

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE
MINISTERE 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 et Physiologie Cellulaire

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE
OPTION : Génie biologique

Thème

*Caractéristiques biochimiques et histologiques du cœur en
fonction de la co-administration de la vitamine C chez le lapin
mâle traités par l'Avimec®*

Présenté par :

M^{elle} AOUIMEUR Amina

M^{elle} M'ZIANE Khadidja

Devant le jury composé de :

Mr BOUKHATEM M.N	M.C.A	UB1	président
Mme ABDULHUSSEIN A.S	M.C.A	UB1	Examinatrice
Mme KHALDOUN H.	M.C.B	UB1	Promotrice
Mme MAMRI S.	professeure	C.H.U	Co-promotrice

Promotion 2016 -2017



Remerciement

On remercie Dieu, le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage d'achever ce mémoire de fin d'étude.

Nous exprimons notre profond remerciement et gratitude à notre promotrice Mme Khaldoun H, Maître de conférences au département de BPO de l'université de Blida 1, pour bien vouloir de diriger ce travail, et pour leur conseil et leur remarque constructive .nous la remerciant particulièrement pour sa disponibilité, sec encouragement. Que dieu la protège.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent à Mr Boukhatem.M.H Maître-assistant de l'université de Blida 1 d'avoir accepté et bien vouloir juger notre travail.

Nous tenons à remercier Mme Abdulhussein A. S pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.

Nous tenons à remercier également notre co-promotrice Mme Maamri professeure au laboratoire d'anatomopathologie de Mustapha-Bacha d'Alger, pour tous le temps qu'elle a consacré pour la lecture de nos lames.

Un grand merci à Mr Sali pour son aide durant l'expérimentation.

Nous remercions également le laboratoire d'anatomopathologie de Mustapha-Bacha d'Alger, le laboratoire d'analyse biochimique de l'hôpital Mustapha ben bolide, Laboratoire de recherche de physiologie animale de l'ENAS kouba.

Dédicace



Je dédie ce modeste travail

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude ; je t'aime maman.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Quisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Une spéciale dédicace pour mes chères sœurs :

Hassina et son marie Mouhamed et mes chers Amina, Fousef et Safia

Souad et son marie Radwan et ces enfants : Aya,, Achwak, Adam et la petite Manal que dieu les protègent

Abla et son marie Kadirou et le petit Louay que dieu le protège

A mes chers frères : Bilal, Hamza, Kamal et mon ange Anfal

Mon adorable amie, ma sœur Hadjer et sa famille, je vous souhaite tout le bien, le bonheur, et beaucoup de succès dans ta vie personnelle et professionnelle.

Mes sincères copines : mon binôme Khadija, Selma, Abir, Phahinez,

Et à toute ma famille et à tous ceux que j'aime.

Amina

Dédicace



Grâce à mon Dieu, j'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à :

*A mes chères parents Fatima Zahra et boualem aucune dédicace ne saurait exprimer
mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez
Consenti pour mon instruction et mon bien être*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez
Depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

A mes chères sœurs : Fatima, wasfaa

Ames chers frères : mohamed , amine , sidahmed , djamal

A mon binôme et mon amie : Amina, Houda

A mes Amies : Anfal , Sara , chahinez

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, dans la
Contribution à la réalisation de ce mémoire*

Zhadija

LIST DES ABREVIATIONS

AA : Acide Ascorbique.

ALAT : Alanine Amino- Transferase.

ASAT : Aspartate Amino- Transferase.

AV : Avimec®

DHA : Acide Déhydroascorbique

GABA : Acide Gamma- Aminobutyrique

GOD: Glucose Oxydase.

HDL: High Density Lipoprotein

HTA : Hypertension Artérielle.

IVM : Ivermectine

LDH : Lactate Déshydrogénase

LM : Lactones Macrocycliques

MDH : Malate déshydrogénase

γ-GT : Gamma-Glutamyltransférase

PAS : Acide Periodique de Schiff

PC: Poids Corporel

P-gp : P- Glycoprotéine

POD : Peroxydase

SCV : Système Cardiovasculaire.

TGP : Pyruvate de Glutamate Transaminase

THF : Stétrahydrofoliques

Vit C : Vitamine C

VS : Vaisseau Sanguin.

4-AP : 4- Aminophénazone

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Structure de la paroi vasculaire	3
2	Anatomie du cœur et des vaisseaux associés	4
3	Structure histologique de paroi cardiaque	5
4	Les trois étapes de la circulation sanguine : a) Diastole (repos); b) Systole; c) Systole ventriculaire	7
5	Étapes successives de dépolarisation/repolarisation du cœur	8
6	Coupe histologique transversale au niveau du myocarde.	9
7	Système canaliculaire et diade	10
8	Cardiomyocyte et système contractile.	10
9	Principales lactones macrocyclique.	12
10	Structure comparée des avermectines.	14
11	Mode d'action des avermectines sur les canaux chlorures glutamate-dépendants des invertébrés.	15
12	Structure générale de l'ivermectines (B1a et B1b).	16
13	Pharmacocénitique des avermectines.	17
14	Structure De La P-Gp.	20
15	Structure chimique de l'acide ascorbique.	22
16	Voie de biosynthèse de l'ascorbate chez les animaux.	23
17	Schéma récapitulatif du métabolisme de la vitamine C.	25
18	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	30
19	Vitamine C en poudre utilisé pour le traitement	31
20	Salle d'engraissement avec des cages dans lesquelles sont répartis les différents lots	32
21	Marquage des lapins au niveau de l'oreille	32
22	dissection et prélèvement du cœur	34

23	Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traité pendant la période d'expérimentation.	44
24	Effet du traitement sur le poids absolu du cœur.	45
25	Effet du traitement sur le poids relatif du cœur	46
26	Effet du traitement par l'ivermectine (AVIMEC®) et la vitamine C sur la glycémie chez les lapins males en comparaison aux témoins (prélèvement après 21 jours.	47
27	Variation de l'aspartate amino-tranférase (ASAT) chez les lapins (témoin, Av, Vit C et Av + Vit C) durant le traitement.	48
28	Variation de l'alanine amino-tranférase (ALAT) chez les lapins (témoin, Av, Vit C et Av + Vit C) durant le traitement.	49
29	Variation de la γ -Glutamy Transférase (γ - GT) chez les lapins males en comparaison aux témoins (témoin, Av, Vit C et Av + Vit C) en fonction de la la période de traitement.	50

Liste des tableaux

tableau	Titre	page
I	Répartition des lots.	31
II	Tableau des valeurs de l'évolution pondérale pendant l'expérimentation (3 semaines) chez le lapin.	44
III	Effet du traitement sur le poids absolu et relatif du cœur (\pm SD) chez le lapin mâle.	45
IV	Taux du glucose plasmatique (\pm SD) chez les lapins durant la période de traitement.	47
V	Taux de l'aspartate amino-tranférase (ASAT) sérique (\pm SD) chez les lapins durant la période du traitement	48
VI	Taux de l'Alanine amino-tranférase (ALAT) sérique (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement	49
VII	Taux plasmatique de la γ -Glutamy Transférase (γ -GT) (\pm SD) chez les lapins pendant le traitement	50

Liste des planches

Planche	Titre	Page
1	Structure histologique du parenchyme cardiaque chez le lapin témoin.	52
2	Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité par la vitamine C	53
3	Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité avec L'IVM.	54
4	Structure histologique du parenchyme cardiaque chez le lapin traité par l'Avimec et co-administré avec la vitamine C.	55
5	Structure histologique du la paroi cardiaque chez le lapin témoin.	56
6	Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité par la vit C.	57
7	Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité par Av.	58
8	Structure histologique du parenchyme cardiaque chez le lapin traité par L'Av et co-administré avec la vitamine C.	59

GLOSSAIRE

Ataxie : l'ataxie est l'incoordination des mouvements due à une atteinte du système nerveux central sans atteinte de la force musculaire.

Biodisponibilité : quantité de principes actifs qui va passer dans la circulation sanguines et vitesse à laquelle le passage se fait.

Fibrose : correspond à la transformation d'un tissu de notre corps en tissus fibreux ayant les caractéristiques d'un tissu de soutien (tissus conjonctif). Elle est souvent rencontrée dans les tissus subissant une inflammation chronique .

Hyperesthésie : L'hyperesthésie se traduit par une perception hors norme d'un stimulus en particulier ou de différents stimuli qui, normalement, ne causent aucune douleur. Il s'agit d'une intensité anormale de la sensibilité des sens.

Macula : est une jonction qui se trouve sur la surface de la cellule. Elle est soit circulaire soit ovulaire.

Mydriase : correspond à l'augmentation du diamètre de la pupille par contraction du muscle dilatateur de l'iris, dont les fibres sont radiales. C'est l'effet contraire du myosis.

Onchocercose : est une maladie provoquée par un parasite nommée onchocerca volvulus et transmise par une simulie (petite mouche noir), son nom scientifique est simulium damnosum.

Scorbut : est une maladie due à une déficience en vitamine C qui se traduit chez l'être humain, dans sa forme grave, par le déchaussement et la purulence des gencives, des hémorragies, puis la mort.

Xénobiotique : est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme. Deux cas typiques de xénobiotiques sont les pesticides, et les médicaments en particulier les antibiotiques.

Résumé

La présente d'étude portée sur l'effet protecteur de la vitamine chez le lapin mâle provient de l'accroissement des lapins mâles de souche (INRA TOULOUSE 26-66) avec des lapins femelles de race locale traité par un médicament vétérinaire l'Avimec® dont la matière active est l'ivermectine pendant 21 jours.

Afin d'évaluer l'effet du traitement sur les marqueurs biochimiques de la fonction hépatique et l'histologie du cœur nous avons répartis les lapins en quatre lots (contrôle (C), traité par l'Avimec® « 10 mg/kg/pc », supplémenté par la Vit C « 200 mg/kg/pc » et le dernier groupe traité par AV + vit C)

No résultats révèlent des troubles et de signes de toxicité chez les animaux traités par l'AV avec une baisse de poids corporel (2.83 ± 0.05) et du poids absolu (6.95 ± 0.32 g) et relatif (0.24 ± 0.02 g) du cœur, une perturbation des paramètres biochimiques hépatiques à savoir : Glycémie, ASAT, ALAT, γ -GT respectivement (1.00 ± 0.27 , 16.00 ± 8.62 , 13.16 ± 7.40 , 13.16). Témoignant une atteinte des fonctions hépatiques, cependant la vitamine C a permet améliorer ces paramètres.

L'examen microscopique montre une altération importante du parenchyme cardiaque chez le lot traité par l'IVM comparativement aux témoins à savoir : hémorragie et extravasation sanguine, phase aigüe inflammation, Phénomène vasculo oxydative au premier plan, Œdèmes, Fibrines. Ces lésions sont moins importantes et la structure de la paroi cardiaque moins désorganisé chez le lot traité par l'ivermectine et supplémenté par la Vit C.

On conclusion, notre présente étude révèle que le traitement par une forte dose d'ivermectine affecte le bilan hépatique et le parenchyme cardiaque. Alors que la co'administratio da la Vit C permet de réduire ces atteintes.

Mot clés : Avimec® (ivermectine), Vitamine C, Bilan hépatique, Cœur, Histologie, Lapin mâle.

Abstract

The present study done on the protecting effect of the vitamin at the male of the rabbit comes from the section of the males rabbits of (INRA TOULOUSE 26-66) with the females rabbits of the local origin treated by a veterinary drug I' AVIMEC® in which the active substance is ivermectin during 21 days .

In order to evaluate the effect of the treatment on the biochemical markers of the hepatic function and the histology of the heart, we have distributed the rabbits into four groups or categories (control C, treated with I' AVIMEC® « 10 mg/ kg /pc » supplied by the vitamin C «200 mg /kg /pc » and the last category treated by AV + vit C).

Our results reveal troubles and signs of toxicity at the animals treated by I' AV with a corporal how weigh at (2.83 ± 0.05) and the absolute weight (6.95 ± 0.32 g) and the relative (0.24 ± 0.02 g) of the heart , a perturbation or a disturbance on the biochemical parameters Glycémie (1.00 ± 0.27), ASAT(16.00 ± 8.62) , ALAT (13.16 ± 7.40) , γ -GT (13.16 ± 4.33). Witnessing an hepatic achievement function, so the vitamin C has their allowed the amelioration and improvement of these parameters

The microscopic exams show an important alteration of the cardiac parenchyma at the category Treated by I'IVM comparatively at the witnesses to know: hemorage and extravasation of the blood and the acute phase inflammation, vasculo ascydativ phenomenon at first plan, oedemed , fibrines , these lesions are less important and the structure of the heart cardiac wall less disorganized at the category treated by the ivermectine and supplied by vitC.

At the conclusion, our present study shows and reveals that the treatment by a big or strong dose of the ivermectine effects the hepatic balance sheet and the cardiac parenchyma, while the co administration of Vit C allows the reduction of the effect.

Keywords : Avimec® (ivermectine) , Vitamin C , Hepatic check , Heart , histology , male rabbit .

ملخص

تهدف الدراسة الحالية لإظهار الدور الوقائي في بيتاين C عند تكرار الإصابة بالتهتك عن تزواج أرباب كور مساللة (لرا
تولوس 62-22) مع أرباب إناث مساللة محليّة من علاج قبدواعي طريأفي هي كسبين مالم يحصر الانشط هي طر الختين لمدة 62
ي وما.

من أجل تقييم تأثير الالج على اللمعير البيولوجي م اوية لوظيفة القلب وأساليب قس في الأرباب لى أوب عواج (شاهد،
معالجة بالاندر الخين 21 ملغم /ك غ / وزن الجسم، من علاج ال في هي كسبين مالم في بيتاين C ، من علاج قبل في بيتاين C 611 ملغم /ك غ /
وزن الجسم م.

كشفت النتائج التحليلية عن اضطرابات وعالقات التسامح في الحيوانات المعملية قبل الاندر الخين من علاج فاض وزن
لجسم ووزن القلب المطلق والبنبي، واضطرابات في اللمعير البيولوجي م اوية لوظيفة القلب وهي γ -GT, ALAT, ASAT, Gly
دليل في بيتاين C وضطراب القلب. ومع ذلك، في بيتاين C ليس محبتي م هذه اللمات.

أظهرت النتائج حصول مري اخ الال في وفي نسي الخ لقلب في ال مجموع ال من علاج ال في الخين مقارنة مع الشواهد في فستوس رب
لدم، من الخ الال هاب ال حد، ظاهراً في نسبة الاوعية الدموية في ال قدمة، وذمة، وفي بيتاين C. هذه الاصابات هي أقل أهمية
وجد ال قلب ال لتضرر عند الارباب معالجة بالاندر الخين مع في بيتاين C.
في الختام متين دراسية أن ال علاج بجرعة عالية م في طر الخين في شوي لى الخ الكبد في نسي الخ لقلب في م حين أن ضربة
في بيتاين C يقلل من حدة الاضرار.

لللمات البحثية هي ك، معير بيولوجي م اوية نسي خ لقلب، تكرار الارباب في بيتاين C .

Sommaire

INTRODUCTION	01
 CHAPITRE I : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	
I. Système cardiovasculaire.....	02
I.1. Vaisseaux sanguins.....	02
I.1.1. Structure histologique.....	02
I.2. Coeur.....	03
I.2.1. Morphologie et Anatomie.....	03
I.2.2. Histologie de la paroi du coeur.....	04
I.2.3. Cavités cardiaques.....	05
I.2.4. Rôle des cavités cardiaques	06
I.2.4.1. Atrium droite.....	06
I.2.4.2. Atrium gauche.....	06
I.2.4.3. Ventricule droite.....	06
I.2.4.5. Ventricule gauche.....	06
I.2.5. Physiologie cardiaque.....	06
I.2.5.1. Gros vaisseaux et circulation sanguine.....	06
I.2.5.2. Rythmicité cardiaque.....	07
I.2.5.3. Potentiel peacemaker.....	08
I.2.6. La cellule musculaire cardiaque.....	09
I.2.7. Contraction musculaire.....	09
I.2.8. Pathologie cardiovasculaire.....	11
II. Généralités sur l'ivermectine (AVIMEC®).....	12
II.1. Lactone Macrocycliques.....	12
II.2. Avermectines.....	13
II.2.1. Structure chimique.....	13
II.2.2. Mode d'action	14
II.2.2.1. Action sur la transmission nerveuse	14
II.2.2.2. Action sur le cycle du parasite.....	15
II.3. Ivermectine.....	16
II.3.1. Structure chimique.....	16
II.3.2. La pharmacocinétique.....	17
II.3.2.1. Absorption.....	18
II.3.2.2. Distribution.....	18
II.3.2.3. Métabolisme.....	18
II.3.2.4. Elimination.....	18
II.3.3. Utilisation.....	19
II.3.4. Surdosage et Toxicité.....	19
III. Généralités sur les Vitamines.....	21
III.1. Vitamine C (acide ascorbique).....	21
III.1.1. Structure.....	21
III.1.2. Biosynthèse chez les animaux.....	22
III.1.3. Source.....	23
III.1.4. Propriétés Physico-chimiques.....	24
III.1.5. Métabolisme.....	24

III.1.6. Rôle physiologique.....	25
III.1.6.1. Fonction anti-oxydant.....	25
III.1.6.2. Fonction hydroxylation.....	26
III.1.6.2.a. Métabolisme du Collagène.....	26
III.1.6.2.b. Métabolisme de la carnitine.....	26
III.1.6.3. Fonction Oxydo-Réduction.....	26
III.1.6.4. Réponse immunitaire.....	27
III.1.6.5. Métabolisme du Cholestérol.....	27
III.1.7. Carence.....	27
III.1.8. Toxicité.....	27

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

I. Matériel.....	29
I.1. Matériel Biologique.....	29
I.2. Matériel non Biologique.....	30
II. Méthodes.....	31
II.1. Protocole expérimental.....	31
II.1.1. Répartition des lots.....	31
II.1.2. Identification et marquage des animaux.....	32
II.1.3. Pesée des lapins.....	33
II.1.4. Préparation des produits administrées.....	33
II.1.5. Traitement des lapins.....	33
II.2. Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons.....	33
II.2.1. Prélèvement sanguin.....	33
II.2.2. Prélèvement du coeur.....	33
II.3. Dosage des marqueurs biochimiques.....	34
II.3.1. Dosage du Glucose sanguin.....	34
II.3.2. Dosage de l'aspartate aminotransférase.....	35
II.3.3. Dosage de l'alanine aminotransférase.....	36
II.3.4. Dosage de Gamma glutamyl transférase.....	37
II.4. Techniques histologiques.....	39
II.4.1. Fixation.....	39
II.4.2. Déshydratation.....	39
II.4.3. Imprégnation.....	39
II.4.4. Inclusion ou Fonction des blocks.....	39
II.4.5. Confection des coupes.....	40
II.4.6. Coloration.....	40
II.4.6.A. Coloration topographique.....	40
II.4.7. Montage et observation.....	41
II.5 Etude statistique.....	41

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

I. RESULTATS	43
.1. Etude du poids corporel des lapins et du poids absolu et relatif du coeur.....	43
I.1.1. Etude du poids corporel des lapins.....	43
I.1.2. Effet du traitement sur le poids du coeur.....	45
I.2. Effet de médicament antiparasitaire (AVIMAC®) et la vitamine C sur les Paramètres Biochimiques (bilan hépatique).....	46
I.2.1. Glycémie.....	47
I.2.2. Aspartate Amino - Transférase (ASAT)	48
I.2.3. Alanine Amino - Transférase (ALAT).....	49
I.2.4 γ -Glutamy Transférase (γ -GT).....	50
I.3 Histologie du coeur.....	51
I.3.1. Histologie	51
I.3.2. Colorations topographique.....	51
I.3.2.1. Coloration par l'hématoxyline éosine.....	52
I.3.2.2. Coloration au trichrome de masson.....	56
I.3.3. Interprétation des planches.....	60
II. DISCUSSION	61

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**ANNEXES**

Introduction

INTRODUCTION

La production animale est indissociable de la santé humaine. C'est pourquoi le médicament vétérinaire doit garantir une parfaite innocuité pour le consommateur des denrées alimentaires issues des animaux traités. En usage vétérinaire, les lactones macrocycliques constituent la classe thérapeutique la plus utilisée chez les animaux de rente dans la lutte antiparasitaire (**Kiki-Mvouaka, 2009**).

L'ivermectine est une avermectine appartenant aux lactones macrocycliques, c'est un médicament antiparasitaire utilisé pour traiter des parasitoses, comme la gale (**Bassissi et al., 2004 ; Bitar et al., 2012**). Plusieurs études ont montré l'effet néphrotoxique hépatotoxique ainsi qu'une accumulation de ces molécules dans le plasma et les organes causant ainsi un stress oxydatif à l'origine des lésions tissulaires histopathologiques (**Hernando et al., 2007 ; Bitar et al., 2012 ; khaldoun et al., 2015**).

Cependant, plusieurs molécules ayant un pouvoir antioxydant peuvent être utilisées comme antioxydant réduisant ainsi les lésions et les atteintes tissulaires et parmi ces molécules figure les vitamines. La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant hydrosoluble c'est le plus puissant agent réducteur physiologique car il inhibe la formation des nitrosamines, et augmente l'absorption du fer et renforce les effets immunitaires et anti-infectieux (**Combs ; 2008**).

Dans cette étude nous nous intéresserons d'une part à l'étude de l'effet toxique d'une formulation de l'ivermectine l'AVIMEC[®] sur les paramètres biochimiques de la fonction hépatique et l'histopathologie du cœur chez le lapin mâle et d'autre part rechercher l'effet protecteur possible d'une supplémentation de la vitamine C.

Pour cela nous nous proposons tout d'abord un premier chapitre qui s'intéresse à une étude bibliographique recueillant des généralités sur le système cardiovasculaire, plus précisément, le cœur son anatomie, sa physiologie et ses fonctions, l'acide ascorbique et les médicaments vétérinaires et l'ivermectine. Un deuxième chapitre décrit le Protocole expérimental, l'étude pharmacotoxicologique comportant l'administration du produit, co-administration de la vitamine C, sacrifice des animaux et les prélèvements sanguin et des organes....etc.

Enfin, dans un troisième chapitre, une présentation des résultats et une discussion générale de l'ensemble des résultats de l'étude pharmaco-toxicologique, suivis d'une conclusion sont donnés.

Références :

- Hernando, M.D., Suarez-Barcena, J.M., Bueno, M.J.M., Garcia-Reyes, J.F., Fernandez-Alba A.R. (2007). Fast separation liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the confirmation and quantitative analysis of avermectin residues in food) *J of Chromatogr A*, 1155, 62–73.
- Bitar D, Thiolet J, Haeghebaert S, et al. (2012). La gale en France entre 1999 et 2010: augmentation de l'incidence et implications en santé publique. *Ann Dermatol Venereol.*;139:428-434.

***Données
bibliographiques***

I- Système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire (SCV) est composé d'une double pompe (le cœur), d'un liquide circulant (le sang) et de deux circuits de transport : la circulation systémique qui permet la distribution des nutriments et de l'oxygène (O₂) vers les différents organes, excepté les poumons, et la circulation pulmonaire qui permet au sang d'être réoxygéné au contact des alvéoles pulmonaires et débarrassé du dioxyde de carbone (CO₂). Ces circulations sont composées de deux réseaux : le réseau artériel qui transporte le sang du cœur vers les tissus et le réseau veineux qui transporte le sang des tissus vers le cœur (**Dauzat, 2002**).

Le système cardiovasculaire assure :

- l'approvisionnement des cellules en oxygène et nutriments.
- l'évacuation du CO₂ et autres déchets métaboliques.
- la transmission d'information en véhiculant les hormones.
- la régulation de la température corporelle ;
- la défense de l'organisme en assurant le transport des anticorps et des cellules immunitaires comme les lymphocytes (**Gerreschi, 2013**).

1. Vaisseaux sanguins

1.1 Structure histologique

La paroi de tous les vaisseaux est de couleur jaune. Dans les artères et les veines, elle est constituée des mêmes éléments, mais leur importance relative varie selon le type de vaisseau, ce qui leur confère des propriétés caractéristiques spécifiques. La paroi des capillaires est beaucoup plus simple (**Lacour et Belon, 2016**).

Les parois des vaisseaux sanguins les plus importantes sont formées de trois épaisseurs (**Figure 1**) :

_ ***l'intima***, composée d'une couche de cellules endothéliales plates qui recouvrent une fine couche de cellules endothéliales de l'intima sont en contact direct avec le sang.

_ ***La media***, délimitée de chaque côté par une couche de tissu élastique (la limitante élastique interne et la limitante élastique externe) et composée d'une couche circulaire de muscle lisse contenant de l'élastine et du collagène. Le muscle lisse de la media est

innervé par fibres nerveuses sympathique. La media fournit la force mécanique nécessaire aux vaisseaux sanguins.

_ *L'adventice*, qui est une couche de tissu conjonctif permettant de fixer les vaisseaux sanguins en place (Pocock et Richards, 2004).

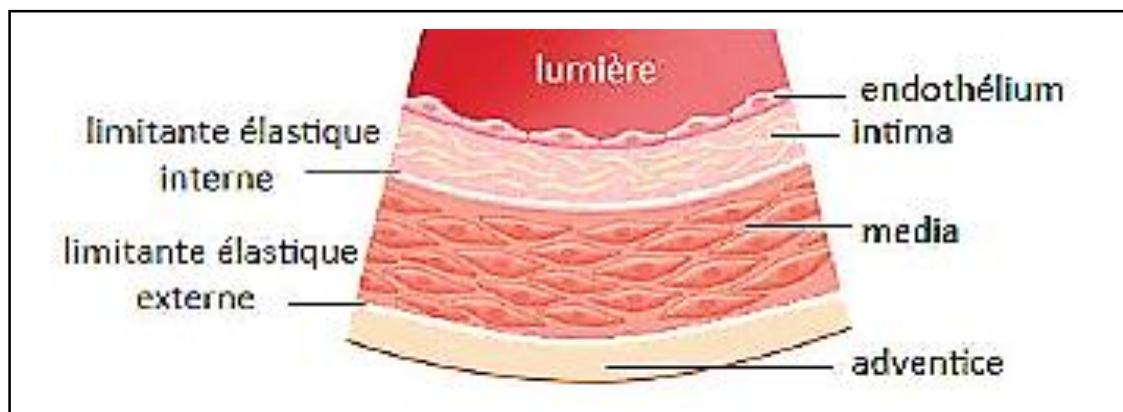


Figure 1 : Structure de la paroi vasculaire (Gerreschi, 2013).

