérer que la néphrotoxicité de la CYP pourrait être dose et/ou temps dépendants.

Par sa fonction de filtre entre l'espace sanguin et urinaire, le rein et plus précisément le glomérule est exposé de façon continue aux protéines plasmatiques et aux xénobiotiques et leurs métabolites éliminés par l'organisme.

Conclusion

Et

Perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

A travers ce travail réalisé sur les lapins mâles adultes, nous avons recherché l'effet néphrotoxique de la cyperméthrine administré par voie orale à raison de trois doses (faible, moyenne et forte) pendant 28 jours, sur l'évolution pondérale, les variations des paramètres biochimiques de la fonction rénale et l'histopathologie du parenchyme rénal.

D'après les résultats obtenus il s'avère que l'exposition subaiguë à ce xénobiotique entraîne :

- ❖ Une perte de poids corporel chez les lapins traité avec la forte dose de la CYP alors que la faible et la moyenne dose n'a pas provoqué une perte de poids,
- ❖ La différence du poids absolus des reins n'était pas statistiquement significative entre les lots traités et le lot témoin,
- ❖ L'exploration de la fonction rénale a montré une augmentation significative du taux plasmatique de l'urémie et de la créatininémie chez les lapins traités par la CYP à forte dose pendant 28 jours par rapports aux autres lots.
- ❖ Aucune différence significative de taux de l'acide urique n'a été observée entre les différents lots traités et lot témoin après 14 jours et 28 jours de traitement.
- ❖ L'examen histopathologique des reins de lots traité par la faible dose de la CYP pendant 28 jours révèle une organisation structurale classique sans lésions visibles.
- ❖ L'étude de coupes histologiques du parenchyme rénal des lapins mâles traités par la CYP à dose moyenne a montré que le parenchyme rénal était comparable à celui du groupe témoin avec cependant quelques lésions histologiques à savoir une légère congestion et quelques foyers d'inflammation.
- ❖ L'examen histopathologique des reins de lots traité par la forte dose de la CYP pendant 28 jours montre des altérations structurales sévères du parenchyme rénal, à savoir une dilatation des tubes contournés proximaux et distaux, une destruction de certains glomérules et des congestions vasculaires.

A l'issue des résultats obtenus, nous concluons que la forte dose de la CYP peut être néphrotoxique sur le plan biochimique et à l'échelle tissulaire chez le lapin mâle. Cette néphrotoxicité paraît être dose et/ou temps dépendants.

En perspectives il est intéressant :

- ✚ De rechercher la toxicité chronique de la CYP sur le rein et sur d'autres organes (foie, testicules, cœur...ect)
- ✚ D'appliquer le même traitement sur des lapins femelles pour comparer les effets.
- ✚ D'utiliser la microscopie électronique afin de chercher les lésions à l'échelle des organites cellulaires.
- ✚ D'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de ces effets toxiques tels que les marqueurs de l'apoptose.
- ✚ De rechercher l'effet protecteur des antioxydants naturels tels que la vitamine C, la vitamine E, les huiles essentielles des plantes médicinales sur la toxicité induite par la CYP.

Références
bibliographique

Références bibliographiques

A

Abdou, H. M., Hussien, H. M., Yousef, M. I. (2012). Deleterious effects of cypermethrin on rat liver and kidney: Protective role of sesame oil. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 47(4), 306–314.

ACTA EDITIONS (2018). Index Acta Phytosanitaire.

Almayang, D., Saebani, S., Dhanardhono, T., Ambarwati, E., Miranti, I. P. (2021). The Difference Of Histopathological Image Of The Wistar Rat's Kidney Administered With Gradual Dosage Of Pyrethroid. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 10(2), 132-137.

Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, M.J., Bringas, P.. (1991). Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 110-115.

Aydogdu, M., Gokalp, F. D., Güner, U. (2017). Toxic effects of pyrethroids lambda-cyhalothrin and alpha-cypermethrin on pest *Archips rosana* (Lepidoptera: Tortricidae) and its common parasitoid. *Fresenius Environmental Bulletin*, 26(3), 2436-2445.