2. Cœur

2.1 Morphologie et anatomie

Le cœur est un organe contractile assurant la circulation sanguine ; Il repose sur le diaphragme, près du centre de la cage thoracique dans le médiastin, compris entre les deux poumons, le deux tiers environ de sa masse se trouve à gauche du plan médian du corps. C'est un muscle strié creux, mesurant 12 cm sur 9 cm à son point le plus large et pesant entre 250 et 300 g ; séparé en deux moitiés indépendantes (droite et gauche). Sa partie droite contient du sang pauvre en oxygène et assure la circulation pulmonaire ; sa partie gauche renferme du sang riche en oxygène et le propulse dans tous les tissus. Chacune des moitiés comporte une oreillette et un ventricule qui communiquent par des valves d'admission qui, à l'état normal, laissent passer le sang uniquement de l'oreillette vers le ventricule. Il existe aussi des valves d'échappement qui assurent la communication entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire (valve pulmonaire), ainsi qu'entre le ventricule gauche et l'artère aorte (valve aortique). Ces deux valves se trouvent à l'entrée de l'aorte et de l'artère pulmonaire respectivement. On peut observer, la base du cœur, le sillon coronarien qui sépare les deux atriums au-dessus et les deux ventricules en dessous, et

les deux sillons interventriculaires antérieurs et postérieurs qui séparent les deux ventricules (*Figure 2*) (Tortora et Derrickson., 2009 ; Lacour et Belon., 2016).

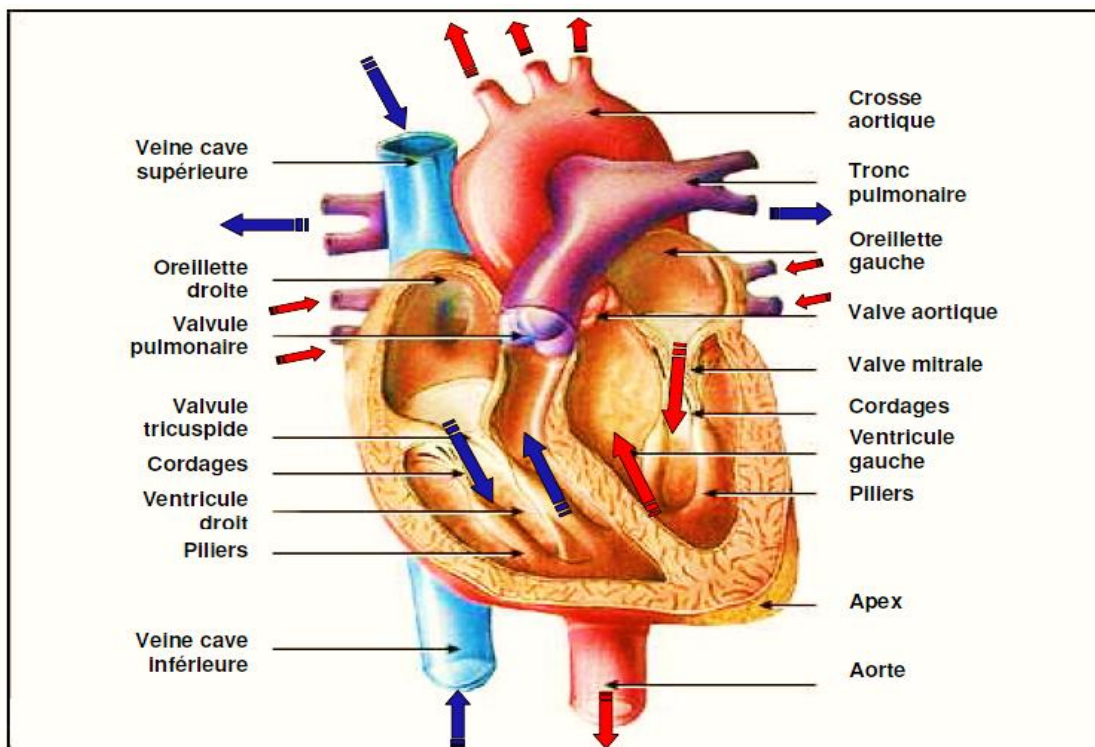


Figure 2 : Anatomie du cœur et des vaisseaux associés (Cabasson, 2008).

2.2 Histologie de la paroi du cœur

La paroi du cœur comprend trois tuniques, soit, de l'extérieur vers l'intérieur, le péricarde, le myocarde et l'endocarde (*Figure 3*).

- ✓ **Le péricarde** : c'est la tunique externe de la paroi. Mince et transparent, il est composé de mésothélium et d'un délicat tissu conjonctif qui rend la texture de la face externe du cœur lisse et glissante.
- ✓ **Le myocarde** : est composé de tissu musculaire cardiaque ; il constitue l'essentiel de la masse du cœur, et ne se rencontre d'ailleurs que dans cet organe. Grâce à sa structure et sa fonction spécialisées, il assure l'action de pompage du cœur. Les myocytes cardiaque possèdent une activité involontaire, striés et ramifiés avec un ou deux noyaux centraux entourés d'une zone de cytoplasme périnucléaire. Les extrémités des myocytes

adjacents sont unies par des digitations traverses irrégulières appelées disques intercalaires. Ils contiennent également des jonctions communicantes qui permettent aux potentiels d'action de se propager d'un myocyte cardiaque à l'autre.

- ✓ **L'endocarde** (*endo* : dedans) est le tissu le plus interne des parois cardiaques, comprend un endothélium simple. Il tapisse l'ensemble des cavités cardiaques, ainsi que les différentes valvules. L'endocarde est en continuité avec l'endothélium des gros vaisseaux sanguins (Tortora et Derrickson, 2009 ; Anthony et al ; 2015).

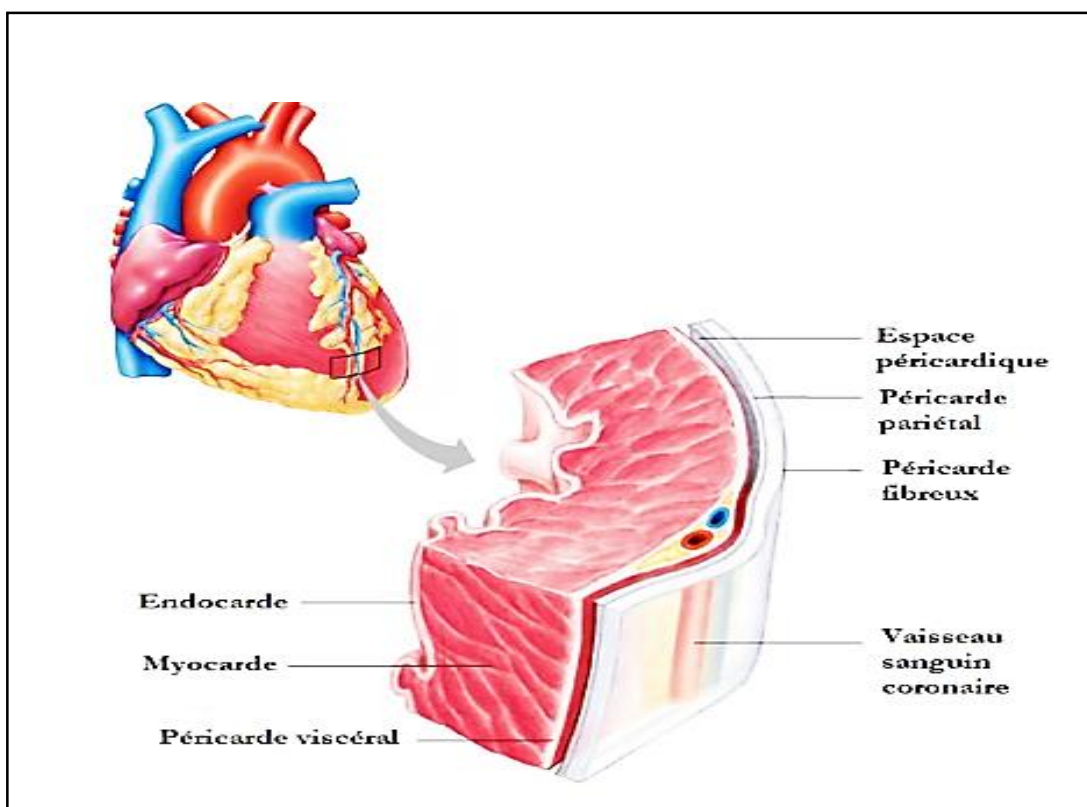


Figure 3 : Structure histologique de la paroi cardiaque (Tortora et Derrickson, 2009).

2.3 Cavités cardiaques

Le cœur renferme quatre cavités : deux oreillettes, ou atriums, et deux ventricules. Chacune de ces cavités est tapissée d'un endocarde qui permet au sang de circuler aisément à travers le cœur. Les oreillettes contribuent peu à l'action de pompage du cœur. Les ventricules, dont la paroi est épaisse constituent les pompes proprement dites du cœur (Tortora et Derrickson, 2009).

2.4 Rôle des cavités cardiaques

2.4.1 Atrium droite

L'oreillette droite est le confluent du sang veineux chargé en CO₂, provenant des deux veines caves, et joue le rôle d'un réservoir au cours de la systole, Conduit lors de la protodiastole.

2.4.2 Atrium gauche

L'atrium gauche joue le rôle :

- d'un réservoir permettant le stockage systolique du sang pour le remplissage du ventricule pendant la diastole.
- D'un conduit lors du passage diastolique du sang venant des veines pulmonaires à travers l'atrium pour aller vers le ventricule gauche.

2.4.3 Ventricule droit

Le rôle du ventricule droit a longtemps été considéré comme négligeable. En fait, les progrès dans la compréhension de la physiologie cardio-vasculaire ont permis d'établir le rôle prédominant du ventricule droit dans le maintien des basses pressions dans la circulation artérielle pulmonaire.

2.4.5 Ventricule gauche

Le ventricule gauche joue le rôle de pompe systolique permettant de pomper le sang dans le système vasculaire de manière rythmique. En diastole il se remplit de sang (**Aziouaz, 2013**).

2.5 Physiologie Cardiaque

2.5.1 Gros vaisseaux et circulation sanguine

L'oreillette droite reçoit le sang désoxygéné par trois veines, c'est-à-dire les vaisseaux sanguins qui retournent le sang au cœur. La veine cave supérieure ramène le sang principalement des parties du corps qui se trouvent en- dessus du cœur ; la veine cave inférieure ramène le sang surtout des parties du corps qui se trouvent en- dessous du cœur ; et le sinus coronaire achemine le sang provenant de la plupart des vaisseaux qui approvisionnent la paroi du cœur. A partir de l'atrium droit le sang passe dans le ventricule droit, puis il est envoyé dans les deux poumons, via le tronc pulmonaire qui se divise en artère pulmonaire droite et gauche. Après

d'être oxygéné, le sang retourne au cœur par les quatre veines pulmonaires, qui débouchent dans l'atrium gauche. Il passe dans le ventricule gauche, puis est expulsé dans l'aorte qui assure la distribution dans tous les tissus (Tortora et Derrickson, 2009., Lacour et Belon., 2016).

2.5.2 Rythmicité cardiaque

Chaque battement du cœur entraîne une séquence d'événements mécaniques et électriques collectivement appelés la révolution cardiaque. Celle-ci consiste en trois étapes majeures : la systole auriculaire, la systole ventriculaire et la diastole (*Figure 4*).

La diastole est la relaxation de toutes les parties du cœur, permettant le remplissage passif des ventricules et l'arrivée de nouveau sang.

Dans la **systole auriculaire**, les oreillettes se contractent et projettent le sang vers les ventricules. Une fois le sang expulsé des oreillettes, les valves auriculo-ventriculaires entre les oreillettes et les ventricules se ferment. Ceci évite un reflux du sang vers les oreillettes. La fermeture de ces valves produit le son familier du battement du cœur.

Enfin, La **systole ventriculaire**, implique la contraction des ventricules expulsant le sang vers le système circulatoire. Une fois le sang expulsé, les deux valves sigmoïdes - la valve pulmonaire à droite et la valve aortique à gauche – se ferment (Cabasson, 2008).

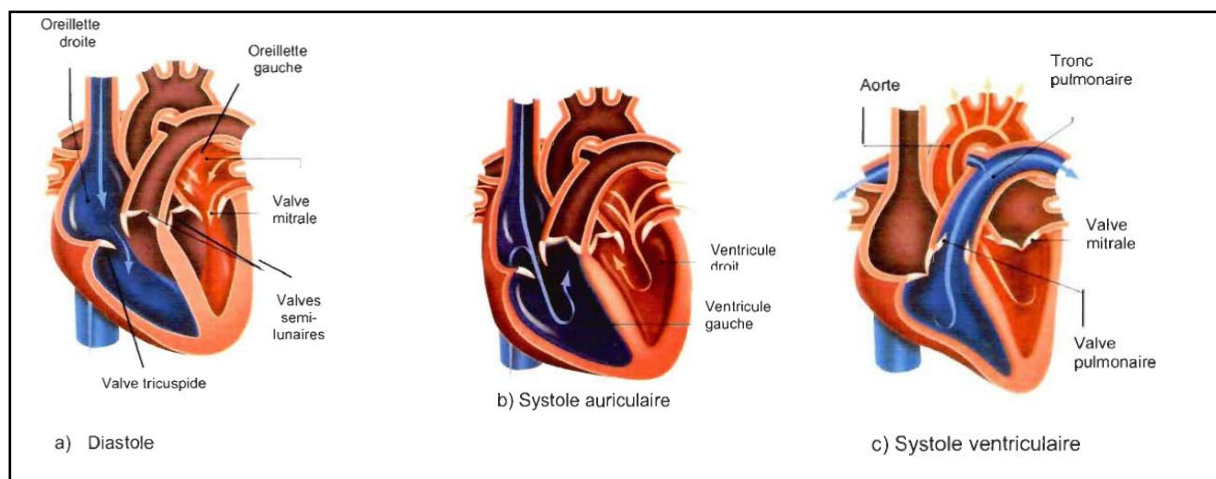


Figure 4. Les trois étapes de la circulation sanguine : **a)** Diastole (repos); **b)** Systole auriculaire (contraction des oreillettes), **c)** Systole ventriculaire (contraction des ventricules) (méthot, 2008).

2.5.3 Potentiels pacemaker

Toutes les cellules du myocarde peuvent présenter une activité électrique dans des conditions appropriées, c'est-à-dire qu'elles sont toutes des cellules possédant un potentiel de stimulation cardiaque. Normalement, seules les cellules du nœud sinusal présentent une telle activité. Ces cellules sont localisées dans la paroi de l'oreillette droite à l'ouverture de la veine cave supérieure (le nœud sinusal ou pacemaker). En absence d'un influx nerveux extrinsèque, les cellules du nœud sinusal impriment au cœur une fréquence d'environ 100 battements par minute ; les potentiels d'action des cellules du nœud sinusal sont relativement faibles, conduisant lentement les dépolarisations induites par le mouvement des ions calcium vers l'intérieur de la cellule (*Figure 5*) (Pocock et Richards, 2004).

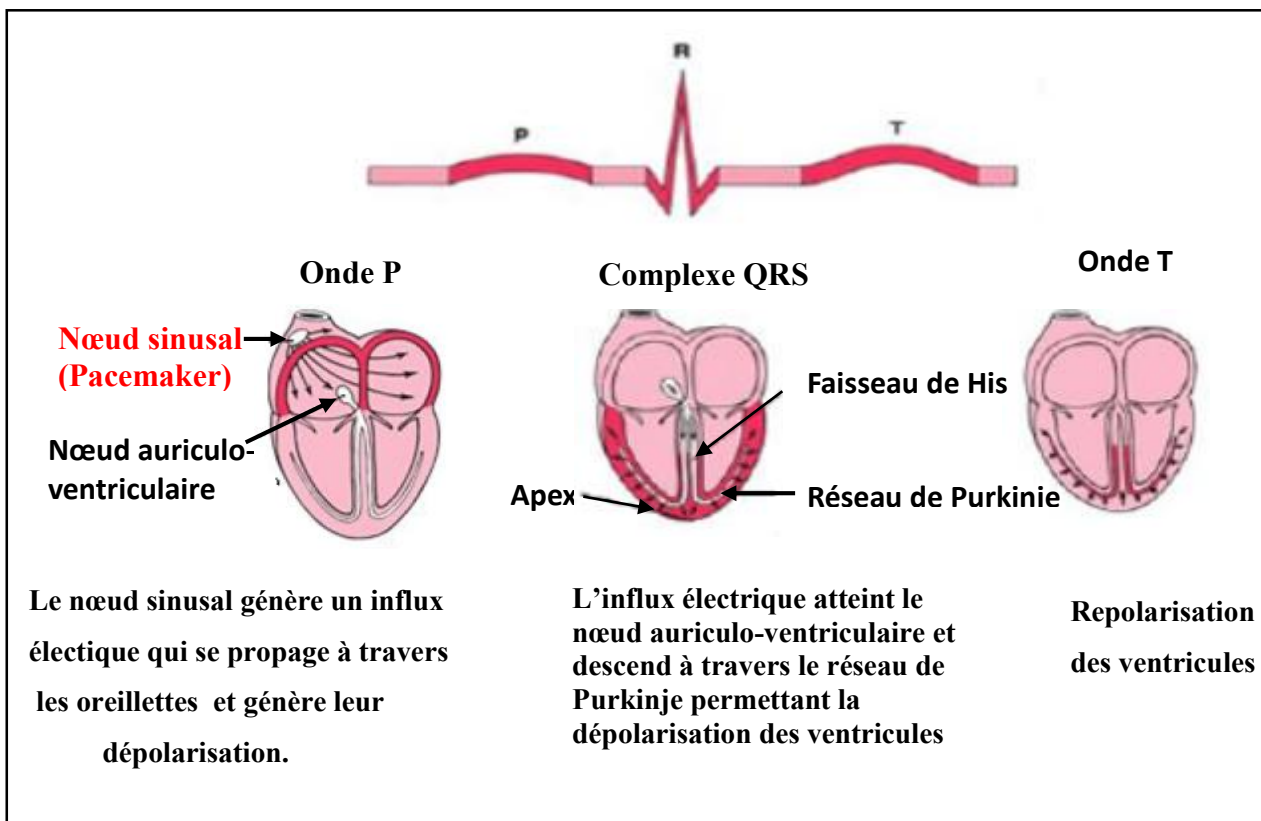


Figure 5 : Étapes successives de dépolarisation/repolarisation du cœur qui se traduisent sur le plan électrocardiographique par différentes ondes P, Q, R, S, et T (Guerreschi, 2013).

2.6 Cellule musculaire cardiaque

Les cardiomyocytes sont des cellules excitables et capables d'une contraction rythmique autonome. Elles forment la majorité des cellules du myocarde.

Les cardiomyocytes ont une forme cylindrique bifurquée possèdent un ou deux noyaux centrale. Ils sont associés les uns aux autres par des stries scalariformes formant un réseau tridimensionnel de travées musculaires anastomosées à orientation spiralée. Les stries scalariformes sont des jonctions complexes formées d'une portion transversale comprenant des jonctions de type macula et fascia adherens, responsables de cohésion entre les cellules, et une portion latérale formée de nexus (jonctions communicantes) à l'origine du couplage ionique entre les cardiomyocytes et responsables de leur fonction syncytiale (Gérard tachdjian et al., 2016).

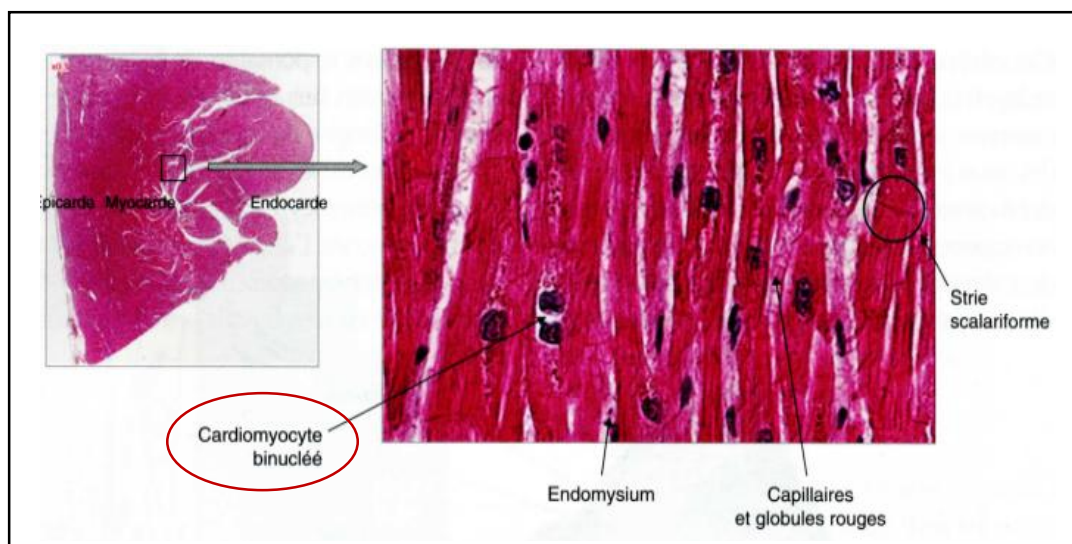


Figure 6 : Coupe histologique transversale au niveau du myocarde (Gérard tachdjian et al., 2016).

2.7 Contraction musculaire

L'appareil contractile est analogue à celui des cellules striées squelettiques ; cependant, le sarcolemme est plus fin et le système canaliculaire est moins important. Le réticulum sarcoplasmique se termine par des citernes qui présentent d'un côté ou de l'autre des tubules T qui sont situés au niveau des stries Z. L'ensemble formé d'un tubule T et d'une citerne terminale correspond à une diade, il existe une diade par sarcomère. Les cardiomyocytes s'insèrent par leurs

extrémités sur l'anneau fibreux du cœur, permettant des contractions atriales et ventriculaires indépendantes (Gérard tachdjian et al., 2016).

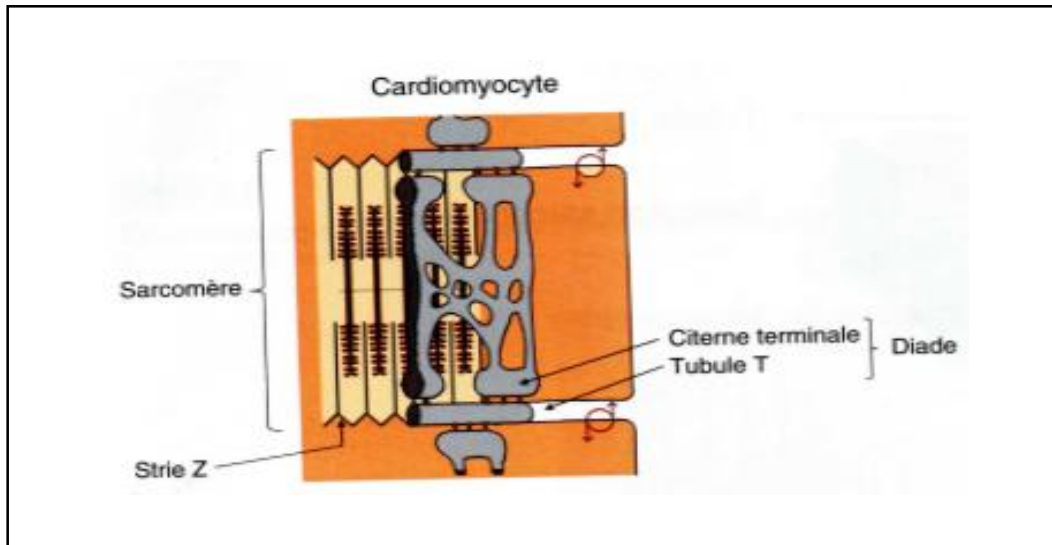


Figure 7 : Système canaliculaire et diade (Gérard tachdjian et al., 2016).

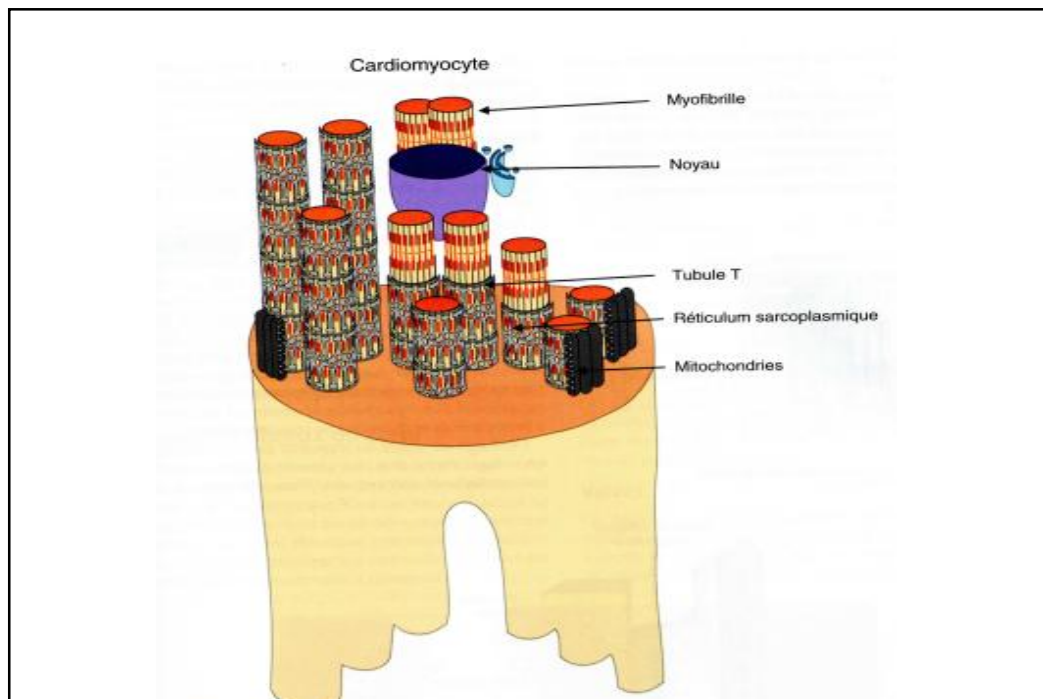


Figure 8 : Cardiomyocyte et système contractile (Gérard tachdjian et al., 2016).

2.7 Pathologies cardiovasculaires

Les principales maladies du cœur sont :

- ✓ **l'athérosclérose** : est une association de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipide, glucide complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniement du média.
- ✓ **HTA (hypertension artérielle)**, Le plus souvent l'HTA est à la fois systolique et diastolique, elle peut être purement diastolique (parfois) ou systolique (rarement).
- ✓ **Insuffisance cardiaque** : est l'incapacité du cœur à fournir le débit sanguin nécessaire au fonctionnement optimal des différents organes et/ou pression de remplissage du ventricule gauche excessive.
- ✓ **Cardiopathie** : comme les cardiopathies congénitales, Les péricardites sont des inflammations du péricarde, les myocardites les inflammations du myocarde.

Les atteintes spécifiques des valves cardiaques sont appelées valvulopathies ; Les myocardiopathies sont, les atteintes du muscle cardiaque d'origines diverses (**Anthony et al, 2015., Berthelot et al., 2015**).

II- Généralité sur l'Ivermectines (AVIMEC®)

1. Lactones macrocycliques

Les molécules de cette famille sont des antibiotiques du groupe des macrolides. Elles sont produites par héli-synthèse à partir de composants d'origine naturelle. Elles font partie des dernières molécules mises sur le marché. Elles possèdent un spectre d'activité très large et leur rémanence leur confère des propriétés intéressantes (Albérich ,2014).

Les Lactones Macrocycliques (LM) comprennent deux familles chimiques : Les avermectines (abamectine, ivermectine, doramectine, eprinomectine et la selamectine) et les milbemycines (nemadectine, Moxidectine, d-milbemycine, etc.) (Figure 9) (Khaldoun et al ., 2013).

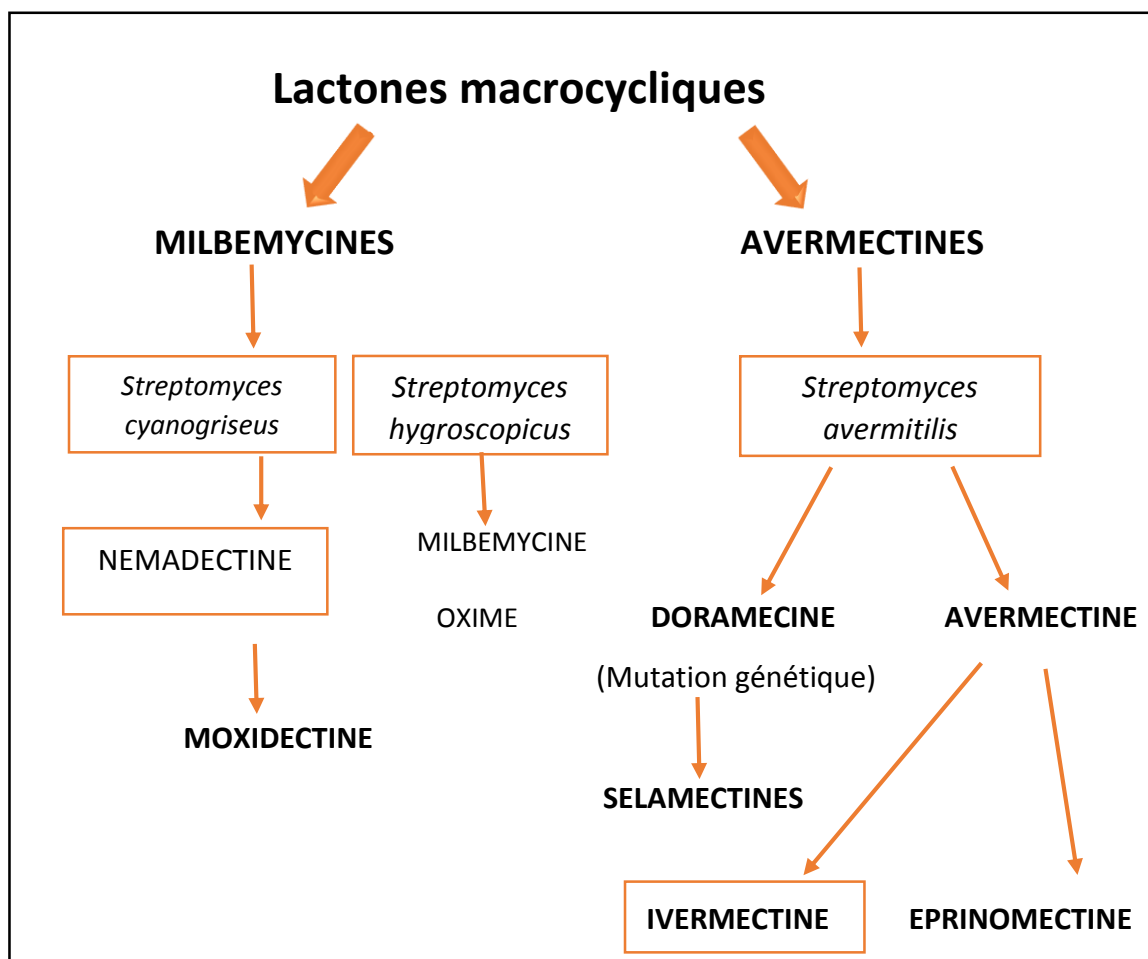


Figure 9 : Principales lactones macrocyclique (kiki-mvouaka, 2009).

2. Avermectines

A partir de 1975, la recherche sur les antiparasitaires s'oriente vers des substances d'origine naturelle, radicalement différentes et novatrices conduisant à la découverte des endectocides. Un échantillon provenant du sol collecté à Kawana (Ito City, Japon) par des chercheurs de l'institut Kisatato montre une activité antiparasitaire remarquable dans un test in vivo sur des souris infestées par *Nematospiroides dubius*, un nématode résistant aux anthelminthiques classiques utilisés, c'est-à-dire les benzimidazoles.

L'agent actif isolé présente une action contre les endoparasites (nématodes) et les ectoparasites (acariens, insectes), d'où le nom choisi pour cette famille : avermectines (a : anti, verm : ver, ect : ectoparasites, in : produit pharmaceutique).

L'innovation découle de la capacité des composés de cette famille à traiter et à éliminer les endoparasites et ectoparasites (**Bengone-Ndong et Alvinerie., 2004 ., kiki-Mvouaka, 2009**).

Jusqu'en 1993, aucune nouvelle avermectine n'est découverte. Cependant, un programme d'amélioration de cultures a permis la production de nouvelles avermectines par biosynthèse mutationnelle (génie génétique). Tous ces composés ont été confrontés in vitro à une grande variété de parasites et les meilleurs ont été testés in vivo sur des animaux de laboratoires. Les produits les plus intéressants ont été développés. C'est ainsi que la doramectine a été découverte ; puis la sélamectine vers l'année 2000, dérivé semi-synthétique de cette dernière, qui offre une activité antiparasitaire et une innocuité très intéressante pour les chiens et les chats (**Bishop et al ., 2000**).

2.1 Structure chimique

Les composés de la famille des avermectines sont issus de la culture de *Streptomyces avermitilis*. Huit composés naturels ont été isolés : A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a et B2b. Les composés A possèdent un groupement méthoxyle sur le carbone numéro 5, alors que les composés B portent un groupement hydroxyle. La liaison entre les atomes de carbone 22 et 23 est double dans le cas des composés 1 ; elle est simple dans la structure des composés 2, avec en plus un groupement hydroxyle sur le carbone 23. Enfin, les composés a possèdent un substituant butyle en position 25 alors qu'il s'agit d'un isopropyle dans le cas des composés b (**Figure 10**) (**Sebbag, 2011**).

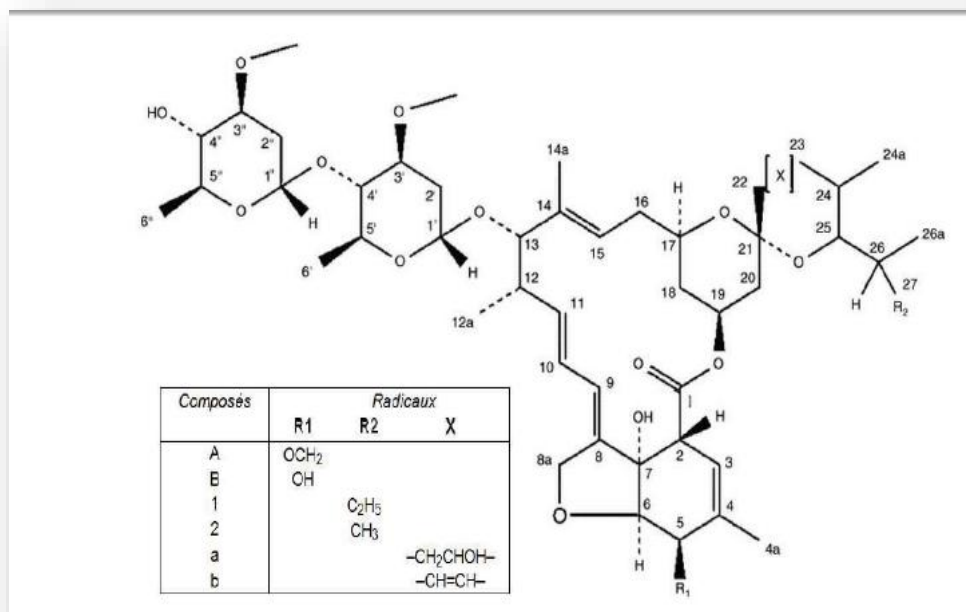


Figure 10 : Structure comparée des avermectines (Sebbag, 2011).

2.2 Mode d'action

Le mode d'action des avermectines n'a été connu que progressivement à cause de l'hétérogénéité des tests et des études réalisées (différents modèles animaux, protocoles et doses). Il est unique, lent, spécifique et fait intervenir le système glutaminergique (Figure 11).

2.2.1 Action sur la transmission nerveuse

Les arthropodes, les nématodes et les invertébrés en général sont constitués d'un système neuro-inhibiteur qui fait intervenir différents types de récepteurs dont celui de l'acide gamma amino butyrique (GABA). Les effets antiparasitaires connus sont : une paralysie des muscles pharyngiens et des muscles somatiques du parasite ou de l'insecte.

En effet, les avermectines agissent sur la transmission nerveuse au niveau des canaux ioniques des membranes cellulaires, en se fixant sur les canaux chlorure GABA-dépendants (acide gamm-aminobutyrique) et sur les canaux chlorure glutamate-dépendants, Elles entraînent un influx des ions négatifs et accroissent la perméabilité des muscles de la membrane des cellules nerveuses aux ions chlorure. Cette hyperpolarisation bloque toute activité nerveuse et entraîne une paralysie flasque. Les neurones concernés se situent au niveau de la jonction inter-neuronale chez les nématodes et au niveau de la jonction neuro-musculaire chez les arthropodes (Figure 11).

Les plathelminthes (trématodes et cestodes) ou vers plats sont insensibles à l'action des avermectines car ils ont un système nerveux moins développé et ne possèdent pas les récepteurs au glutamate similaires à ceux des nématodes et arthropodes sur lesquels se fixent les avermectines (Hejmadi *et al.*, 2000., Lamb *et al.*, 2003., kiki-Mvouaka ,2009).

2.2.2 Action sur le cycle du parasite

Elle est reliée à la fois à l'action intrinsèque du médicament sur le parasite et à la présence des concentrations significatives en terme de niveau et de durée sur le site d'action. On note dans le cas de l'ivermectine une action relativement délétère sur les fonctions de reproduction du parasite. Une inhibition de la ponte chez les femelles adultes, des organes reproducteurs femelles, de la mue pour les stades nymphaux et une inhibition des récepteurs au glutamate des muscles et des ont été signalées chez *Ascaris suum* (Fellowes *et al.*, 2000).

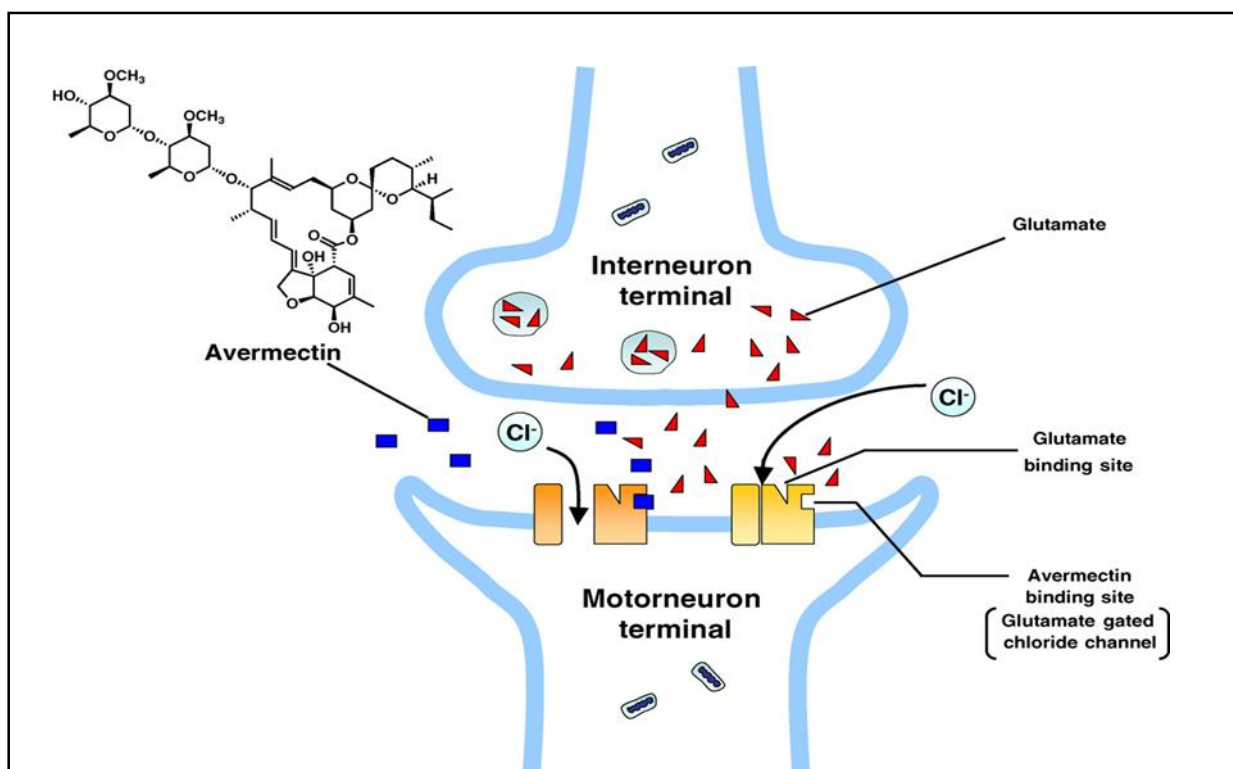


Figure 11 : Mode d'action des avermectines sur les canaux chlorures glutamate-dépendants des invertébrés (Omura, 2007).

3. Ivermectines

C'est une lactone macrocyclique fabriquée à partir d'un mélange de deux avermectines (antibiotiques de type macrolide), isolées à partir de la souche d'un actinomycète. « *Streptomyces avermitilis* ». C'est un Agent antiparasitaire mondial actif contre les endo et ectoparasites, issu du domaine thérapeutique vétérinaire. En outre, il a été démontré que l'ivermectine atteint les parasites du contenu gastro-intestinal et du plasma ; c'est une substance fortement lipophile et se dissout dans la plupart des solvants organiques (Bohand *et al.*, 2004., Khaldoun *et al.*, 2015).

3.1 Structure chimique

L'ivermectin (IVM) est un mélange des deux composés homologues 22,23 dihydroavermectin B1a (au moins 80%) et 22,23-dihydroavermectin B1b (pas plus de 20%), de masse molaire 875,10 g/ mol (Giannetti *et al.*, 2011 ; Bruyère *et al.*, 2013).

Elle est caractérisée par une structure macrocyclique à hétérocycles lactoniques associés à 2 hexoses. Le cycle furane et le groupement hydroxyl du macrocycle sont essentiels à l'activité de ce composé. Par ailleurs, les constituants liposolubles favorisent la persistance du composé dans l'organisme sans modifier son activité (*figure 12*) (Travers-Moussinet, 2012).

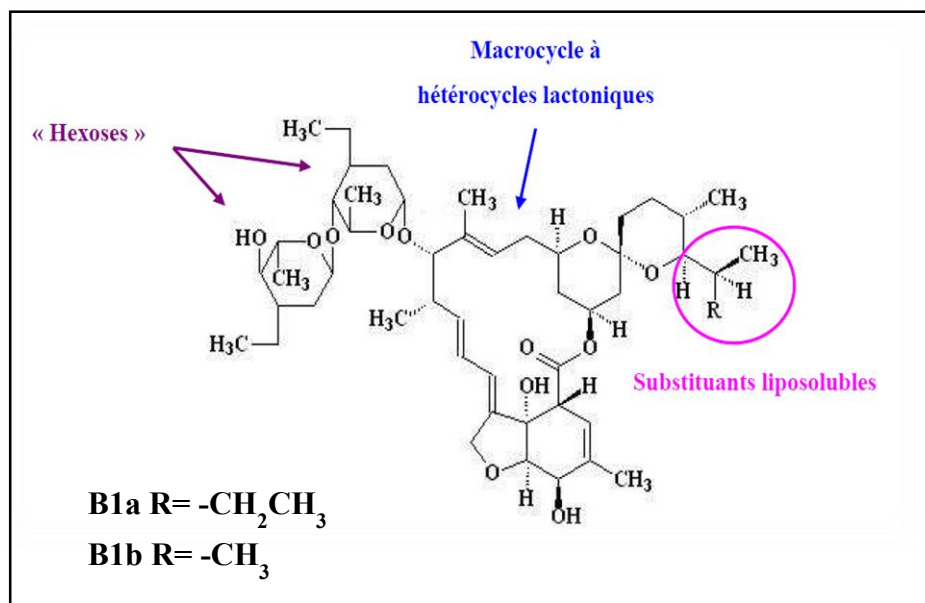


Figure 12 : Structure générale de l'ivermectines (B1a et B1b) (Albérich, 2014).

3.2 Pharmacocinétique des avermectines

La pharmacocinétique permet d'étudier l'évolution de la concentration du médicament en fonction du temps après son administration dans l'organisme. Elle est composée de quatre phases principales: l'absorption, la distribution, la biotransformation et métabolisme (**Figure 13**) (**Albérich, 2014**). La pharmacocinétique des avermectine y compris l'ivermectine est favorable avec une bonne biodisponibilité (50 %), un Tmax de quatre heures, une demi-vie plasmatique de 12 à 16 heures et un métabolite actif à longue demi-vie (72 heures) (**Monselet et al., 2013**).

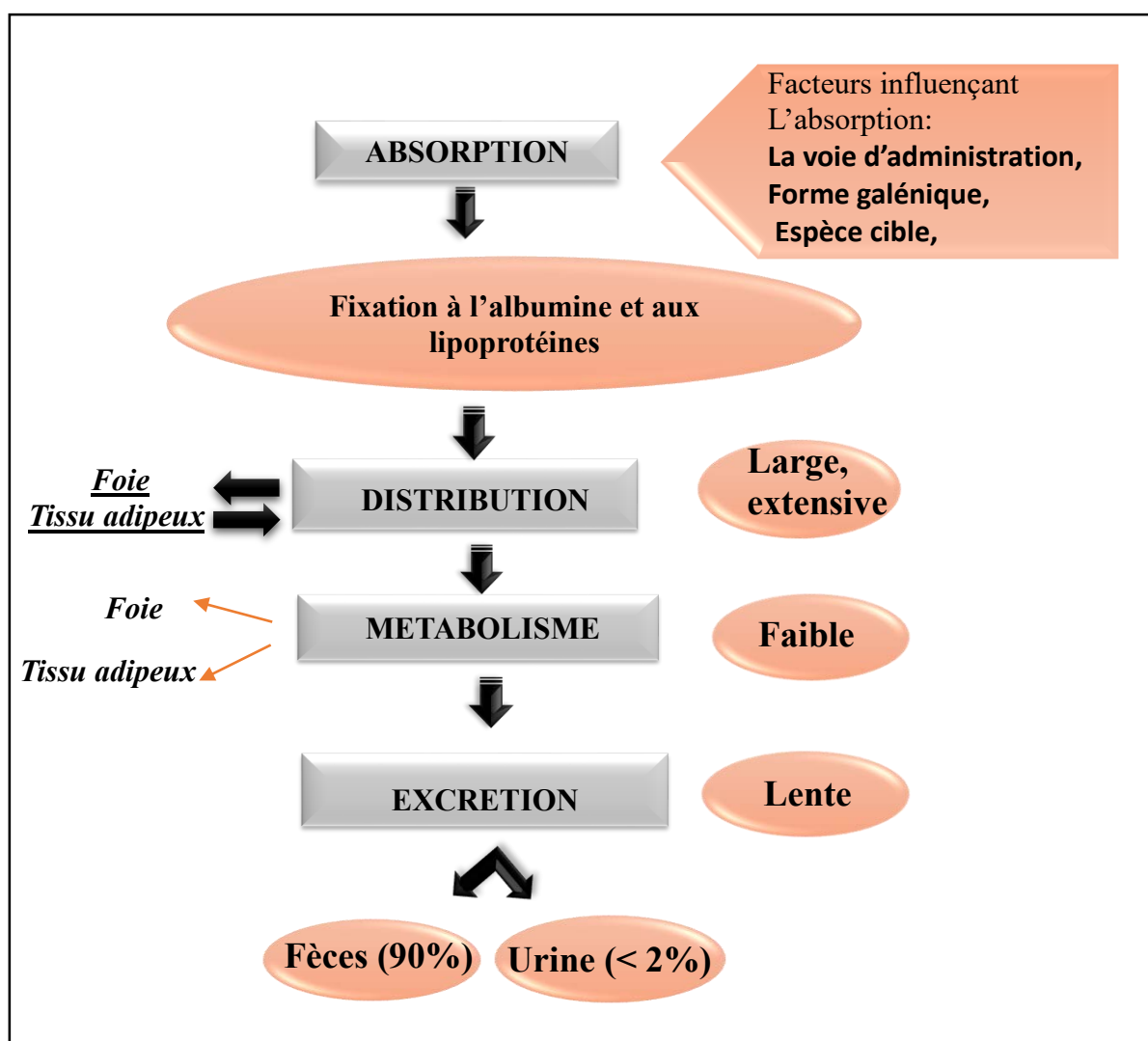


Figure 13 : Pharmacocinétique des avermectines (**Hennessy et Alvinerie, 2002**).

3.2.1 Absorption

L'ivermectine est bien résorbée par toutes les voies d'administration (orale ou injection sous cutanée). L'absorption de l'ivermectine serait significativement augmentée (environ 2.5 fois plus que chez le sujet à jeun) après un repas riche en matières grasses (**Develoux, 2004**). Malgré tout, il est toujours conseillé d'ingérer l'ivermectine à jeun.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la biodisponibilité de l'ivermectine, notamment la forme galénique, l'espèce cible et la voie d'administration (**Eraslan et al., 2010**).

3.2.2 Distribution

L'ivermectine se lie à l'albumine et aux lipoprotéines plasmatiques transportant le cholestérol, notamment aux HDL (High Density Lipoprotein) (**Bassissi et al., 2004**). Chez les patients hyperinfestés, souffrant d'hypoalbuminémie, la pharmacocinétique et la distribution de l'ivermectine dans l'organisme sont modifiées. En effet, en cas d'hypoalbuminémie, l'ivermectine libre dans le plasma est éliminée plus rapidement et est ainsi beaucoup moins active (**Travers-Moussinet, 2012**).

3.2.3 Métabolisme

L'ivermectine est métabolisé dans le foie via un cycle entéro-hépatique, ce qui augmente la durée d'action de la molécule mais aussi la persistance de ses résidus (**Travers-Moussinet, 2012**) ; Compte tenu de leurs caractéristiques physicochimiques qui leur confèrent un statut fortement lipophile, le comportement des lactones macrocycliques dans l'organisme se caractérise par une longue rémanence, un grand volume de distribution ainsi qu'une longue persistance dans le corps à des concentrations biologiquement actives. Elles ont une forte affinité pour les tissus riches en graisses tels que le foie et les graisses (tissus adipeux) elles-mêmes (**Albérich, 2014**).

3.2.4 Élimination

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

3.3 Utilisation des ivermectines

Les lactones macrocycliques ont d'abord été développées en thérapeutique vétérinaire et leur utilisation a été plus tard élargie à la thérapeutique humaine. Leur succès repose sur leur activité à large spectre : elles sont efficaces à la fois contre les endo- et les ectoparasites mais aussi pour leur facilité d'utilisation et leur innocuité. L'ivermectine a été la première LM commercialisée et elle est encore à l'heure actuelle la plus utilisée (**Albérich, 2014**).

- **En médecine humaine** : l'ivermectine est utilisée dans les traitements de masse afin de lutter contre l'onchocercose, Le traitement par l'ivermectine de plusieurs dizaines de milliers de personnes, sous le contrôle de l'Organisation Mondiale de la Santé, a permis de diminuer considérablement le développement de cette maladie ; elle est aussi utilisée dans le traitement des gales (**Geary, 2005**).
- **En médecine vétérinaire** : elle est utilisée pour les animaux de compagnie et surtout en élevage dans la prévention et le traitement des troupeaux contre les infections par les nématodes gastro-intestinaux. L'ivermectine est aussi utilisée dans la lutte contre les insectes (**Hassan et al ., 2010**).
- **En en agriculture** : l'ivermectine elle est utilisée comme pesticide et comme agents phytosanitaire dans le secteur agricole (**Omura et al ., 2004**).