B

Bangert, M.W.G., Steven, K. (2004). *Biochimie médicale : Physiopathologie et Diagnostic*. Elsevier. 5ème édition, 70-94

Barlow, S. M., Sullivan, F. M. and Lines, J. (2001). Risk assessment of the use of deltamethrin on bed nets for the prevention of malaria, *Food Chem. Toxicol*, 39(5): 407-422.

Barone, R. (1990). *Anatomie comparée des mammifères domestiques—Tome 4 Splanchnologie II*. Paris: Vigot, 951p.

Birulli, W. G., Arai, M. S., Nitschke, M., Porto, A. L. M. (2019). The pyrethroid (±)-lambda-cyhalothrin enantioselective biodegradation by a bacterial consortium. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. doi:10.1016/j.pestbp.2019.02.014.

Bouchard, M., Coté, J., Khemiri, R. (2019). La lambda cyhalothrine comme

insecticide en milieu agricole. Editeur Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.

C

Caquet, Thierry, et al., (2010). "Des bioindicateurs pour évaluer l'impact ou la restauration vis-à-vis des pesticides–Invertébrés." Colloque ONEMA Les méthodes d'évaluation de l'état des eaux: situation et perspectives dans le contexte de la DCE.

Christensen, E.I., Birn, H., Storm, T. (2012). Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *physiologie*. 27, 223-36

Christier, B.A. (2003). anatomy of the urinary système . test book of small animal surgery 3rd edition philadelphia . WB saunders , p1558-1575.

Couteux, A., Salaün, C. (2009). Index phytosanitaire ACTA (2009). 45ème édition. Association de Coordination Technique Agricole. MAME.

D

Dahamna, S., Belguet, A., Bouamra, D. et al., (2011). Évaluation de la toxicité du pesticide cyperméthrine sur la perte de poids des organes et certains paramètres biochimiques et histologiques. *Communications en sciences biologiques agricoles et appliquées*, 76 (4), 915-921.

Debra, E. (2006). Reregistration eligibility decision for cyperméthrin, in: US EPA archive document, 117p

Dorothee, B. (2011). L'impact Des Pesticides Sur La Santé Humaine. Université Henri Poincaré.

Drum, C. (1980). Soil Chemistry of Pesticides. PPG Industries, Inc, USA. Eddleston, M., 2020. Poisoning by pesticides. *Medicine*, 48 (3), 214–217.

Durand, F. (1993). Risques toxiques des insecticides pyréthroides pour les carnivores domestiques . Etude épidémiologique d'après les cas du centre antipoison vétérinaire de Lyon. Thèse de doctorat vétérinaire (Lyon), P139.

E

Eadsforth, C.V., Bragt, P.C., Van, S.N.J. (1988). Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alphacypermethrin. Relevance for biomonitoring. *Xenobiotica* ,18, 603-614.

El-Toukhy, M.A., Girgis, RS. (1993) —In vivo and in vitro studies on the effect of larvin and cypermethrin on adenosine triphosphatase activity of male rats. *Journal of Environmental Science and Health part B*, 28,599-619.

F

Ferragu, C., Tron, I., Bompays S. (2009). pesticides et santé : état des connaissances sur les effets chronique en 2009. ORS Bretagne.2010,120p.

Frank, C.L.U. (1992). Toxicologie, données générales, procédures d'évaluation, organes cibles et évaluation du risque. Paris, 73-202.

G

Gilles, R., & Anctil, M. (2006). *Physiologie animale*. De Boeck Supérieur.

Giri, S. (2003). Induction of sister chromatid exchanges by cypermethrin and carbosulfan in bone marrow cells of mice in vivo. *Mutagenesis*, 18(1), 53–58.

Grayson, B. T., Langner, E., & Wells, D. (1982). Comparison of two gas saturation methods for the determination of the vapour pressure of cypermethrin. *Pesticide Science*, 13(5), 552–556.