3.4 Surdosage et toxicité des lactones macrocyclique

Les LM présentent une faible toxicité aux doses thérapeutiques qui sont de l'ordre de 200 à 500 µg/kg en dose unique. L'utilisation de lactones macrocycliques chez des mammifères en bonne santé ne semble pas présenter de risques importants ;

Lors de surdosage, Les signes couramment rapportés lors d'intoxication incluent de l'ataxie, des plaintes, une désorientation, une hyperesthésie, une mydriase.

Dans les cas les plus sévères, le patient est très agité et convulse, puis on observe une faiblesse généralisée, qui aboutit parfois au coma et à la mort du patient.

Les signes d'intoxication se manifestent généralement dans les 3 heures suivant l'administration d'ivermectine.

Chez les mammifères, deux mécanismes concourent à la faible toxicité et à la grande innocuité des endectocides. En effet, les cibles des endectocides chez les mammifères sont les canaux chlores gabaergiques, canaux moins sensibles à l'ivermectine que les canaux chlore dépendant

du glutamate présent de manière diffuse chez les invertébrés. Chez les mammifères, les cibles de la toxicité de l'IVM sont les récepteurs au GABA (neurotransmetteur inhibiteur) localisés dans le SNC qui lui-même est protégé par la P-gp qui joue un rôle majeur dans la protection du cerveau, notamment contre les xénobiotiques. Elle est située sur la face apicale des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, l'ivermectine peut être toxique chez les animaux déficients en P-gp, par une accumulation anormale de l'ivermectine au niveau du cerveau (kiki-mvouaka , 2009., Travers-moussinet ,2012., Chosidow, Gendrel., 2015).

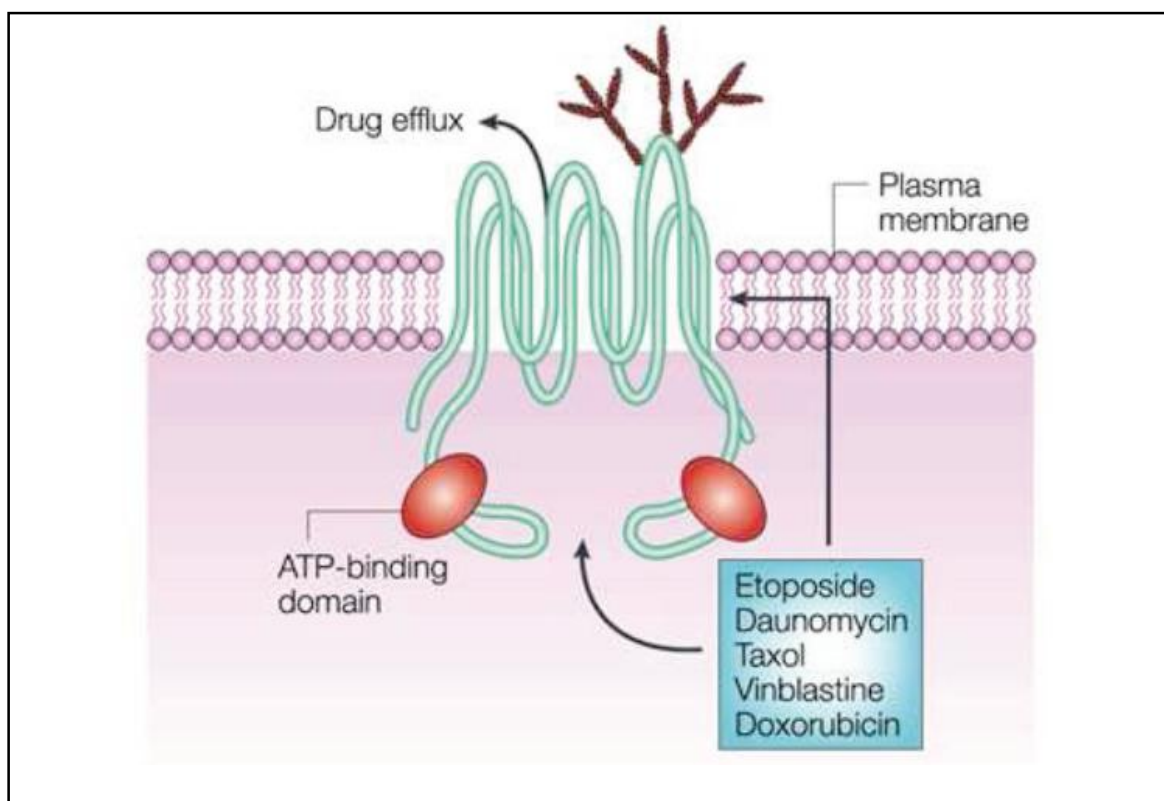


Figure 14 : Structure De La P-Gp constitué par deux domaines transmembranaires formant un pore comprenant d'un six segments en hélice α insérée dans la bicouche lipidique, ainsi deux domaines intracellulaires impliqués dans l'hydrolyse de l'ATP situé dans le cytoplasme (Chu ,2013).

III- Généralités sur les vitamines

Les vitamines sont des substances organiques actives, vitales, indispensables en infime quantité à la croissance et le bon fonctionnement de l'organisme. Elles sont un groupe de substances chimiques très hétérogènes qui participent comme cofacteurs dans les réactions enzymatiques et dans les échanges des membranes cellulaires. L'organisme humain n'est pas capable de les synthétiser.

Le terme « vitamine » vient du latin « vita » qui signifie vie, et du suffixe « amine » ; les Chimistes croyant pouvoir classer ce type de substance parmi les amines, ce qui s'avéra faux par la suite (Sperte, 2016).

Elles sont subdivisées en deux groupes en fonction de leur solubilité : Les vitamines sont classées en deux groupes selon leur solubilité :

- Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) se rencontrent principalement dans les aliments riches en graisse et peuvent être stockées dans les tissus graisseux et le foie.
- les vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, B5, B6, B8 B9, B12 et C) soluble dans l'eau. elles sont présentes dans toutes sortes d'aliments.

Cette différence de solubilité a des conséquences sur le métabolisme des vitamines, en particulier sur leur absorption et leur stockage (Médart, 2009).

1- Acide ascorbique

1.1 Structure

Il s'agit d'un composé à six carbones relié structurellement au glucose. Sa formule chimique est $C_6H_8O_6$. Il possède une fonction ène-diol, deux fonctions alcool et une fonction lactone qui unit les carbones C_1 et C_4 (figure 15) (Elias et Oputiri, 2013).

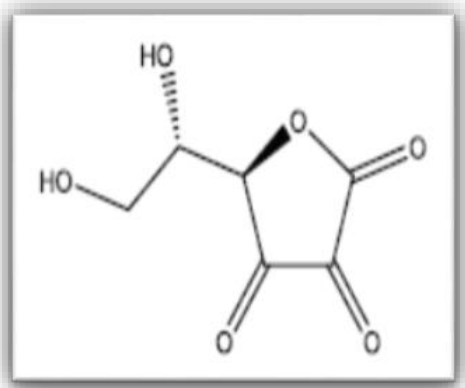


Figure 15 : Structure chimique de l'acide ascorbique (Sekli-Belaidi, 2011)

La molécule d'acide ascorbique, sous sa forme réduite, l'ascorbate agit comme un anti oxydant puissant car la double liaison carbone-carbone lui permet de libérer jusqu'à deux H⁺ et deux e⁻. Lorsqu'il exerce sa fonction de réducteur, il est oxydé en déhydroascorbate, en passant par une forme intermédiaire de semi-déhydroascorbate qui peut agir en tant que donneur ou accepteur d'électron (Gilbert, 2009).

1.2 Biosynthèse chez les animaux

Dans le règne animal, la voie de biosynthèse de l'acide ascorbique est unique, chez les mammifères la synthèse s'effectue au niveau du foie. L'étude de cette voie de biosynthèse a pu être réalisée grâce à l'utilisation de molécules radio marquées chez le rat. L'UDP-D-glucuronate est formé à partir d'UDP-D-glucose par l'action de l'UDP-glucose pyrophosphorylase. L'UDP-glucose déshydrogénase catalyse la réaction suivante qui va avoir pour produit le D-glucuronate qui sera alors réduit en L-gulonate par la glucuronate réductase. Le L-gulonate est converti en L-gulono-1,4-lactone par gulonolactonase. La dernière réaction fait intervenir la L-gulonolactone oxydase, enzyme associée à la membrane du réticulum endoplasmique, qui va oxyder le L-gulono-1,4-lactone pour donner l'acide L-ascorbique (Figure 16) (Linster et van Schaftigen, 2006).

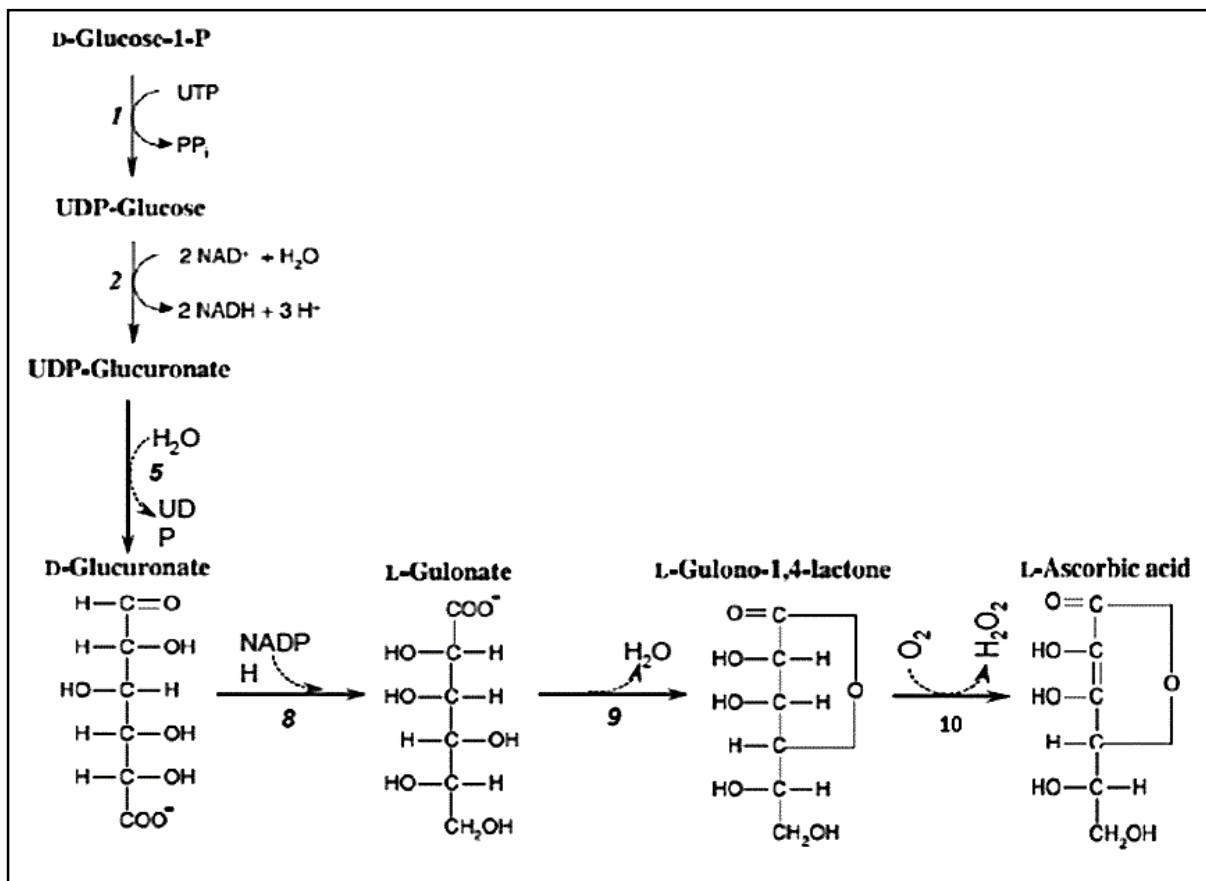


Figure 16 : Voie de biosynthèse de l'ascorbate chez les animaux (Linster et Schaftigen, 2006).

Ces réactions sont catalysées par les enzymes suivantes: 1, UDP-glucose pyrophosphorylase; 2, UDP-glucose déshydrogénase; 5, β -glucuronidase; 8, L-gulonolactone oxidase; 9, gulonolactonase; 10, L-gulonolactone oxidase.

1.3 Source

La vitamine C est présente dans tous les végétaux frais ; particulièrement dans les fruits (agrumes, fruits rouges) et les légumes vert. Pour assurer la couverture des besoins quotidiens en vitamine C ; Les reins et le foie sont de bonnes sources d'origine animale de l'acide ascorbique.

Comme supplément, la vitamine c est disponible sous formes de comprimé et de poudre de différentes dose. Il est généralement combinée avec d'autre vitamine choisies et le complexe est vendu en tant qu'un supplément « antioxydant » (Padayatty et al., 2003., Elias et Oputiri, 2013).

1.4 Propriétés physicochimiques

La vitamine c est hydrosoluble, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène, de masse molaire de 176 g.mol⁻¹. Elle se présente sous la forme de cristaux ou de poudre, de couleur blanche ou jaunâtre avec une température de fusion égale à 190°C. Très fragile en solution, l'AA est oxydé au contact de l'air, par contre il est stable à l'état solide, à l'abri de la lumière et de l'humidité (**Bourgeois, 2003., Richard, 2013., Zulfiqar et al ., 2016**).

1.5 Métabolisme de la vitamine C

La vitamine C est absorbée au niveau de la muqueuse buccale, l'estomac et principalement l'intestin grêle par un transport actif et une diffusion simple. L'absorption buccale apparue par diffusion passive à travers la membrane de la cavité buccale. Tandis que l'absorption gastro-intestinale est par un mécanisme de transport efficace et actif Na⁺-dépendant qui est saturable et dose dépendant. Les Na⁺-dépendant transporteurs de L-acide ascorbique (SVCTs) et les Hexose transporteurs (GLUTs) sont les deux transporteurs nécessaires pour l'absorption. Les SVCT1 et SVCT2 importent la forme réduite d'ascorbate à travers la membrane plasmatique tandis que les GLUT1 et GLUT3 sont les deux transporteurs de glucose et transfèrent seulement l'acide déhydroascorbique.

Ensuite, l'acide ascorbique passe rapidement dans le sang et pénètre dans tous les tissus. Dans le sang, la majeure partie de l'acide ascorbique est sous sa forme réduite (environ 85%). La forme oxydée (DHA) ne représente que 15 %. Dans le plasma, la vitamine C circule librement sous forme d'ascorbate (sans transporteur protéique). La concentration plasmatique en acide ascorbique est faible (5 à 15 mg/l) alors qu'elle est 10 à 30 fois plus élevée dans les leucocytes et les plaquettes. La concentration leucocytaire reflète la concentration tissulaire. Les glandes surrénales et l'hypophyse possèdent les plus grandes concentrations tissulaires (30 à 50 mg/100 g) suivi par le foie, la rate, les lentilles, le pancréas, les reins et le cerveau et contiennent entre 10 et 30 mg/100 g (**Djeffal ,2014**)

Les voies d'élimination de la vitamine C sont principalement les urines, mais aussi matières fécales et la sueur (**Labarthe, 2012**).

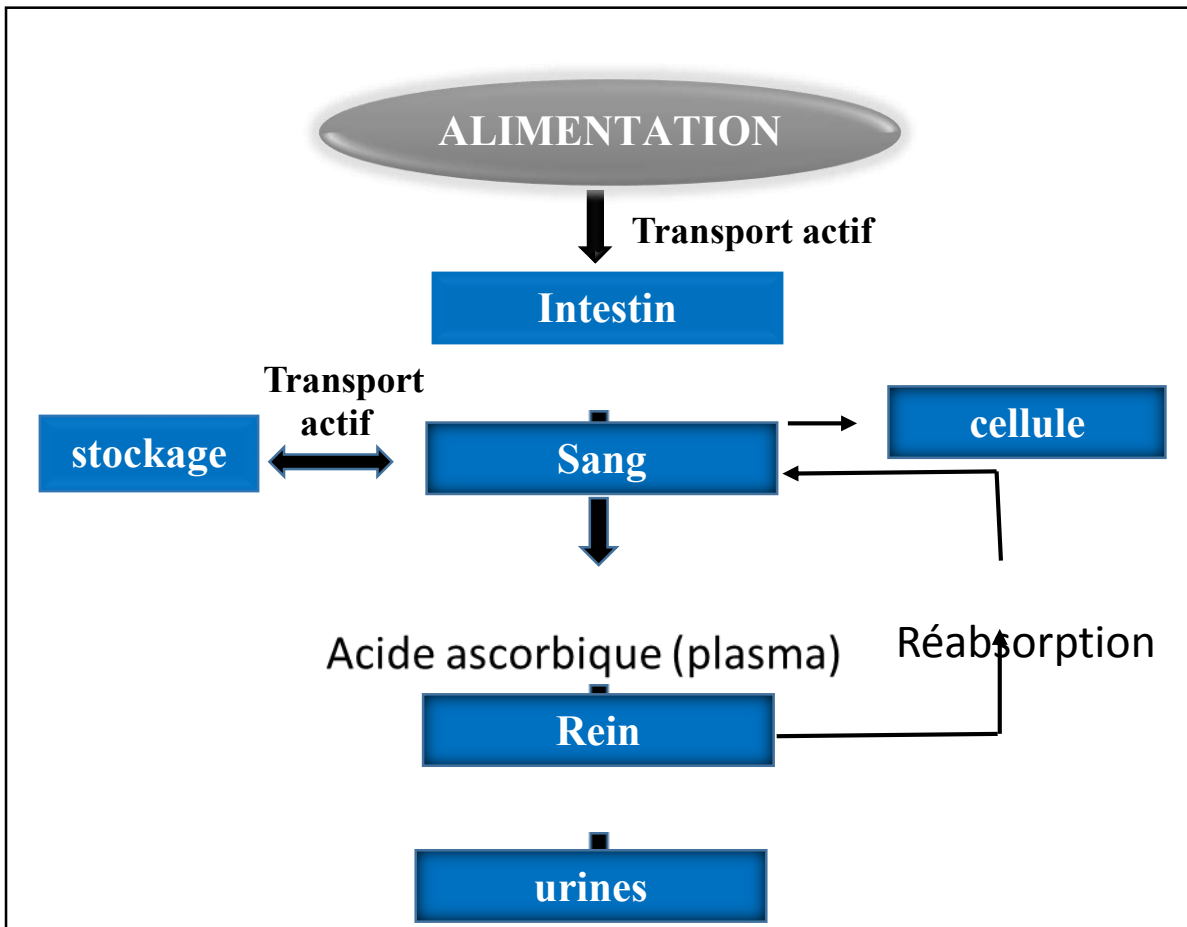


Figure 17 : Schéma récapitulatif du métabolisme de la vitamine C (Gotti, 2016).

1.6 Rôle physiologique

L'acide ascorbique joue plusieurs rôles biochimiques et moléculaires dans l'organisme, notamment grâce à ses propriétés antioxydantes et hydroxylantes. Il intervient dans la synthèse du collagène, de carnitine et des catécholamines. Il participe également au métabolisme de tyrosine, du cholestérol et du fer... (Djeffal, 2014).

1.6.1 Fonctions antioxydant

Le rôle antioxydant de l'acide ascorbique découle de ses propriétés réductrices. C'est le plus puissant antioxydant hydrosoluble. Il est capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées en particulier $O_2^{\cdot-}$ et HO^{\cdot} de même que $HOCl$, H_2O_2 et 1O_2 et

les neutralisées. Il protège les membranes vis à vis de l'attaque peroxydative, en piégeant efficacement les radicaux peroxydes ROO^\bullet dans la phase aqueuse et les complexes oxoferryle, avant qu'ils puissent initialiser les peroxydations (Ball, 2004., Iqbal et al., 2004., Reichel, 2004).



1.6.2 Fonction hydroxylation

a- Métabolisme du collagène

Le collagène est un peptide essentiel à la construction du tissu conjonctif, tissu de soutien des vaisseaux et des organes. On le retrouve dans la constitution de la peau et des phanères, dans la substance organique des os et des dents. L'acide ascorbique est le cofacteur d'enzymes d'hydroxylation de la lysine et de la proline pour former respectivement l'hydroxylysine et l'hydroxyproline. Ces acides aminés hydroxylés entrent dans la composition des fibres de collagène (De Blas et Wiseman, 2010).

b- Métabolisme de la carnitine

La carnitine est une substance retrouvée dans le muscle cardiaque, et squelettique ou encore dans le foie. Elle est impliquée dans le transport des acides gras jusqu'aux mitochondries où ils sont oxydés. Elle est synthétisée à partir de la lysine et de la méthionine grâce à deux hydroxylases à fer ferreux et dont un des cofacteurs essentiels est l'acide ascorbique (Okamoto et al., 2006).

1.6.3 Fonction oxydoréduction

La vitamine C participe à la réduction des acides foliques en coenzymes actifs, les acide tétrahydrofoliques (THF), elle intervient aussi dans des processus de détoxication en bloquant la formation des nitrosamines ; elle réduit les effets nocifs des mycotoxines, des métaux lourds et des polluants sur la santé. L'AA a en effet un rôle détoxifiant vis-à-vis d'un grand nombre de métaux lourds (plomb, mercure, cadmium), car elle favorise leur élimination ou diminue l'absorption intestinale de certains d'entre eux (Layachi, 2013).

1.6.4 Réponse Immunitaire

La stimulation de l'immunité est liée à l'action antioxydante de l'aide ascorbique. En les protégeant de l'oxydation, l'acide ascorbique favorise la prolifération des lymphocytes, mais aussi le chimiotactisme et l'activité antimicrobienne des polynucléaires. La mobilité des éosinophiles et les monocytes seraient également dépendants de la présence de la vitamine C **(Richard, 2001)**.

1.6.5 Métabolisme du cholestérol

L'hypocholestérolémie est un signe biologique habituel du scorbut. En effet, ascorbémie et cholestérolémie évoluent en parallèle dans l'organisme. L'acide ascorbique est un intervenant de la transformation hépatique du cholestérol en acides biliaires ; ils ont montrés aussi que la présence d'acide ascorbique entraînait une diminution du taux de cholestérol dans ses formes libres et liées au niveau des parois intestinales, et un taux élevé de cholestérol dans l'organisme tend à diminuer les besoins en vitamine C **(Richard, 2001)**.

1.7 Carence en vitamine C

Le déficit en vitamine C (hypovitaminose) provoque une fatigue, des douleurs articulaires et osseuses, une anémie, des retards de cicatrisation, un syndrome hémorragique, faible résistance aux infections et souvent la gingivite.

Une carence totale durant une longue période aboutit au scorbut, maladie devenue rare à notre époque et elle est connue depuis l'antiquité. Elle provoque d'abord une grande faiblesse, des douleurs musculaires, puis des saignements des gencives et du nez, une grande sensibilité aux infections, des hémorragies généralisées, la perte des dents et à la fin la mort.

En effet, il suffit de prendre 10 à 15 mg de vitamine C par jour pour le prévenir **(Djeffal, 2014 ., Zulfiqar et al., 2016)**.

1.8 Toxicité de vitamine C

La toxicité, normalement, ne se produit pas même aux fortes doses utilisées pour améliorer la résistance aux maladies puisque la vitamine C est hydrosoluble et est régulièrement excrétée par voie urinaire, quand tout fonctionne bien.

Les troubles rapportés chez les animaux supplémentés avec des doses excessives de 2 ou 3 g/jour sont principalement de troubles digestifs (diarrhée désagréable). Les perturbations gastro-intestinales peuvent se produire après l'ingestion de moins de 1g parce que

approximativement la moitié de cette dose ne serait pas absorbée en lumen intestinal dans la plupart des personnes (**Iqbal et al., 2004**).

Matériel et Méthodes

Cadre et lieu d'étude

Notre travail a été réalisé durant la période allant du mois de février jusqu'au mois de juin 2017, au niveau des laboratoires suivants :

- ✓ L'animalerie de l'institut saidal d'EL HARRACH pour l'étude toxicologique.
- ✓ Laboratoire de recherche de physiologie animale de l'ENS kouba, où nous avons effectué le sacrifice des lapins, prélèvement et centrifugation du sang, la dissection, pesé des cœurs.
- ✓ Laboratoire d'anatomie pathologie C.H.U Mustapha Alger, où nous avons réalisé l'étude histopathologique du cœur.
- ✓ Laboratoire d'analyse biochimique de l'hôpital Mustapha ben boulid pour le dosage des paramètres biochimique.

L'objectif de notre étude est évaluation de la toxicité subaigüe d'un médicament vétérinaire l'Avimec® dont la matière active est l'ivermectine, en parallèle l'étude de l'effet amélioratif de la vitamine C administré aux lapins mâles de souche locale pendant 21 jours.

1- Matériel

1.1 Matériel biologique

Dans notre étude, nous avons utilisé des lapins males afin d'éviter la variabilité inter-sexe, âgés de 3 à 4 mois, ayant un poids corporel compri entre 2.16 g et 2.74 g, donc on peut les classer dans la race légère.

Ces lapins résultent de l'accroissement des lapins males de souche (INRA TOULOUS 26-66) avec des lapins femelles de race local élevée en confinement et en milieu contrôlé à l'ITELV d'Alger (baba Ali). Cette population présente un niveau de performances constant mais très hétérogène.

Le lapin est un animal idéal pour l'expérimentation, fait l'objet d'un intérêt scientifique croissant comme le prouve l'augmentation du nombre de publication utilisant cette espèce comme modèle d'étude dans des disciplines diverses par exemple en pharmacologie pour des approches aux produits utilisés chez l'humain. Les travaux conduits sur cette espèce sont parfois directement comparable et généralisables à d'autres espèce animales, voire l'homme (**Gidenne, 2015**).

✚ Taxonomie du lapin (Gidenne, 2015)

Règne : *Animal*

Embranchement : *Chordata*

Sous-embranchement : *Vertébrés*

Classe : *Mammifère*

Ordre : *Lagomorphes*

Famille : *Leporidae*

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cun*

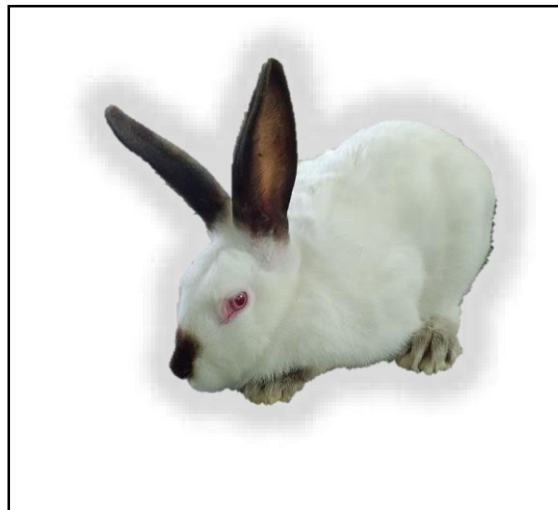


Figure 18 : *Oryctolagus cuniculus*

✚ Condition d'élevage

Les animaux ont été soumis à une période d'adaptation aux conditions de l'animalerie durant 14 jours environ, dans une salle d'engraissement selon les conditions suivants :

- Une température de 13.4° à 18.5°
- Une hygrométrie de 62.9% à 95.1 %
- une photopériode de 12 h/12 h/*

Les lapins sont élevés dans des cages métalliques qui sont munies par des mangeoires et des biberons d'eau. Les cages sont nettoyées et les biberons renouvelés quotiennement jusqu'à la fin de l'expérimentation.

✚ Régime alimentaire

L'alimentation donnée aux lapins est une consommation à volonté sous forme de granulés, provenant de l'ONAB (office nationale du bétail); l'eau de boisson est servie dans des biberons *ad libitum*, (Annexe).

1.2 Matériel non biologique

Au cours de notre expérimentation nous avons utilisé deux produits :

- un médicament vétérinaire (Avimec®) dont la matière active est l'ivermectine, ainsi que la vitamine C ou l'acide ascorbique pure.



Figure 19 : Vitamine C en poudre utilisé pour le traitement (**photo originale**).

- Le reste du matériel non biologique utilisé lors du travail à savoir : solution injectable, réactifs chimiques et appareillage (**annexe**).

2- Méthodes

2.1 Protocol expérimental

Notre étude a porté sur les variations du poids corporel, le poids du cœur, le bilan hépatique et une étude histopathologique du cœur chez le lapin male traité par l'ivermectine (Avimec®) et la vitamine C par gavage pendant 21 jours.

2.1.1 Répartition des lots

Après la période d'adaptation (14 jours), les lapins ont été répartis en quatre groupes, et traités pendant 21 jours comme suit :

Tableau I : Répartition des lots.

control	Groupe Témoin.
Av	Groupe Traité Avec L'ivermectine (Avimec®).
Vit C	Groupe Traité Avec La Vitamine C.
Av+ Vit C	Groupe Traité Avec L'ivermectine (Avimec®) + Vitamine C.



Figure 20 : Salle d'engraissement avec des cages dans lesquelles sont répartis les différents lots (photo originale)

2.1.2 Identification et marquage des animaux

L'identification des lapins se fait par un marquage spécifique (numérotation individuelle) au niveau de l'oreille de chaque lapin. Chaque lot est mis dans une cage métallique avec une étiquette sur laquelle est mentionnée le lot (témoin ou traité soit par AV, soit par vit C soit par AV +Vit C), le numéro et le nombre de lapin et le type de traitement.



Figure 21 : Marquage des lapins au niveau de l'oreille (photo originale).

2.1.3 Pesée des lapins

Durant la période d'acclimatation et la période expérimentale les lapins ont été pesés quotidiennement, afin de suivre leur évolution pondérale. Avant chaque administration orale de médicament vétérinaire ou vitamine C, les lapins sont pesés pour déterminer la dose correspondante pour chaque lot (**annexe**).

2.1.4 Préparation des produits administrés

Pour l'évaluation de la toxicité subaiguë de médicament vétérinaire (Avimec®) une seule dose/jour préparée (10 mg/kg/ pc) selon le poids corporel moyen de tous les lapins du lot. La quantité déterminée est diluée dans 5 ml d'eau distillé.

D'autre part, dans notre expérimentation nous avons utilisés des quantités bien précises de vitamine C (200 mg/kg/poids de l'animal) dissoutes dans 5 ml d'eau distillé.

2.1.5 Traitements des lapins

1^{er} lot (témoin) : a reçu pendant 21 jours 1 mL d'eau distillé par gavage gastrique.

2^{ème} lot (AV) : recevait durant 21 jours par gavage 1 mL de médicament vétérinaire (Avimec®) préparé.

3^{ème} lot (Vit C) : administration de 1 mL de la solution de vitamine C par voie orale durant 21 jours.

4^{ème} lot (AV+ Vit C) : recevait Durant les 21 jours de traitement, par gavage 1 mL de médicament vétérinaire (Avimec®) +1 mL de la vitamine C.

2.2 Sacrifice des animaux et prélèvements des échantillons

2.2.1 prélèvement sanguin

A la fin de la période de traitement (21 jours), les lapins sont mis à jeun pendant une nuit. Ils sont sacrifiés le matin par décapitation, le sang a été immédiatement recueilli dans des Tubes héparines, après centrifugation à 3000 tours/min pendant 15 minutes, plasma résultant est récupéré puis placé à -20 °C, il est destiné au dosage des paramètres biochimiques.

2.2.2 Prélèvement du cœur

Après la dissection, le cœur de chaque lapin est prélevé et pesé ; Les tissus destinés à l'étude histologique et histochimique ont été conservés dans une solution de formol à 10 %.

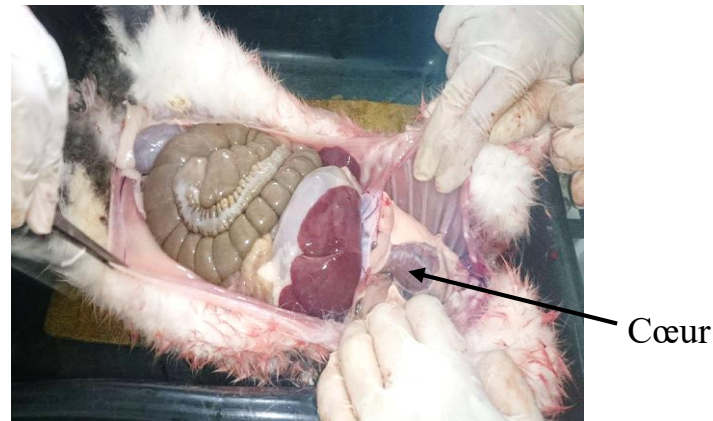


Figure 22 : dissection et prélèvement du cœur (photo originale).

2.3 Dosage des marqueurs biochimiques

2.3.1 Dosage de glucose sanguin

▪ Principe

Le glucose est transformé par la glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier, en présence de peroxydase (POD), oxyde le chromogène incolore (4-aminophénazone) en un composé coloré en rouge-violet (quinoneimine), selon les réactions suivantes :



▪ Réactifs

Réactif 1 : Tampon	Tris pH 7.4 92 mmol/L
	Phénol.....0.3mmol/L
Réactif 2 : Enzymes	Glucose oxydase (GOD)..... 15000 U/L
	Peroxydas (POD)1000 U/L
	4-Aminophenazone (4-AP)2.6 mmol/L
Etalon	Glucose aqueous (standard).....100 mg/dL

- **Mode opératoire**

	blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

- Mélanger, incuber pendant 10 min à 37°C, ou 15 à 20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

- **Calcul de concentration**

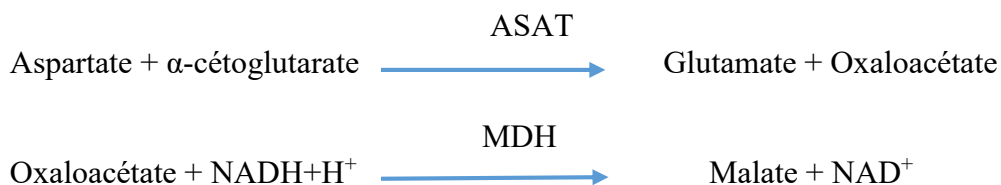
La concentration du glucose est calculée par la formule suivante :

$$\text{Glucose (mg/dl)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO étalon}} \times \text{concentration de l'étalon (100 mg/dl)}$$

2.3.2 Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

- **Principe**

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi l'oxaloacétate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺, selon la réaction suivant :



- Réactifs

Réactif R1 : Tampon	Tris pH 7.8 80 mmol/L L- Aspartate.....200 mmol/L
Réactif R2 : Substrat	NADH0.18 mmol/L Lactate déshydrogénase (LDH) 800 U/L Malate déshydrogénase (MDH) 600 U/L α -Cétoglutarate12 mmol/L

- Mode opératoire

Réactif de travail (ml)	1.0
Echantillon (μl)	100

- Mélanger, incubé pendant une minute. Lire à 340 l'absorbance initiale et démarrer le chronomètre simultanément. Lire à nouveau après 1, 2 et 3 minutes.

- Calcul de la concentration

La concentration d'aspartate aminotransférase calculée par la formule suivante :

$$\text{ASAT (U/L)} = \Delta\text{DO}/\text{min} \times 1750$$

2.3.3 Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

- Principe

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi le pyruvate de glutamate transaminase (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺, Ce principe est présenté selon la réaction suivante :



- **Réactifs**

Réactif R1 :	Tris pH 7.8 100 mmol/L
Tampon	L- Alanine500 mmol/L
Réactif R2 :	NADH 0.18 mmol/L
Substrat	Lactate déshydrogénase (LDH) 1200 U/L
	α -Cétoglutarate 15 mmol/L

- **Mode opératoire**

Réactif de travail (ml)	1.0
Echantillon (μl)	100

- Mélanger, incuber pendant une minute à température ambiante et lire l'absorbance initiale à 340 nm. Lire à nouveau après 1, 2 et 3 minutes. Déterminer la moyenne absorbances par minutes (Δ Abs/min) pour l'utiliser dans les calculs.

- **Calcul de la concentration**

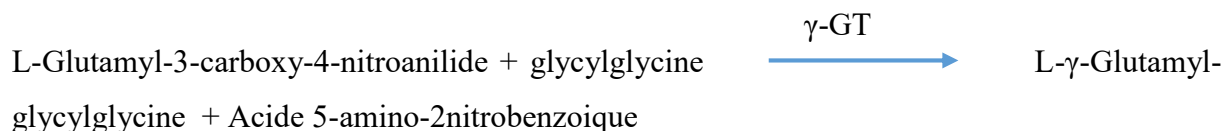
La concentration d'alanine aminotransférase est calculée par la formule suivante :

$$\text{ALAT (U/L)} = \Delta \text{DO/min} \times 1750$$

2.3.4 Dosage de γ -Glutamyl Transférase (γ -GT)

- **Principe**

La γ -GT catalyse le transfert d'un groupe γ -glutamyl de la γ -glutalyl-p-nitroanilide vers la glycylglycine, d'après la réaction suivante :



La vitesse de formation de l'acide 5-amino-2-nitrobenzoïque, déterminée de manière photonique et mesurée à 405 nm, est proportionnelle à la concentration catalytique de la γ -GT dans l'échantillon testé.

▪ Réactifs

Réactif 1	TRIS	pH
tampon	8,25.....	100mmol/l
Réactif 2	Glycylglycine.....	100mmol/l
substrat	L-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide.....	3mmol/l

▪ Mode opératoire

Réactif de travail (ml)	1.0
Echantillon (µl)	100

- Mélanger et attendre une minute ; Lire l'absorbance initiale à 340 nm ; démarrer le chrono et lire les absorbances toutes les minutes pendant trois minutes.
- Calculer la différence entre les absorbances et les différences d'absorbance moyenne par minute.

▪ Calcul de la concentration

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$\gamma\text{-GT (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 2121$$

2.4 Technique histologique

Elle présente une des techniques les plus qui permet d'obtenir des coupes histologiques minces portant l'objet à étudier observable au microscope photonique après une coloration réalisée par des colorants spécifiques.

2.4.1 Fixation

Cette étape primordiale immobilise et conserve les structures cellulaire et tissulaire dans un état aussi proche que possible du vivant dans le but de protéger l'organe contre l'attaque bactérienne et de préparer les structures aux traitements ultérieurs (coloration).

La solution de fixation est soit le Bouin aqueux qui est à la base d'acide picrique, ou le formol (fixation rapide des protéines), le fixateur choisi, et dans le formol à 10 %.

2.4.2 Déshydratation

Elle consiste à éliminer l'excès du liquide fixateur dans l'organe, car la paraffine est non miscible à l'eau.

La déshydratation de l'organe est réalisé par imprégnation dans des bains d'alcools à concentration croissante (70°, 90°, 100°) pendant 30 minute chacun, suivi d'un bain de xylène (ou benzène)qui est un solvant organique miscible à la paraffine.

2.4.3 Imprégnation

L'imprégnation est réalisée à l'étuve à 60°C, température voisine du point de fusion de la paraffine (58°). Elle consiste en deux bains d'environ deux heures chacun, un premier bain constitué d'un mélange paraffine-xylène à parts égale un deuxième bain de paraffine pure.

2.4.4 Inclusion ou confection des blocs

Les tissus sont alors plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu.

2.4.5 Confection des coupes

Les blocs sont coupés à l'aide d'un microtome. Les coupes obtenues sous forme de rubans de 2 µm d'épaisseur, sont étalées sur des lames en verre à l'aide d'une solution aqueuse chauffée (l'eau). Des coupes longitudinales de cœur sont réalisées.

2.4.6 Coloration

Après séchage, les lames sont colorées en utilisant deux types de coloration : Topographique

A- Coloration topographique

Ces colorations permettent d'établir le contraste naturel des coupes et de rendre plus évident les différents tissus, ainsi que la distribution des structures cellulaires. Les colorations que nous avons utilisées pour la réalisation de notre travail sont :

- **Coloration à l'Hématoxyline-Eosine**

Cette coloration utilise un colorant nucléaire (l'hémalum ou l'hématoxyline de Groat) et un colorant cytoplasmique : l'éosine. Selon les étapes suivantes :

- Passage dans 3 bains d'alcool pour retirer le xylène rapidement.
- Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau du robinet puis rincer à l'eau distillée.
- Immerger dans un bain d'Hématoxyline de Harris (5 minutes) qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux).
- passage rapide dans l'eau acidulée (eau + acide chlorhydrique) pour enlever l'excès d'hémalum.
- Bleuir les noyaux dans un bain d'eau ammoniacale.
- Immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore en rose les Structures acidophiles (cytoplasme).

Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet.

- **Coloration au trichrome de Masson**

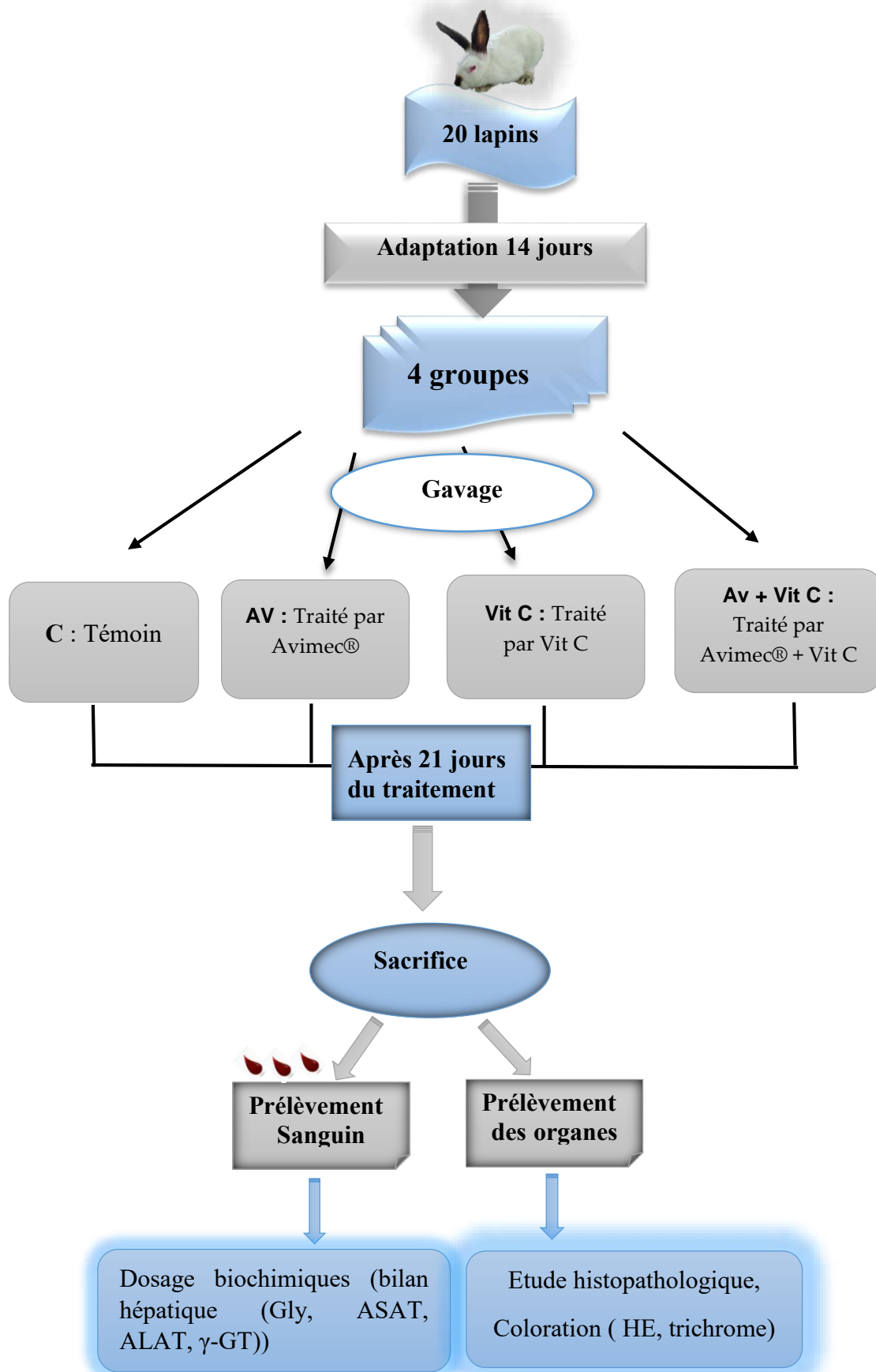
C'est la 2^{ème} coloration topographique utilisée dans notre travail, elle est formée de l'hématoxyline de Grôat qui colore les noyaux en brun, de fuchsine ponceau qui colore le cytoplasme en rose, de l'acide phosphomolybdique qui révèle les vaisseaux sanguins et donne une couleur orange, et enfin le bleu d'aniline(ou la verte lumière) qui colore le collagène en bleu.

2.4.7 Montage et observation :

Les coupes colorées passant successivement dans des bains d'alcool à degré croissant (70°,90°,100°), suivi d'un bain de xylène (ou benzène), le montage des coupes est réalisé entre lame et lamelle au moyen d'Eukitt. Ces lames sont observées au microscope optique et photographiées à l'aide d'un appareil photo numérique.

2.5 Etude statistique

Les données obtenues pour les différentes mesures ont été soumises à l'analyse statistique par le test ANOVA à un facteur-par le logiciel STATISTICA version 8. En comparant le control (témoin) et les lapins traités par le médicament vétérinaire l'Avimec® et la co-administrés par la vitamine C.



Résultats Et Discussion

I. RESULTATS

Notre étude pharmaco-toxicologique est axé sur les variations biochimiques et histologiques au niveau du cœur de lapins mâles après une exposition subaiguë à l'AVIMEC® (10 mg/kg/pc) (AV), un médicament antiparasitaire dont la matière active est l'ivermectine, et sur l'effet protecteur de la supplémentation de la vitamine C sur cet organe.

Nos présents résultats regroupent l'évolution du poids corporel et le poids du cœur, les paramètres biochimiques de la fonction hépatique ainsi que l'étude histologique de la paroi cardiaque chez les lapins témoins en comparaison avec les traités par la vitamine C, par la AV, et ceux traités par AV et Co-administrés à la vitamine C.

1. Etude du poids corporel des lapins et du poids absolu et relatif du cœur

1.1. Etude du poids corporel des lapins

Le suivi de l'évolution pondéral des animaux traités et témoins par des pesées journalières s'est effectué tout au long de la période d'expérimentation de 21 jours : au cours de traitement par l'ivermectine et la vitamine C.

Les résultats des pesées effectuées au cours de notre étude sont représentés dans la **figure 23** et le **tableau II** pour la période d'expérimentation.

D'après les résultats rapportés par la **figure 23**, on constate que le traitement par l'AVIMEC® durant l'expérimentation influence l'évolution pondérale en la diminuant, par rapport aux lapins témoins. Cette diminution est de l'ordre 4.7 %.

Cependant une prise de poids a été observée chez les lots (Vit C et Av + Vit C) comparativement aux lapins traités par Av, respectivement 2.02 %, 7.07 %.

Selon la **figure 23**, durant la période d'expérimentation (21 jours) les résultats de l'évolution pondérale montrent une différence significative ($P = 0.04$ donc < 0.05) entre les lots. Ceci permet de dire que le traitement par l'ivermectine perturbe le poids des animaux, alors que la vitamine C favorise la prise du poids, probablement par son effet protecteur contre la molécule administrée.

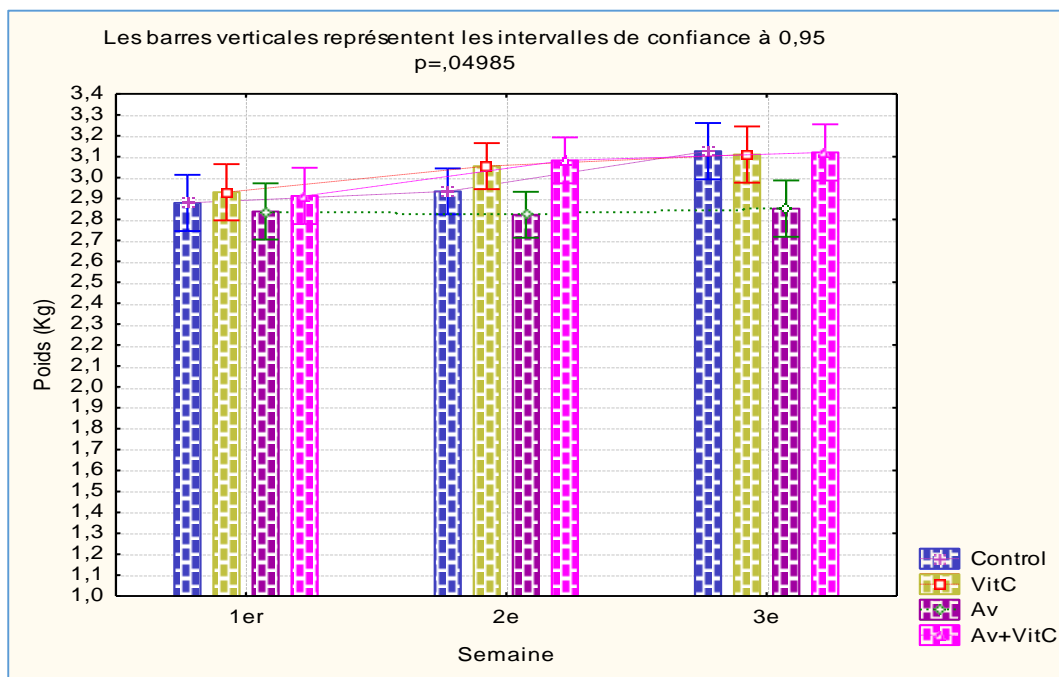


Figure 23 : Représentation graphique des poids corporels finaux chez les lapins témoin, traités par vit C, par AV, et par AV + Vit C.

Control : Groupe témoin. AV : Groupe traité par l’Avimec®. AV+vitC : Groupe traité par AV et Co-administré par la vitamine C. vit C : Groupe traité par la vitamine C.