Grewal, K. K., Sandhu, G. S., Kaur, R., Brar, R. S., & Sandhu, H. S. (2010). Toxic impacts of cypermethrin on behavior and histology of certain tissues of albino rats. *Toxicology international*, 17(2), 94.

Gueutin, V., Gilbert, D., and Corinne, I.B.(2012)."Physiologie rénale." *Bulletin du cancer* 99.3 ,237-249.

H

Hamadache, M., Benkortbi, O., Hanini, S., Amrane, A., Khaouane, L.SI., Moussa, C. (2016). A quantitative structure activity relationship for acute oral toxicity of pesticides on rats: validation, domain of application and prediction, *J Hazard Mater*, vol. (303), pages (28–40).

He, F. (2000). Neurotoxic effects of insecticides-current and future research: a review. *Neurotoxicology*, 21(5), 829-835.

Houcine, B. (2015). Dégradation par voie électrochimique de nitro-benzaldéhyde et cyperméthrine et étude cinétique d'oxydation atmosphérique du bupirimate et nitrobenzaldéhyde, thèse de doctorat, Reims France, 182 pages.

Housset, P., Dickmann, R. (2009). A Promise Fulfilled – Pyrethroid Development And The

I

Inayat, Q., Ilahi, M., et Khan, J. (2007). Une étude morphométrique et histologique du rein de souris après application cutanée de cyperméthrine. *JPMA. Le Journal de l'Association médicale du Pakistan*, 57 (12), 587.

Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., Turkmen, R., Sever, E. (2012). Thymoquinone attenuates cypermethrin induced oxidative stress in Swiss albino mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104(3), 229–235.

J

Jiménez-Jiménez, S., Casado, N., García, M. Á., Marina, M. L. (2019). Enantiomeric analysis of pyrethroids and organophosphorus insecticides. *Journal of Chromatography A*.

K

Kadala, Pyabalo Aklesso. (2011). Action des pyréthrinoïdes sur le canal sodique activé par le potentiel des neurones du système olfactif de l'abeille domestique *Apis mellifera*. Diss. Université d'Avignon,

Kamrin, M.A. (2000). Pesticide profiles toxicity. Environment impact and fate. CRC, Boca Raton

Khan, M.Z., Fatima, F. (2002). Comparison of Induced Effect of Pyrethroid (Cypermethrin) with Organophosphate (Malathion) on GOT and GPT in Liver, Kidney and Brain of Calotes versicolor Daudin (Agamidae: Reptilia). *OnLine Journal of Biological Sciences*, 2,408-410.

Khan, Muhammad, Hafiz Zahid Mahmood, and Christos A. Damalas. (2006) "Pesticide use and risk perceptions among farmers in the cotton belt of Punjab, Pakistan." *Crop Protection* 67: 184-190.

Khemiri, R., Côté, J., Fetoui, H., Bouchard, M. (2017). Documenting the kinetic time course of lambda-cyhalothrin metabolites in orally exposed volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Toxicology Letters*, 276, 115–121.

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.

L

Aldana, L., Tsutsumi, V., Craigmill, A., Silveira, E.G. (2001). De Mejia, Tocopherol modulates liver toxicity of the pyrethroid cypermethrin, *Toxicol. Lett*, 125 ,107–116.

Leng, G., Gries, W., Selim, S. (2006). Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicology. Letter*, 162, 195- 201.

M

Mamun, M. A. A., Illa, I. J., Haque, K. M. F., Ferdousi, Z. (2014). Histological study of the effects of cypermethrin on liver and kidney tissues of mice model. *IOSRJPBS*, 9(5), 121-128.

Marchall, W.J. Bangert, S.K. (2004). Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic. 5éme édition Française Elsevier. France, 59-87.

Multigner, L. (2005). Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, risques et santé*. Mai-juin , 4 ,187-97.

N

Nezar, N. (2007).Caracteristiques morphologiques du lapin local. Mémoire de magistere.Université de Batna.