Tableau II : Valeurs (m ± SD) de l’évolution pondérale pendant l’expérimentation (3 semaines) chez le lapin.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
traitement	control	Av	Vit C	Av + Vit C
Poids (kg)	2.97 ± 0.01	2.83 ± 0.05	3.03 ± 0.02	3.04 ± 0.04

1.2 Effet du traitement sur le poids du cœur

Les résultats de la variation des poids absolus et relatifs du cœur sont représentés dans le **tableau III** les figures suivantes :

Tableau III : Effet du traitement sur le poids absolu et relatif du cœur (\pm SD) chez le lapin mâle

Dose	Témoin	Av	Vit C	Av + Vit C
Poids absolu du cœur	7.66 \pm 0.01 g	6.95 \pm 0.32 g	6.84 \pm 0.21 g	7.39 \pm 0.27 g
Poids relatif du cœur	0.25 \pm 0.00 g	0.24 \pm 0.02 g	0.22 \pm 0.00 g	0.25 \pm 0.01 g

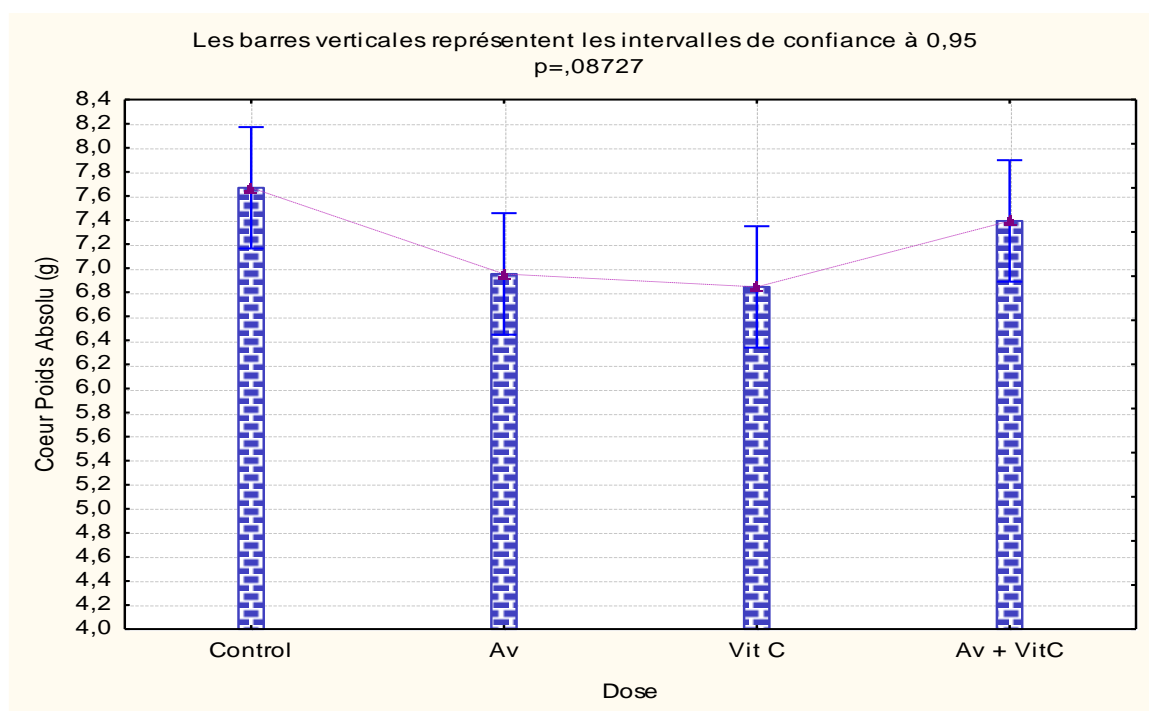


Figure 24 : Effet du traitement sur le poids absolu du cœur

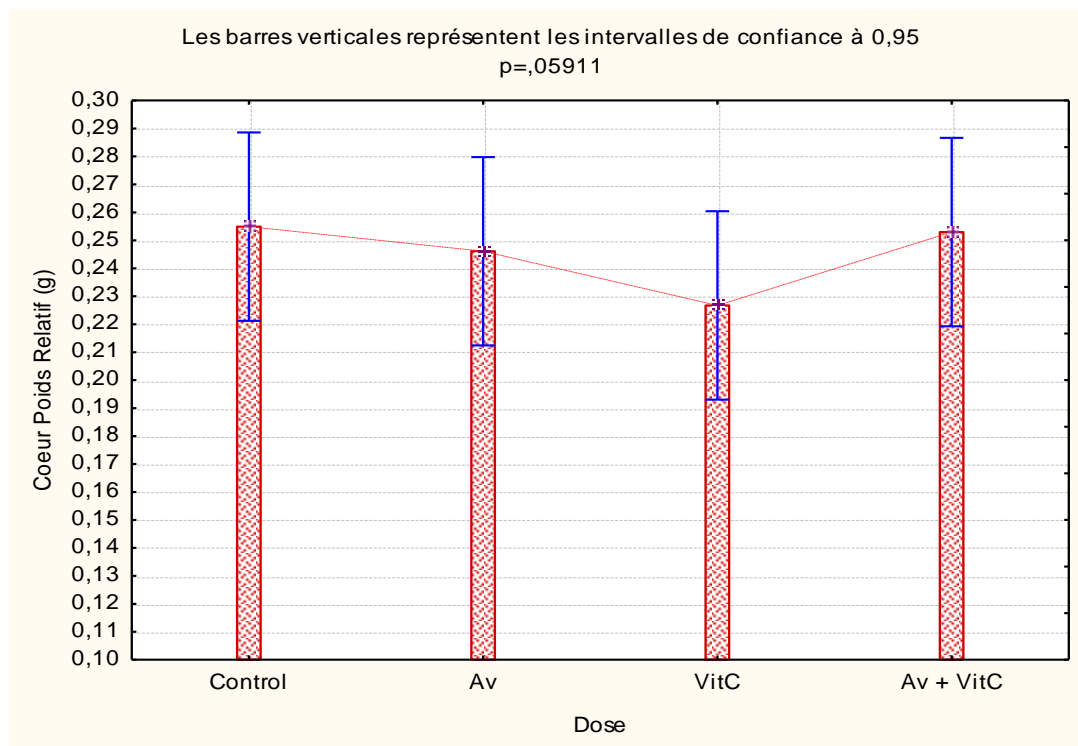


Figure 25 : Effet du traitement sur le poids relatif du cœur

Les résultats illustrés sur les **figures 24,25**, montrent une diminution du poids absolu (6.95 ± 0.32 g) et du poids relatif (0.24 ± 0.02 g) chez le lot traité par (Av), cette diminution est non significative ($p < 0.05$), ainsi on constate une légère baisse du poids du cœur (6.84 ± 0.21 g, 0.22 ± 0.00 g), respectivement pour le poids absolu et relatif chez le lot Co-administré par la Vit C uniquement par rapport aux lapins témoins de l'ordre de 7.66 ± 0.01 g (poids absolu), 0.25 ± 0.00 g (poids relatif).

Cependant, la co- administration de la vitamine C entraîne une légère augmentation du poids du cœur (7.39 ± 0.27 g, 0.25 ± 0.01 g), respectivement (poids absolu, poids relatif) en comparant le lot traité par Av et le lot traité par Av + Vit C.

2. Effet de médicament antiparasitaire (AVIMEC®) et la vitamine C sur les paramètres biochimiques (bilan hépatique)

Les résultats de dosage des paramètres biochimiques pour les quatre lots, (témoins, traités par AV, supplémenté par vit C, et traités par vit C + AV) montrent que l'ivermectine affecte certains biomarqueurs hépatiques, alors que la supplémentation de la vit C améliore ces paramètres.

Nos résultats se résument comme suit :

2.1 Glycémie

Les résultats du dosage de la glycémie chez les quatre lots d'animaux au 21^{ème} jour de traitement sont représentés dans la **figure 26** et **tableau IV**.

Les résultats de la **figure 26** montrent une augmentation non significative ($p= 0.06$ donc $< à 0.05$) du taux de glucose observé chez les lapins traités par l'ivermectine (Av) par rapport aux témoins, elle est de 1.00 ± 0.27

Cependant les animaux Co-administrés par la Vit C sans Av montrent une légère augmentation de glucose par rapport au lot témoins (0.88 ± 0.10), alors que le traitement par la vitamine C diminue la glycémie de en comparant le lot traité (Av) et le lot traité (Av + Vit C)

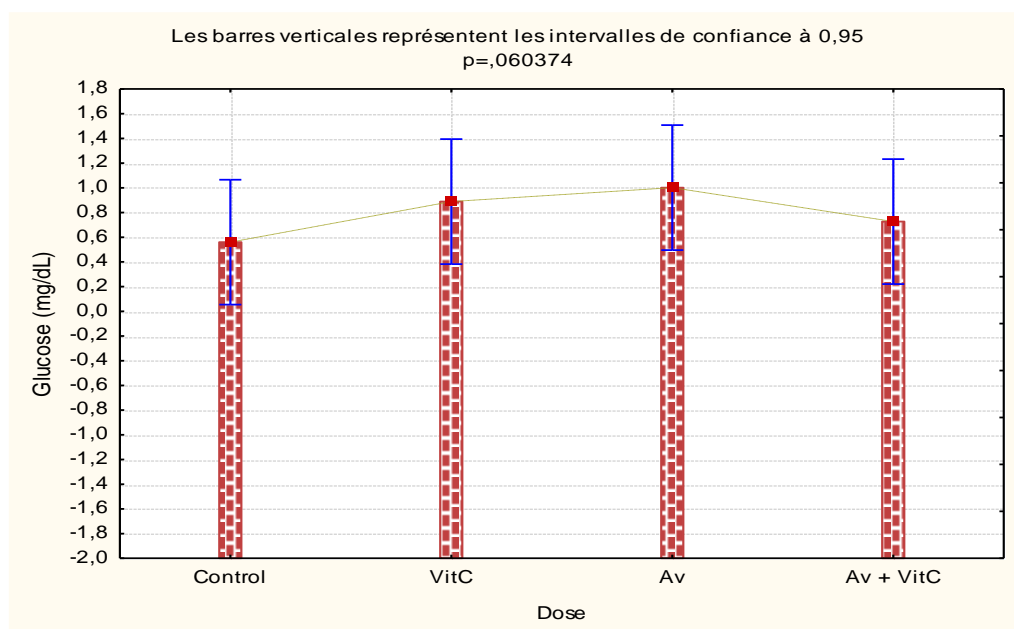


Figure 26 : Effet du traitement par l'ivermectine (AVIMEC®) et la vitamine C sur la glycémie chez les lapins males en comparaison aux témoins (prélèvement après 21 jours de traitement).

Tableau IV : taux du glucose plasmatique (\pm SD) chez les lapins durant la période de traitement

Lots	Lot1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	control	Av	Vit C	Av + vit C
glycémie (mg/dL)	0.56 ± 0.25	1.00 ± 0.27	0.88 ± 0.10	0.72 ± 0.28

2.2 Aspartate Amino- transférase (ASAT)

Les résultats de dosage de l'enzyme ASAT sont représentés sur la **figure 27** et le **tableau V**

La figure 27 résume les résultats des valeurs de l'aspartate amino-tranférase (ASAT) chez les lapins témoins et traités par l'AVIMEC® et co-administration par la vitamine C.

On constate une perturbation du taux de l'enzyme chez les traités des lapins exposés au traitement par rapport au témoin. Une augmentation significative ($p= 0.02$ donc < 0.05) du taux sérique en ASAT 16.00 ± 8.62 et 14.50 ± 8.48 sont observées chez les deux lots traités (Av et Av + Vit C) comparativement aux témoins et atteint respectivement (16.00 ± 8.62 et 14.50 ± 8.48) pour les traités et (1.85 ± 0.22) pour les témoins. Les animaux co-administrés par la vitamine C uniquement montrent une très légère augmentation de l'aspartate amino-tranférase (ASAT) par rapport aux témoins, elle est de 4.00 ± 0.77

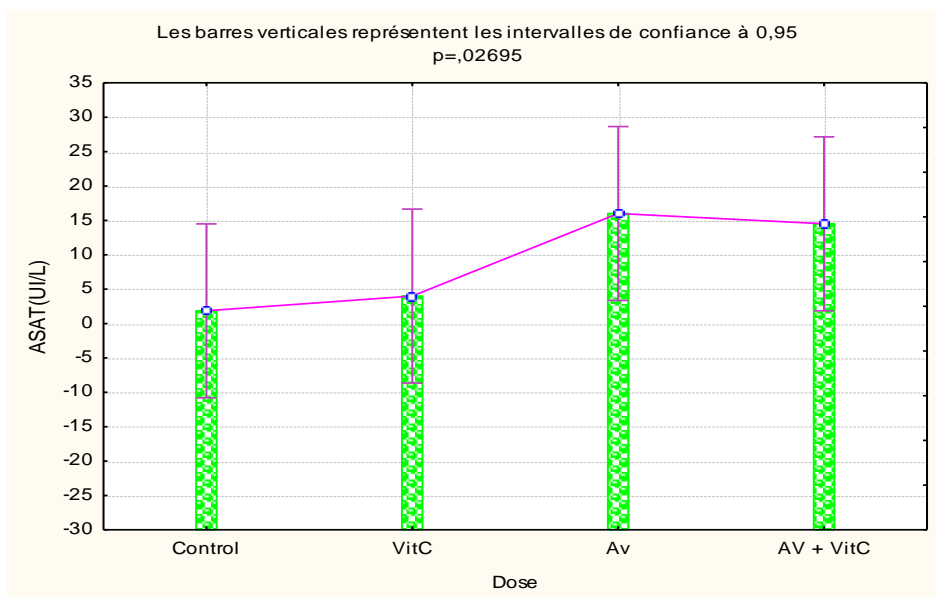


Figure 27 : Variation de l'aspartate amino-tranférase (ASAT) chez les lapins (témoin, Av, Vit C et Av + Vit C) à J 21 de traitement.

Tableau V : taux de l'aspartate amino-tranférase (ASAT) sérique (\pm SD) chez les lapins durant la période du traitement

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	control	Av	Vit C	Av +Vit C
ASAT (UI/L)	1.85 ± 0.22	16.00 ± 8.62	4.00 ± 0.77	14.50 ± 8.48

2.3 Alanine Amino- Transfère (ALAT)

Les résultats de dosage de transaminase ALAT sont représentés sur la **figure 28** et le **tableau V**

Selon la **figure 28** on note une diminution significative du taux de l'enzyme Alanine Amino-Transfère chez les lapins traités par (Av) ($p=0.01 < \alpha 0.05$), elle est d'ordre de 13.16 ± 7.40 , et chez le lot co-administré par la vitamine C uniquement 16.33 ± 3.59 .

Chez le groupe traité Av +Vit C le taux sérique d'ALAT montre une augmentation significative comparativement au groupe traité par (Av) (36.50 ± 12.87). il s'atteints des valeurs proche de témoin (34.40 ± 4.06).

Donc l'administration de la vitamine C a pu augmenter cette diminution comparant les 3 groupes traités

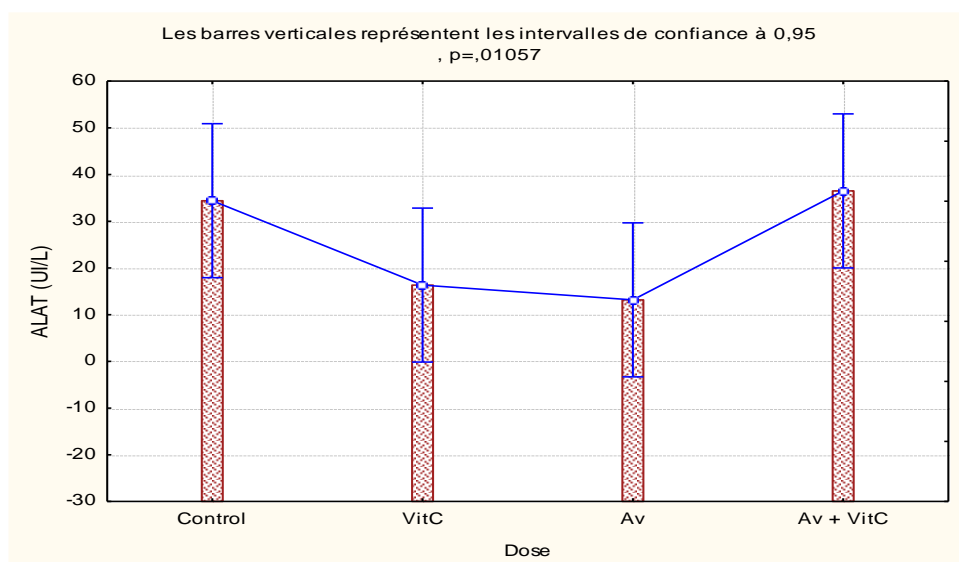


Figure 28 : Variation de l'alanine amino-transfère (ALAT) chez les lapins (témoin, Av, Vit C et Av + Vit C) durant le traitement.

Control : Groupe témoin. **AV** : Groupe traité par l'avimec. **AV+vitC** : Groupe traité par AV et Co-administré par la vitamine C. **vitC** : Groupe traité par la vitamine C.

Tableau VI : taux de l'Alanine amino-transfère (ALAT) sérique (\pm SD) chez les lapins à J 21 de traitement

Lots	Lot 1	Lots 2	Lots 3	Lots 4
Traitement	control	Av	Vit C	Av + Vit C
ALAT (UI/L)	34.40 ± 4.06	13.16 ± 7.40	16.33 ± 3.59	36.50 ± 12.87

2.4 γ -Glutamy Transférase (γ - GT)

Les résultats du dosage de la γ -Glutamy Transférase (γ - GT) chez les quatre lots d'animaux au 21^{ème} jour de traitement sont représentés dans la figure ci-dessus :

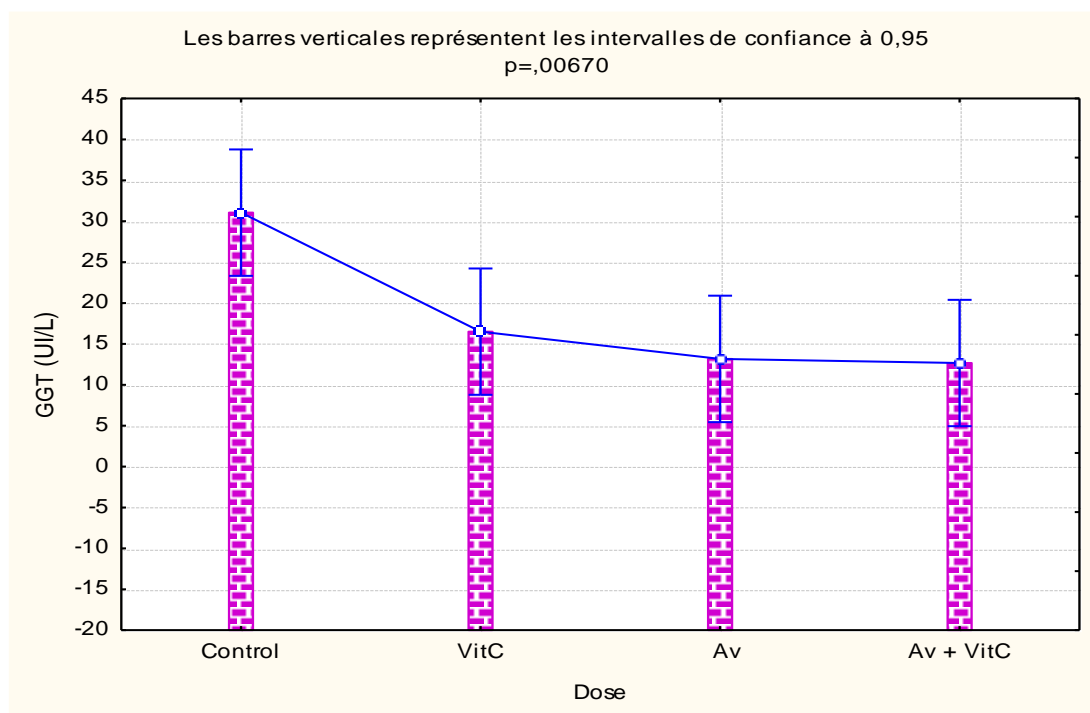


Figure 29 : variation de la γ -Glutamy Transférase (γ - GT) chez les lapins mâles en comparaison aux témoins (témoin, Av, Vit C et Av + Vit C) à J21 après traitement

Après 21 jours de traitement on a remarqué une baisse significative ($p < 0.05$) du taux plasmatique de la γ - GT chez les trois lots traités par rapport au lot témoin ; les valeurs atteignent 13.16 ± 4.33 (Av), 16.50 ± 5.03 pour la Vit C et 12.66 ± 3.16 pour Av + Vit C.

Tableau VII : taux plasmatique de la γ -Glutamy Transférase (γ - GT) (\pm SD) chez les lapins à J 21 de traitement

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	Av	Vit C	Av + Vit C
γ - GT (UI/L)	31.05 ± 0.87	13.16 ± 4.33	16.50 ± 5.03	12.66 ± 3.16

3. Histologie du cœur

3.1. Histologie

Dans le présent travail nous avons réalisé des colorations topographiques (HE et trichrome de Masson)

L'hématoxyline éosine est une coloration de base qui met en évidence le noyau et le cytoplasme du tissu musculaire cardiaque et ses différents constituants.

Le trichrome vert de Masson permet de reconnaître les différents constituants cellulaires. Les sécrétions sont soit rouge soit vertes, les muscles sont rouges et les fibres de collagène sont bleu vertes.

3.2. Colorations topographiques

Dans les planches suivantes, la coloration à l'hématoxyline éosine a permis de mettre en évidence, à faible grossissement, les différentes couches de la paroi cardiaque : endocarde, myocarde, péricarde.

Au fort grossissement, nous pouvons distinguer les différents types cellulaires constituant le tissu cardiaque : les cellules endothéliales tapissant l'endothélium et le péricarde des cellules musculaires du myocarde.

Quant à la coloration au Trichrome de Masson, à l'instar de la coloration HE, elle nous permet de distinguer la lame basale, en plus des autres constituants.

3.2.1 Coloration par l'hématoxyline éosine

- Histologie cardiaque des lapins témoins

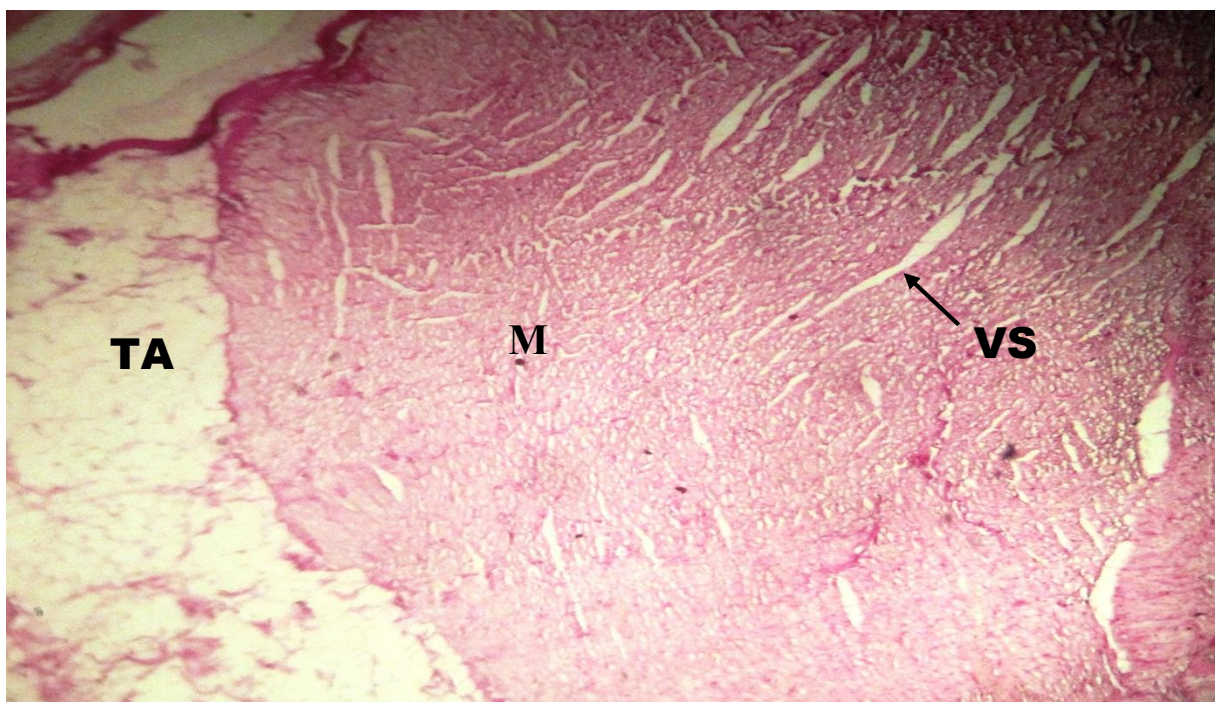
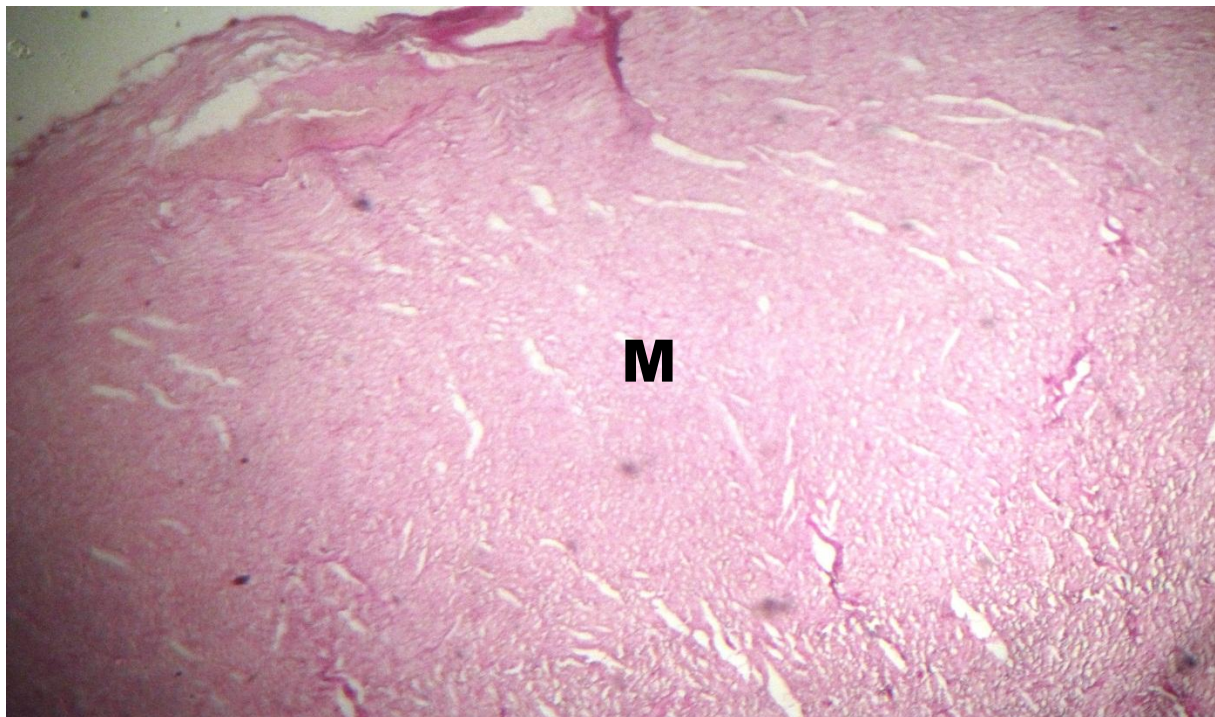


Planche 1 : Structure histologique du parenchyme cardiaque chez le lapin témoin.
Gr : 10X40.

M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux, VS : Vaisseau Sanguin.