P

Puttanna, G.S., Nayak, S., Ravi, M. et Ravishankar, B. (2016). Activité néphroprotectrice des graines d'Amomum subulatum contre la néphrotoxicité induite par la cyperméthrine chez le rat. *The Journal of Phytopharmacology* , 5 (4), 145-149.

R

Ramadan, A.A., Bakry, N., Marei, A., Eldefrawi, A., Eldafrawi, M. (1988). Action of pyrethroids on GABAA receptor function. Pesticide. Biochemistry. Physiology, Vol.32 ,97-105.

S

Sabarwal, A., Kumar, K., Singh, R. P. (2018). Hazardous Effects of Chemical Pesticides on Human Health- Cancer and Other Associated Disorders. Environmental Toxicology and Pharmacology.

Saito, A., Sato, H., Iino, N. (2010). molecular mechanisms of reseptor-mediated endocytosisin the renal proximal tubular epithelium Biomed biotechnology,403272,p7.

Sakr, S. A., & Albarakai, A. Y. (2014). Effect of cinnamon on cypermethrin-induced nephrotoxicity in albino rats. *Int. J. Adv. Res*, 2(7), 578-586.

Sandhu, H. S., and Brar, R. S. (2000). Textbook of Veterinary Toxicology. 1st Ed., Kalyani Publ., New Dehli, India, pp, 225-235.

Sankar, P., Telang, A. G., Manimaran, A. (2012). Protective effect of curcumin on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(5), 487–493.

T

Tisch, M., Faulde, M.K., Maier, H. (2005). Genotoxic effects of pentachlorophenol, lindane, transfluthrin, cyfluthrin, and natural pyrethrum on human mucosal cells of the inferior and middle nasal conchae. *Am J Rhinol*,19,141–51.

Toutaine, P. L. (2007). les déurétiques, Ecole nationale vétérinaire, Toulouse -france .

V

Vardavas, A. I., Stivaktakis, P. D., Tzatzarakis, M. N., Fragkiadaki, P., Vasilaki, F., Tzardi, M et al., (2016). Long-term exposure to cypermethrin and piperonyl butoxide cause liver and kidney inflammation and induce genotoxicity in New Zealand white male rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 94, 250–259.

Venkateshwarlu, P., Sharma, B.J.R., Kalakumar, B., Reddy, K.S., Ravikumar, P. (1997).Comparative evaluation of toxicity of carbaryl, cypermethrin and malathion of testis in mice. *Indian J Toxicol* ,4,33–7.

Vinoth, K., Mani, V. M., Gokulakrishnan, A., Ali, A. L. (2015). Attenuation of Cypermethrin Induced Nephrotoxicity by (-) Epigallocatechin Gallate (EGCG) in Male Wistar Rats. *SCIENCE AND HUMANITIES*, 665.

W

Wheater, Paul Richard, Barbara Young, and John W. Heath, (2001). *Histologie fonctionnelle*. De Boeck Supérieur

Y

Yadav, I.C., Devi, N.L., Syed, J.H., Cheng, Z., Li, J., Zhang, G., et al., (2015). Current status of persistent organic pesticides residues in air, water, and soil, and their possible effect on neighboring countries: A comprehensive review of India. *Science of the Total Environment*, 511, 123–137.

Yadav, I.S., Devi, N.L. (2017). Pesticides Classification and its Impact on Human and Environment. In book: *Environment Science and Engineering*, Vol. 6: Toxicology Chapter: 7 Publisher: Studium Press LLC, USA.

Z

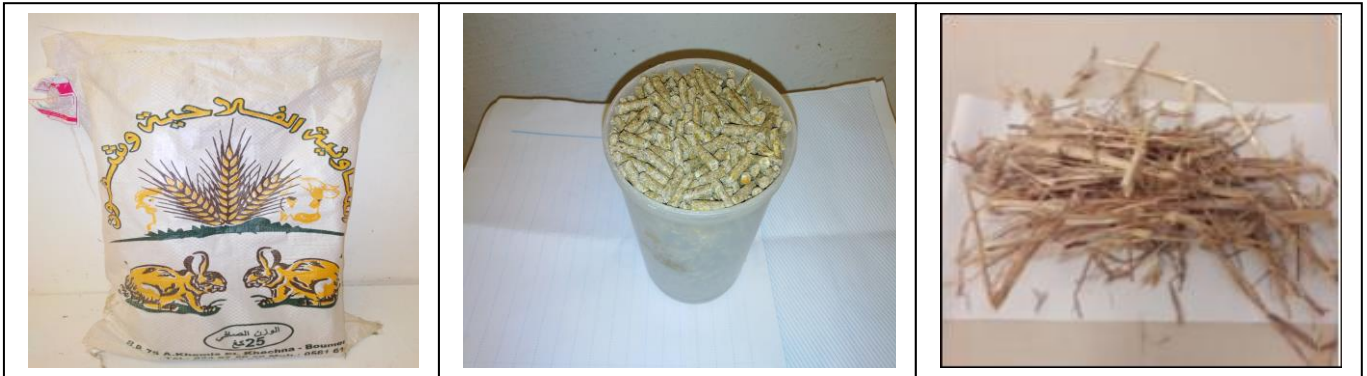
Références bibliographiques

Zhang, Zhu-Xu, et al., (2010). "Osteopontin expressed in tubular epithelial cells regulates NK cell-mediated kidney ischemia reperfusion injury." *The Journal of Immunology* 185.2): 967-973.

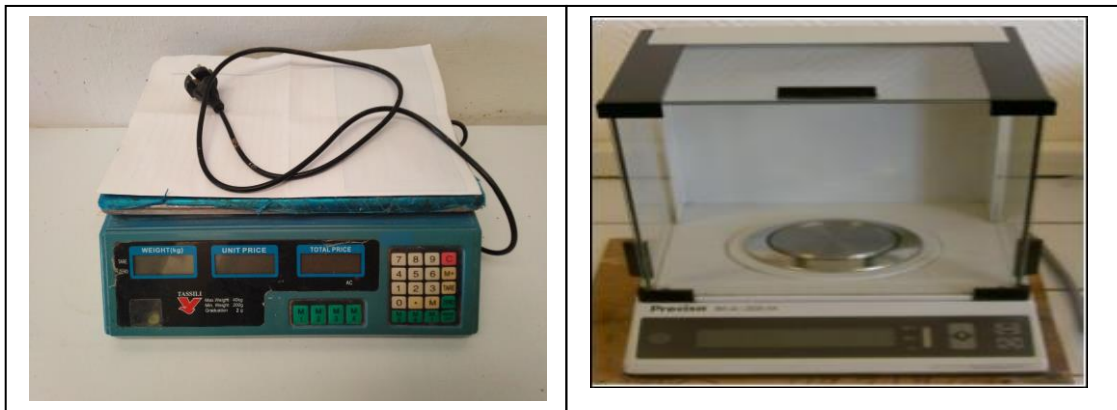
Annexes

Annexes

Aliments du lapin (granulées et pailles).



Matériel non biologique utilisé dans ce travail :



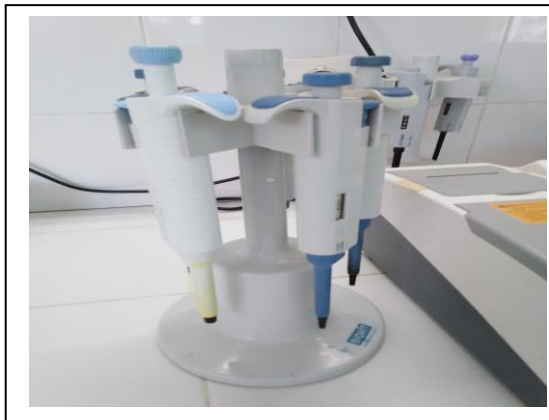
Balance

balance de précision



Seringue pour le gavage

emboua



Micropipette



Centrifugeuse



Spectrophotomètre



microscope photonique



Tubes héparines



pilulier



Trousse de dissection



Cassette en plastique