- Histologie du tissu cardiaque des lapins traités par la vitamine C

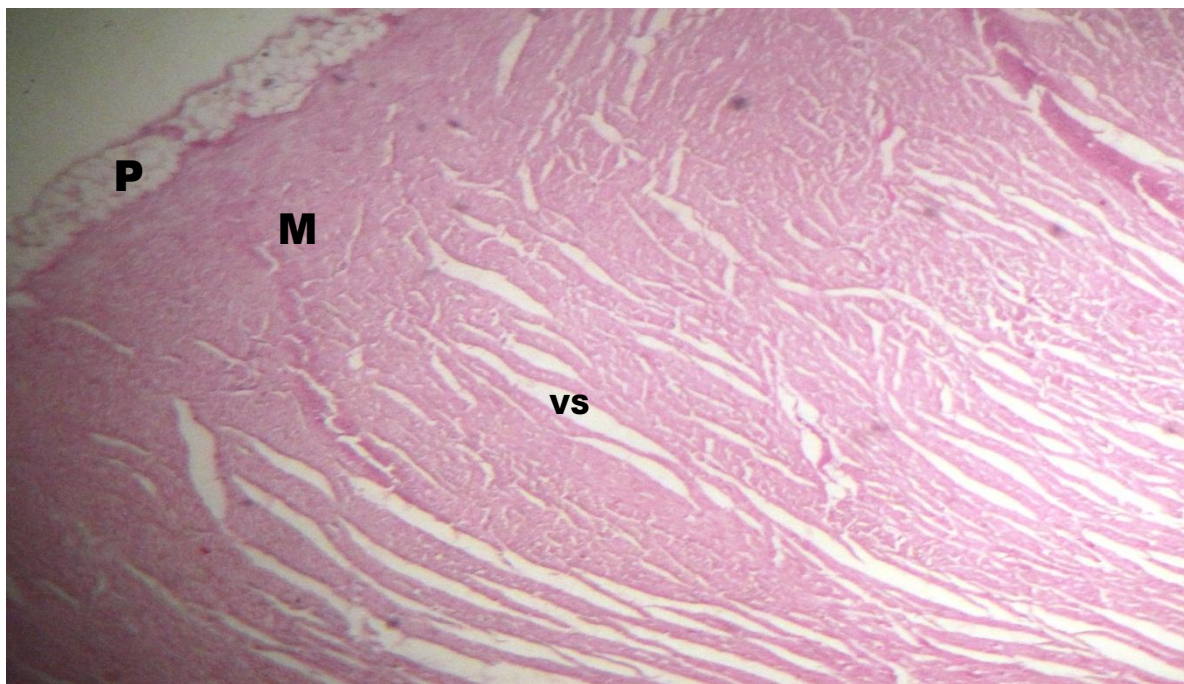
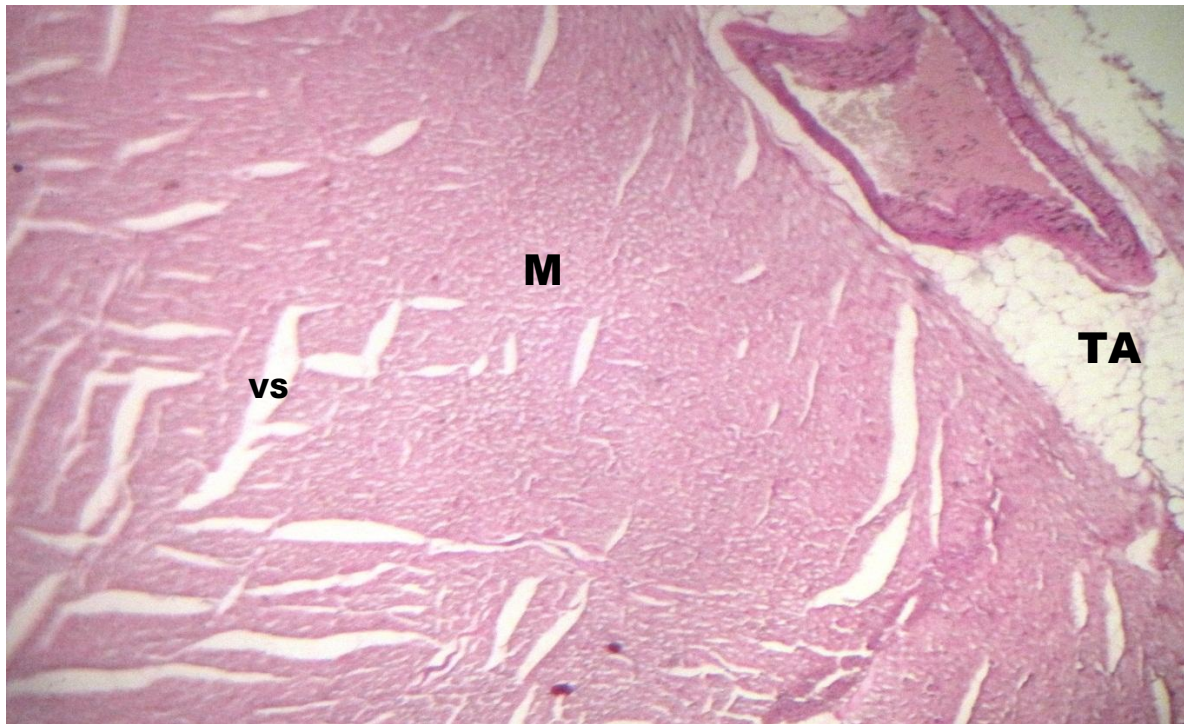


Planche 2 : Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité par la vitamine C. Gr X 40

M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux, VS : Vaisseau Sanguin, P : Péricarde,

- Histologie cardiaque des lapins traités par l'Avimec®

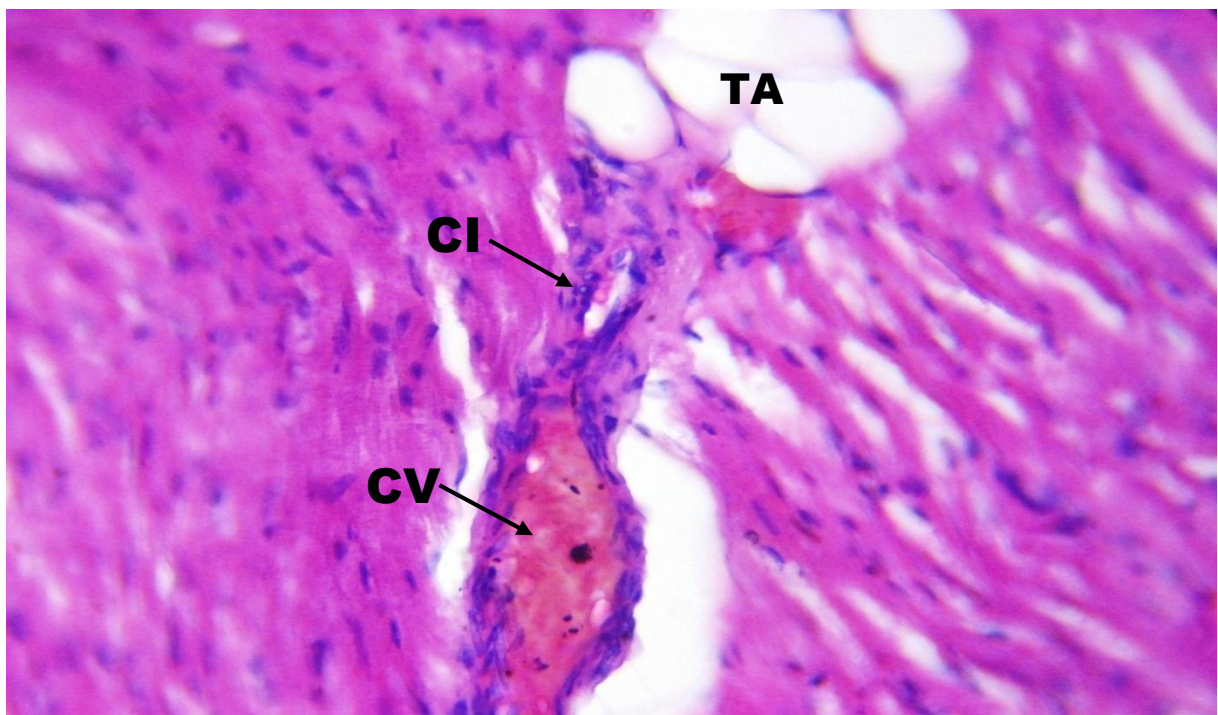
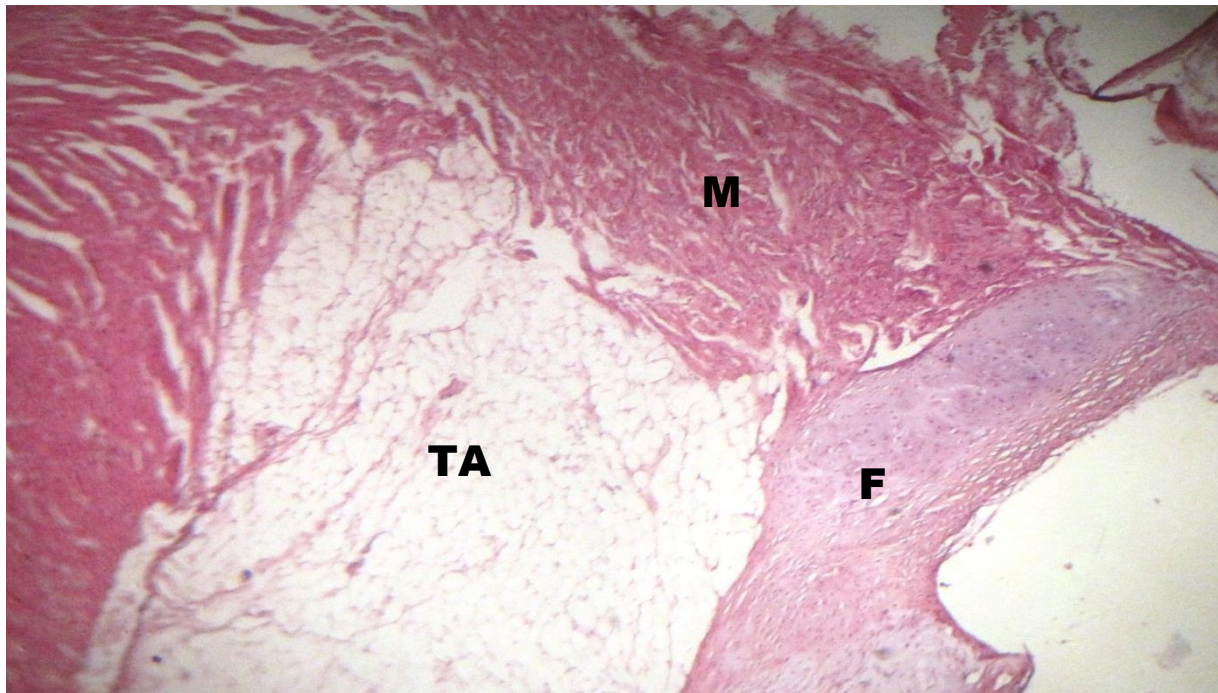


Planche 3 : Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité avec L'IVM. GrX40.

F : Fibrine, M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux, CI : Cellule Inflammatoire, CV : Congestion Vasculaire.

- Histologie cardiaque des lapins traités par l'Avimec et co-administré avec la vitamine C

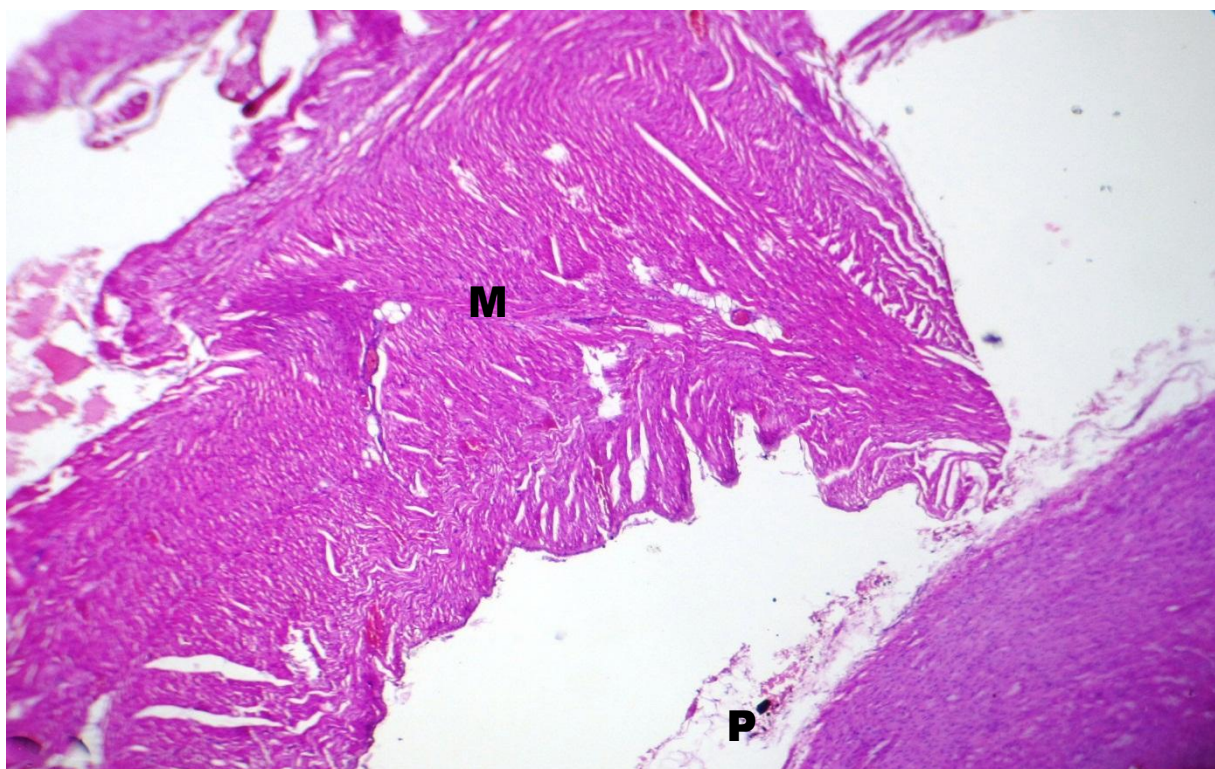
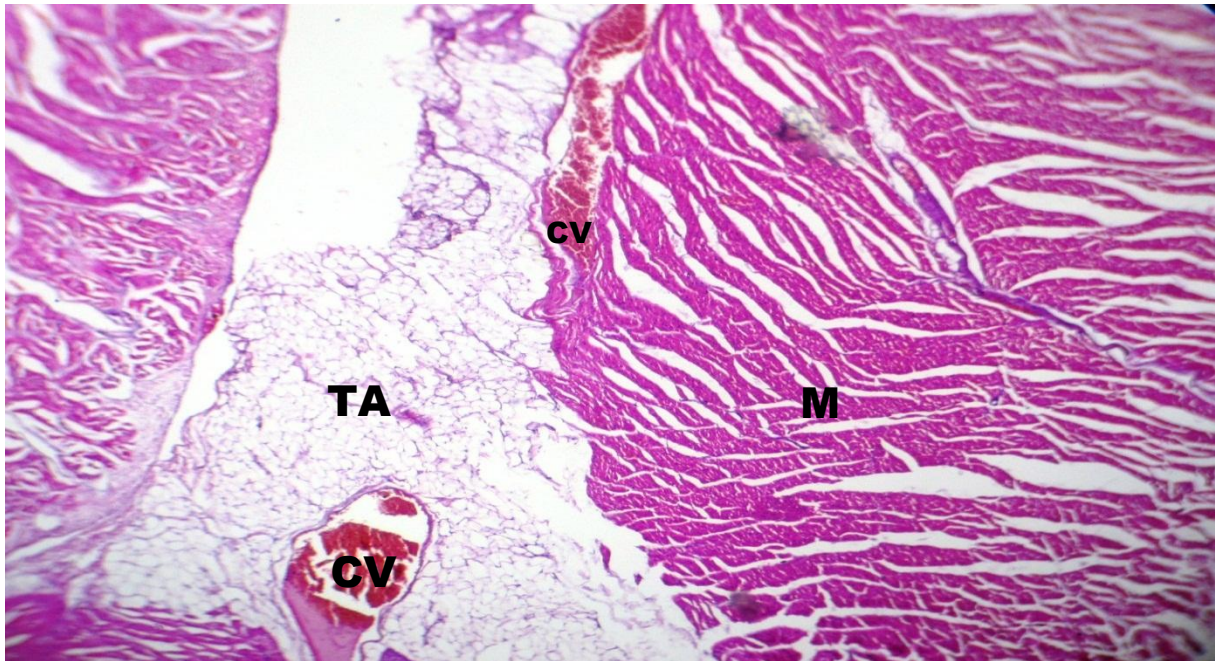


Planche 4 : Structure histologique du parenchyme cardiaque chez le lapin traité par l'Avimec et co-administré avec la vitamine C. Gr X40.

CV : Congestion vasculaire, M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux, P : Péricarde

3.2.2. Coloration au Trichrome de Masson

- Histologie cardiaque des lapins témoins

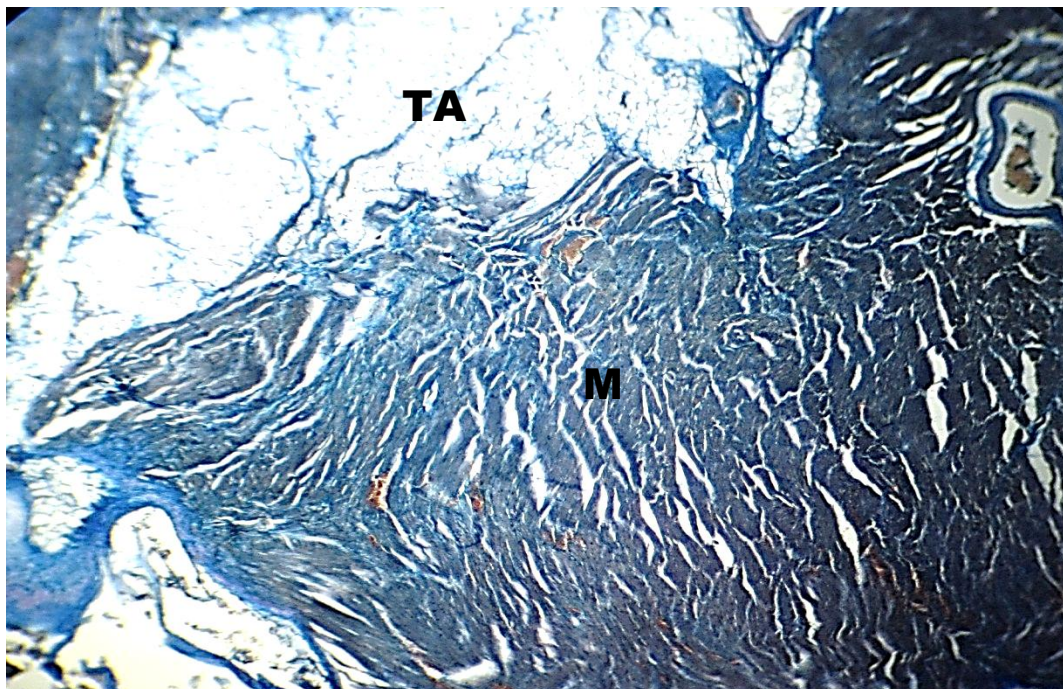
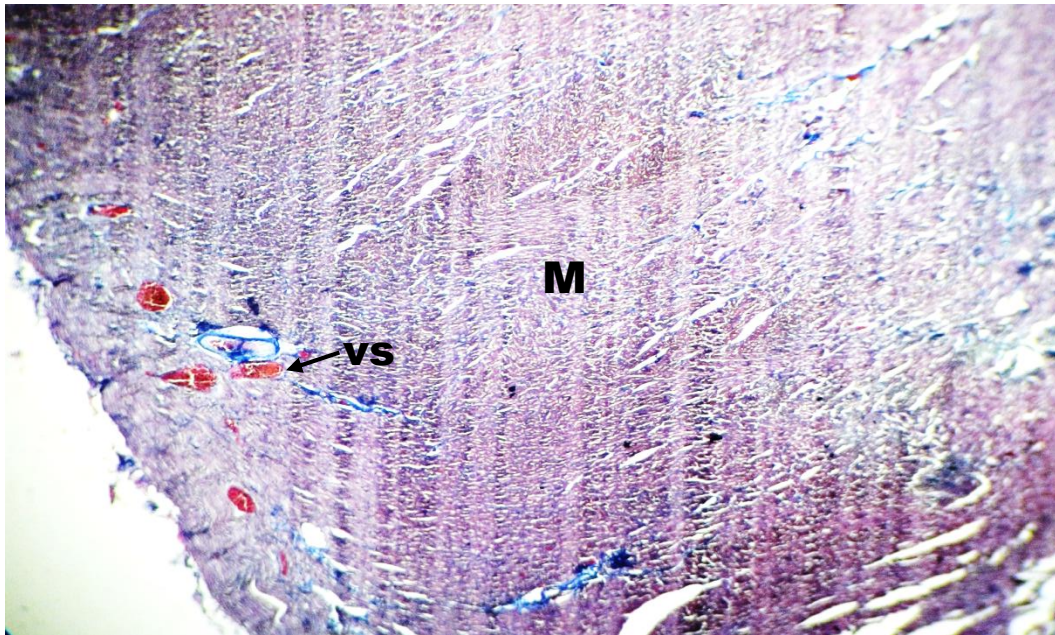


Planche 5 : Structure histologique de la paroi cardiaque chez le lapin témoin.
Gr X 40.

M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux, VS : Vaisseau Sanguin.

- Histologie cardiaque des lapins traités par la vitamine C

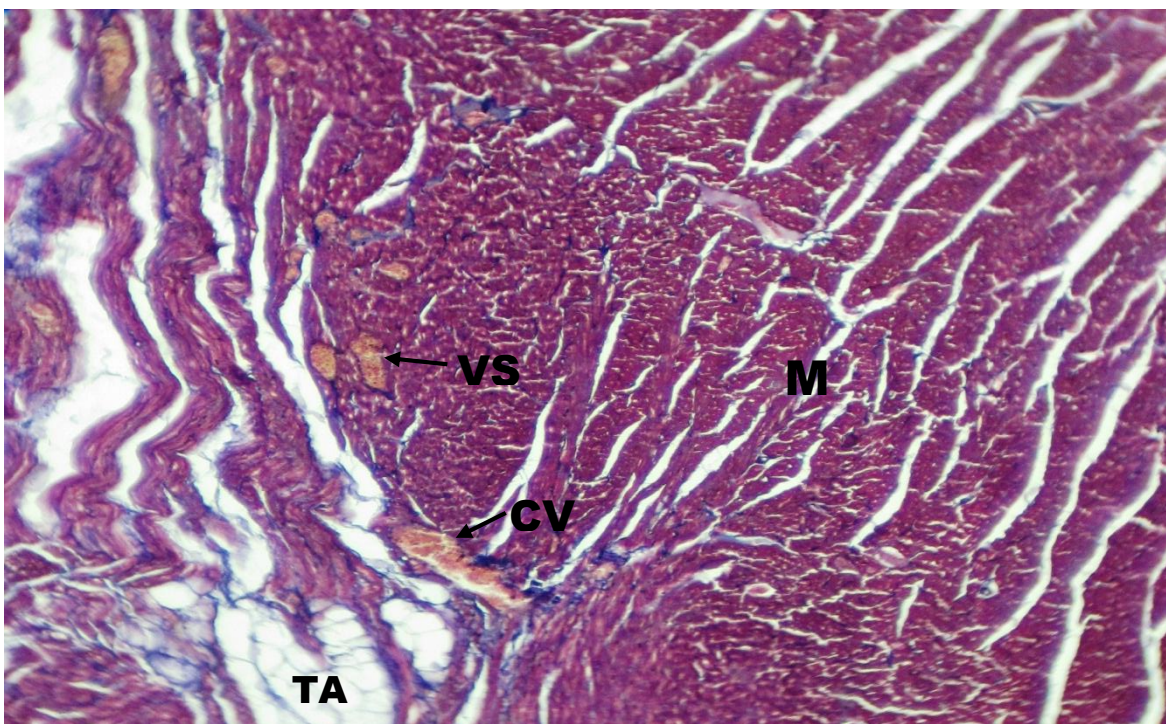
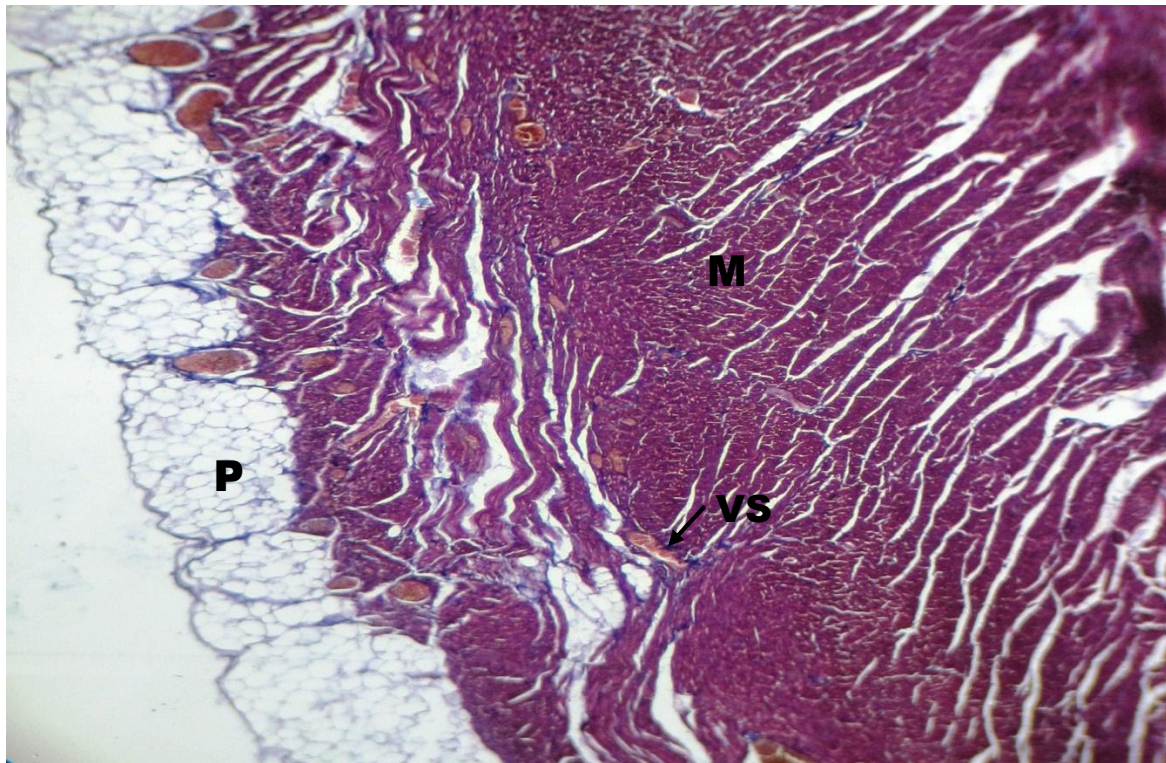


Planche 6 : Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité par la vit C . Gr X40.

CV : Congestion vasculaire, M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux, VS : Vaisseau Sanguin, P : Péricarde

- Histologie cardiaque des lapins traités par l'Avimec®

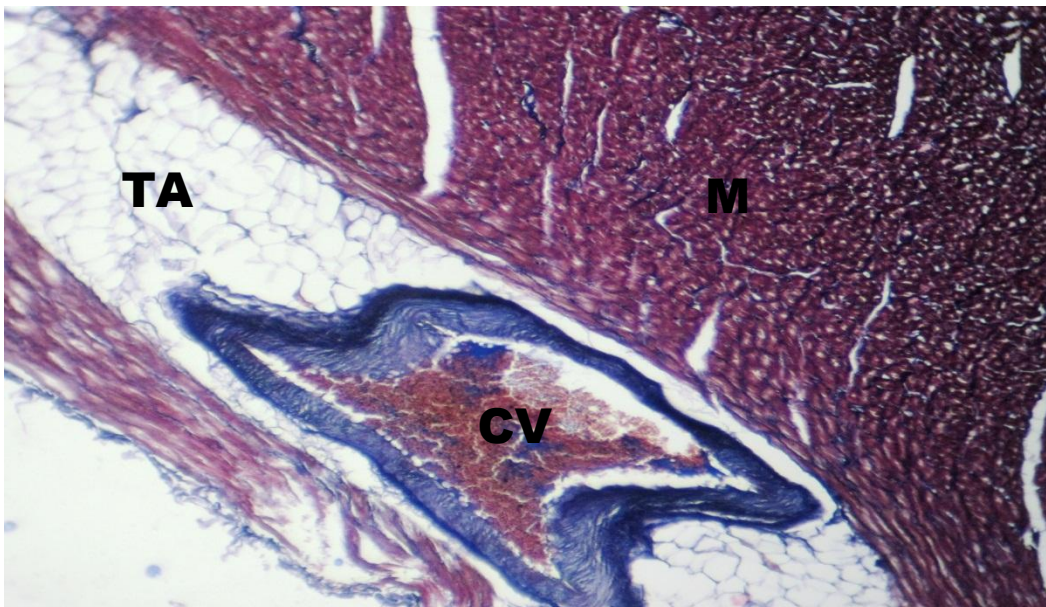
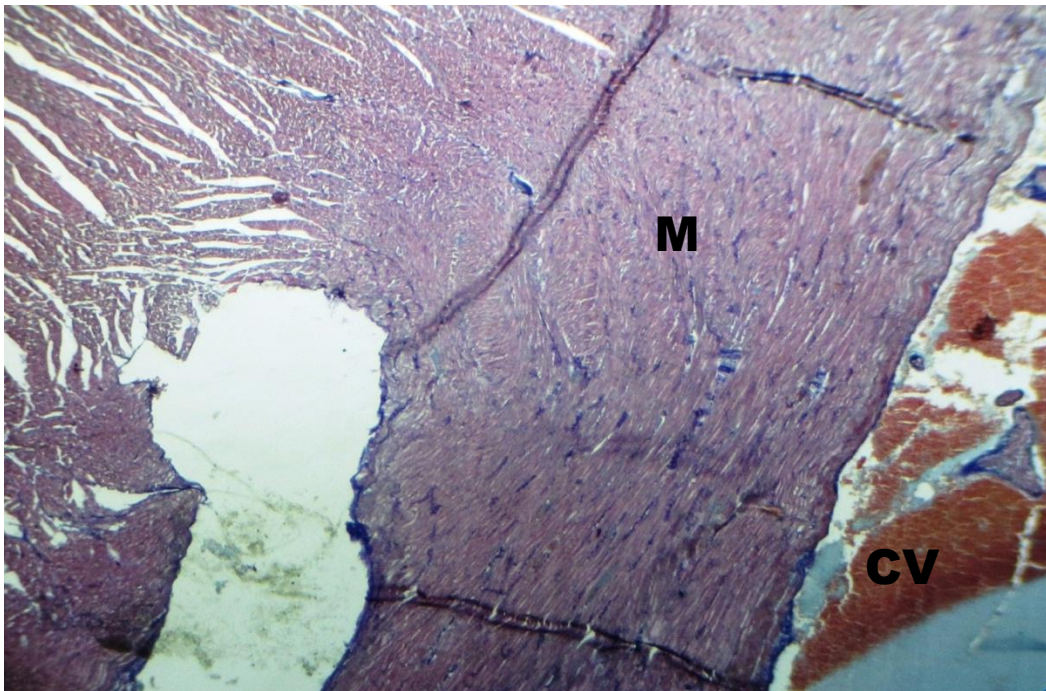


Planche 7 : Structure histologique du tissu cardiaque chez le lapin traité par Av.
Gr X 40.

CV : Congestion vasculaire, M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux.

- Histologie cardiaque des lapins traités par l'Avimec® et co-administré avec la Vit C

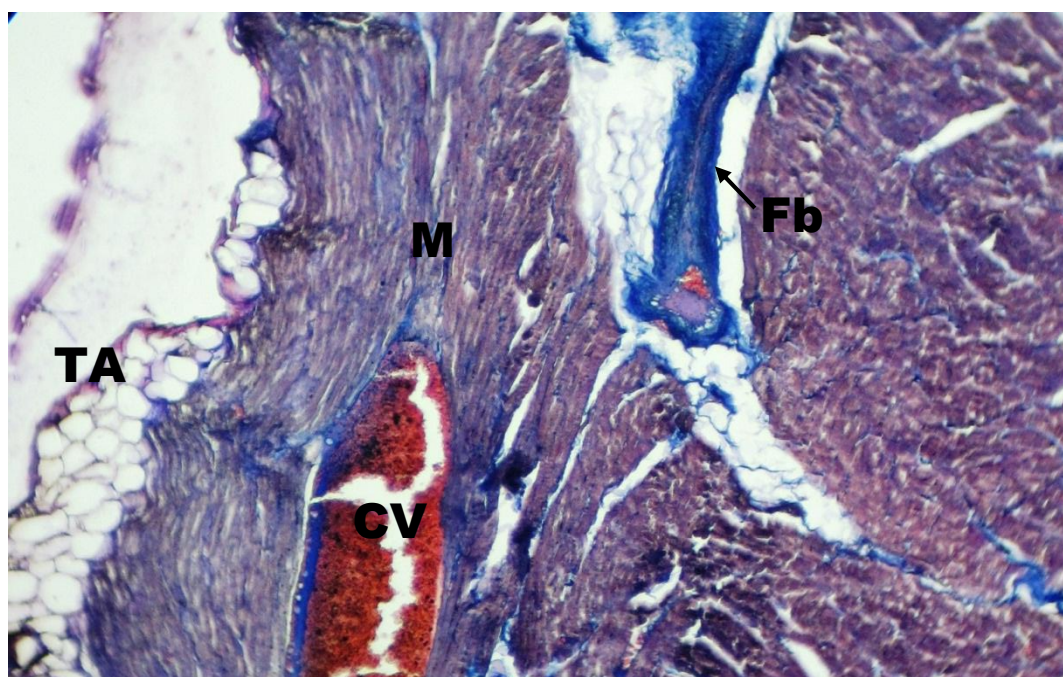
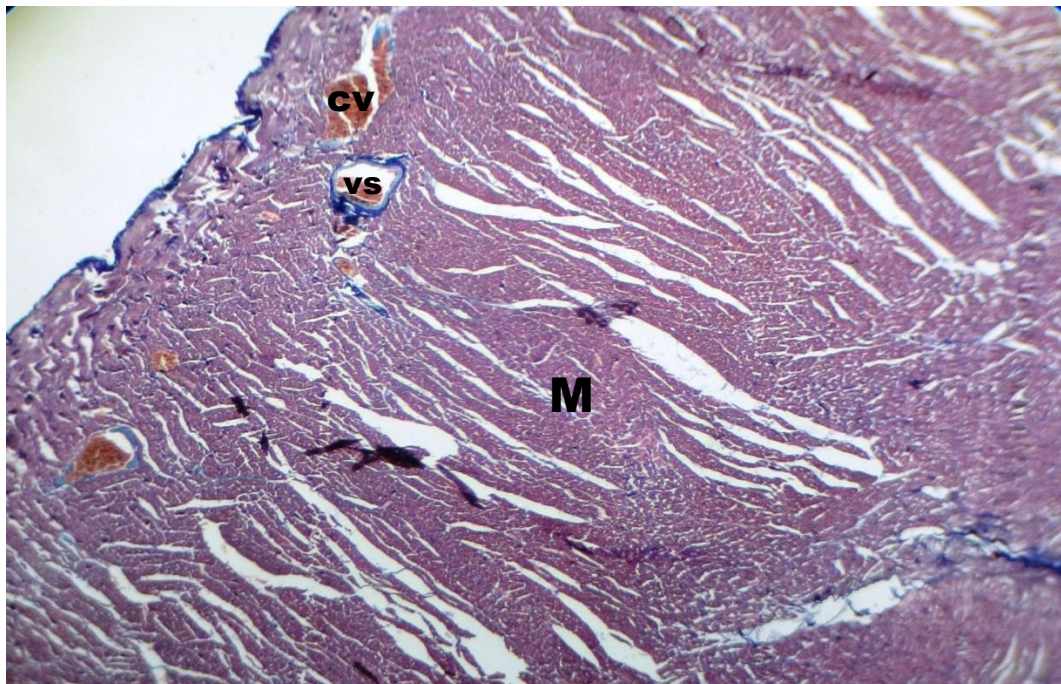


Planche 8 : Structure histologique du parenchyme cardiaque chez le lapin traité par L'Av et co-administré avec la vitamine C. Gx40.

CV : Congestion Vasculaire, Fb : Fibrose, M : Myocarde, TA : Tissu Adipeux
 VS : Vaisseau Sanguin

3.3 Interprétation des planches

L'observation des coupes histologiques du tissu cardiaque (**planches 1 et 5**) des lapins témoins révèle l'organisation histologique d'un cœur normal sans altération mise à part la présence de tissus adipeux. Au plus fort grossissement on observe endocarde est une couche unique des cellules endothéliales aplatie en continuité avec l'endothélium des vaisseaux qui arrivent et partent du cœur, le myocarde est plus épais au niveau des parois ventriculaires constitué du muscle cardiaque (cardiomyocytes) dont la structure s'accorde avec les particularités fonctionnelles du cœur et contient des vaisseaux sanguins et des nerfs, l'épicarde est constitué par une couche des cellules mésothéliales aplaties.

L'observation microscopique des coupes histologiques du tissu cardiaque (**planches 3, 7**) des lapins traités pendant 21 jours par l'ivermectine comparativement avec le témoin révèle une architecture plus au moins désorganisés, Les principaux lésions histologiques du parenchyme cardiaque observés sont :

- Une hémorragie et extravasation sanguine.
- Phase aigüe d'inflammation (infiltration des cellules inflammatoires).
- Phénomène vasculo oxydatifs
- Œdème.
- Fibrine.

Selon les **Planches 2, 6**, on remarque que la structure du parenchyme cardiaque des lapins traités par l'ivermectine et la vitamine C ressemble à celle du groupe témoin mettre en évidence une architecture moins désorganisée, nous avons remarqué une très faible hémorragie, absence d'inflammation, œdème et fibrine, le tissu cardiaque ne présente pas des altérations histologiques comme celle observées chez les traités. En conséquence, la vitamine C diminue les effets indésirables causés par le médicament vétérinaire (AVIMEC®) sur l'histologie cardiaque des lapins. Cela explique l'effet amélioratif et l'action protectrice de la vitamine C sur l'histoarchitecture du cœur.

II. DISCUSSION

Notre étude consiste à évaluer l'action protectrice et améliorative possible de la vitamine C contre les lésions liées à l'administration d'un médicament vétérinaire AVIMEC® dont la matière active est l'ivermectine pendant 21 jours chez le lapin mâle.

Notre travail répond à cet objectif par l'analyse comportementale et biochimique (bilan hépatique), ainsi que l'évolution pondérale, le poids absolu et relatif du cœur et son histologie.

Les résultats obtenus ont pu mettre en évidence les effets toxiques de l'ivermectine (AVIMEC®) et l'effet amélioratif de la vitamine C.

Les principales manifestations de toxicité observées suivant l'administration de l'IVM dans notre expérimentation se résument comme suit : des troubles du système nerveux central, baisse d'activité des animaux. Ces observations sont en accord avec ceux rapportés par **Abdou et Sharkawy, (2004)**. Ces troubles neurologiques sont due à la fixation de l'ivermectine sur les canaux chlorures glutamate-dépendants (mais aussi les canaux liés aux récepteurs GABA, pour acide γ -amino-butérique) (**Sebbag, 2011., Bruyère et al., 2013**).

D'après l'étude de **Sherman, (2011)** chez certaines races de chiens, le gène MDR1 qui code La glycoprotéine P peut présenter une mutation et code pour une glycoprotéine P non fonctionnelle : le cerveau devient alors perméable à certaines molécules tel que l'ivermectines un substrat de la p-gp permettant ainsi son accumulation. Par conséquent, chez ces chiens, l'administration d'ivermectine engendre des symptômes d'hypersensibilité et neurotoxicité.

Chez ces chiens, des études ont montré que les concentrations cérébrales en ivermectine étaient 80 à 90 fois plus élevées en comparaison a ceux ayant une glycoprotéine P fonctionnelle, avec les posologies usuelles (**Roulet et al., 2003**). Lors de l'utilisation accidentelle d'ivermectine chez certain races du chien, on observe des signes de neuro-intoxication : tremblements, crises convulsives, chutes.

L'apparition de la diarrhée durant l'expérimentation est probablement due à la faible teneur en fibre de l'aliment ONAB fourni au lapin car selon **Gidenne, (2001)** la cellulose joue un rôle primordial dans l'alimentation du lapin. L'analyse biochimique de l'aliment montre que les lapins sont nourris de granulés à volonté, pauvre en fibre (cellulose) et riche en lipides ceci confirmé par **Drissi et Dekali (2016)**.

Nos résultats montrent que les lapins traités uniquement par l'AVIMEC® présentent une augmentation des concentrations plasmatiques du glucose, comparés aux témoins et les traités par (Av + Vit C) qui présentent des valeurs proches aux témoins, donc le traitement par la vitamine C a diminué la concentration de glucose chez les animaux. Cette hyperglycémie due à la toxicité de l'ivermectine. Ces résultats sont identiques à ceux de nombreux auteurs **Aris et Malomo, 2009** suite à l'étude toxicologique de l'ivermectine chez le rat, et **khaldoun et al., 2015** suite à l'évaluation de la toxicité des avermectines chez le rat.

Augmentation du glucose plasmatique probablement dû aux effets du stress oxydant induit par l'AVIMEC®. En effet, le stress oxydant est responsable d'une multitude de dysfonctions métaboliques est un facteur clé caractéristique de la résistance à l'insuline (**Izquierdo-Vega et al., 2006**).

Le pancréas, qui a un rôle critique dans la sécrétion de l'insuline, du glucagon et des enzymes digestives, est un organe cible dans la toxicité des pesticides. L'effet du pesticide sur cet organe peut altérer le métabolisme des hydrates de carbone donc perturbation de la glycémie (**Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011**).

Cependant L'amélioration de la glycémie chez les lapins traités par la vitamine C pourrait être expliquée par son action antioxydant. D'après l'étude d'**Hussein et al., (2012)**, montre que l'administration de la vitamine C permet d'attenué significativement la glycémie chez les rats traités par un mélange de fenvalérate et de vitamine C par rapport à ceux traité uniquement par le fenvalérate (Insecticide de la famille des préthrinoides).

Les paramètres biochimiques varient lors d'un stress, douleur ou de souffrance. Nos résultats montrent une augmentation de l'aspartate amino-transférases (ASAT) par rapport aux lapins témoins. Cette augmentation est en accord avec les résultats de **khaldoun et al., 2013** suite à un traitement par une avermectine « abamectine » chez le rat.

D'autres recherches rapportées par **Mossa et al., 2011** ont exposé des rats à un mélange d'insecticides de la famille d'organophosphates pendant 28 jours provoque une toxicité hépatique induite par des taux élevés d'aspartate aminotransférase sérique.

Ozturk et al., (2009) ont également signalés l'effet protecteur de l'acide ascorbique contre le stress hépatotoxique et oxydatif causé par le tétrachlorure de carbone dans le foie des rats Wistar.

Le foie, principal organe de détoxification, est capable de neutraliser toutes les substances toxiques. Vu son rôle dans la transformation des xénobiotiques environnementaux, le foie présente un grand risque de dommages (**Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011**). Les transaminases (ASAT et ALAT) dans le plasma reflètent l'activité fonctionnelle du foie. Ces enzymes sont principalement utilisées dans l'évaluation des dommages et du dysfonctionnement hépatiques.

Nous avons remarqué que l'ivermectine induit une perturbation des transaminases et la γ -GT. Nos résultats similaires à ceux trouvés par **Atakisi et al., (2009)** qui ont signalés une augmentation de taux plasmatique de la γ -GT chez le lapin traité par des doses thérapeutiques de l'ivermectine, aussi **Meligi et Fawzy Hassan, (2017)** ont montrés que l'abamectine provoque une augmentation de l'ALAT chez les rats albinos mâles.

Nos résultats ont prouvé que l'administration du l'ivermectine a causé une lésion hépatique chez les lapins, démontré par la variation des niveaux plasmatiques de ces trois enzyme suggérant que l'excessive utilisation de ce médicament vétérinaire pourrait causer des dommages critiques à l'organe.

La vitamine C joue un rôle important dans la protection contre la toxicité des insecticides particulièrement dans la toxicité hépatique en tant qu'agent antioxydant (**Sinisa et al., 2008** ., **Bashandy et AlWasel, 2011**). Plusieurs études ont montré leurs effets bénéfiques et protecteurs contre l'hépatotoxicité induite par plusieurs xénobiotiques (**Shalan et al ., 2005** ., **Prabu et a., 2011.**, **khaldoune et al.,2016**).

La réduction de poids corporel est un médiateur de la détérioration de l'état de santé générale du rat.

En effet, l'administration du médicament vétérinaire (Avimec®) chez les lapins a provoqué une diminution du poids corporel après trois semaines de traitement en comparaison avec les lapins témoins qui présente une croissance normale durant la période de traitement et ceux traités par

la vitamine C. Ceci pourrait être expliqué par la diminution des prises quotidiennes en aliment et en eau.

Ces résultats permettent de suggérer que l'ivermectine présente des effets néfastes sur la croissance corporelle des lapins. Des résultats similaires sont rapportés chez des animaux traités par l'abamectine et l'émamectine benzoate (molécules de la même famille), qui montrent une baisse du poids corporel (**khaldoun et al., 2013., khaldoun et al., 2015**).

Hamed et Abdel-Razik, (2015) ont également signalés une baisse de poids chez les rats albino suite à un traitement par l'abamectine (même famille d'ivermectine).

Dans nos conditions expérimentales, La co-administration de la vitamine C aux lapins traités par l'AVIMEC® permet le maintien du poids proche de celui du témoin. Ceci pourrait être dû à la réduction de l'accumulation des radicaux libres induite par les antioxydants et confirmé par l'augmentation de la consommation quotidienne de nourriture. Ces résultats montrent l'effet amélioratif de la vitamine C co-administré avec l'AVIMEC® contre les altérations et normalise le poids corporel. Nos résultats concordent avec ceux observés par **Al-Jassim et al., (2015)** suite à une étude sur l'effet amélioratif de la vitamine C aux effets toxiques de l'ivermectine.

Gokce Uzun et al (2009) ont également signalé que l'administration de vitamine C améliore la fonction reproductrice (la motilité et la morphologie du sperme). Lorsque la vitamine C est administrée à des doses modérées, celle-ci semble réduire les effets toxiques de l'Emamectine benzoate sur l'histopathologie des testicules et du foie de rats Wistar, probablement en réduisant son accumulation dans les testicules et le foie de rats Wistar (**khaldoun et al 2015**).

En ce qui concerne les effets sur le poids absolu et relatif du cœur, nous avons remarqué une légère diminution chez les lapins traités (Av) et co-administré par Vit C uniquement par rapport au témoin. Cette diminution peut être due aux effets toxiques du médicament vétérinaire (AVIMEC®) qui provoque des altérations et des lésions au niveau du parenchyme cardiaque.

En revanche, le traitement des lapins par la vitamine C (Av + Vit C) a entraîné une amélioration du poids absolus et relatifs du cœur, cette amélioration est due à l'effet protecteur de vitamine C contre la toxicité de l'ivermectine.

L'ensemble de ces résultats sont confirmés par l'étude de l'histologie qui révèle que :

Chez les lapins témoins, l'examen microscopique révèle une architecture normale sans lésions avec la présence de tissu graisseux ; probablement due à l'alimentation ONAB donnée aux lapins riche en lipides et pauvre en cellulose, ou les animaux sont obèses.

L'analyse des coupes histologiques du cœur des lapins traités par l'ivermectine montre des lésions structurales remarquables qui se manifestent par une atteinte du parenchyme cardiaque. Les altérations observées au cœur de traitement caractérisées par une hémorragie importante et l'infiltration des cellules inflammatoires, phénomène vasculo-oxydative, avec présence d'œdème et l'accumulation de plasma en dehors de vaisseaux sanguins, ainsi la présence de fibrine probablement due à la coagulation sanguine qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Les altérations tissulaires sont moins importantes voire nulles chez les lapins traités par l'Avimec® et la vitamine C. Ce dernier favorise un grand nombre de réactions métaboliques, notamment le métabolisme des protéines (y compris la disposition du collagène dans la formation du tissu conjonctif) (Gropper et Smith, 2012).

Conclusion

Conclusion et perspectives

Un médicament vétérinaire est toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques.

A travers cette étude, nous avons montrés les effets toxiques d'une forte dose d'un médicament vétérinaire de la classe antiparasitaire « Avimec® » dont la matière active est l'ivermectine et en parallèle l'effet bénéfique de la co-administration de la vitamine C ou l'acide ascorbique chez le lapin mâle.

A la lumière des résultats obtenus, une ladministration de l'ivermectine entraine des signes de toxicité à savoir : une perte de poids corporel et du poids absolu et relatif du cœur, une perturbation des principaux marqueurs hépatiques à savoir glycémie, les transaminases ASAT, ALAT et la γ -GT.

Pour l'examen histologique, des lésions structurales du tissu cardiaque ont été observées suite au traitement par l'Avimec alors que, l'administration de la vitamine C améliore ces altérations ce qui confirme l'effet protecteur de ce dernier.

A travers cette étude on constate que l'Avimec® provoque un dysfonctionnement de la fonction hépatique et une désorganisation de la structure tissulaire de la paroi cardiaque. D'autre part la vitamine C possède un effet amélioratif contre la toxicité de l'ivermectine donc c'est un produit intéressant dans le domaine thérapeutique et la santé.

L'étude effectuée reste partielle des études plus approfondis doivent être reprises afin de mieux évaluer l'échelle moléculaire de mode d'action de la vitamine C. Ces résultats ouvrent des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre d'identifier clairement d'une part d'autres effets toxiques sur d'autres fonctions notamment le système nerveux central, le système endocrinien et la fonction reproductrice.

***Références
bibliographiques***

Références bibliographiques

A

- **Abdou A, Scharkawy A (2004).** Some Toxicological studies on ivermectin in goats. Proceeding of the 20 annual meeting of the Egyptian society of toxicology. Bibliotheca Alexandria.
- **Alberich, M (2014).** Impact de l'ivermectine sur les systèmes de detoxification des xenobiotiques : régulation chez l'hôte et chez le nématode. Thèse doctorat, Université de Toulouse.
- **Al-Jassim K.M, Alaal-Deen Hassan Jawad L.D.H, Al-Masoudi E, khadim S.M (2015).** Biochemical and histological alterations in the liver due to repeated administration of ivermectin alone or with combination of vitamin c in local female rabbits. journal of international academic research for multidisciplinary 3 , (7) 232-5083
- **Anthony. F, Clotilde. P, Bruno. V (2015).** biologie de l'alimentation humaine. 2^e édition (école diététique et nutrition humaine). p (411-415-419-425).
- **Arise R.O, malomo S.O, 2009.** Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. African journal of biochemistry research 3(5), 190-197.
- **Atakisi E, Atakisi O, Tobcu B, Uzun M (2009).** Effects of therapeutic dose of ivermectin on plasma nitric oxide and total antioxidant capacity in rabbits. European Review for Medical and Pharmacological Science. 13, 425-429.
- **Aziouaz, F (2013).** anatomie du cœur : topographie et dissection. Thèse doctorat. université sidi Mohammed ben abdellah.

B

- **Ball G.F.M (2004).** Vitamins: Their role in the human body. Blackwell Publishing, Oxford. 449p.
- **Bashandy S.A., AlWasel S.H. (2011).** Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats: Protective Role of Vitamin C. *Journal of Pharmacology and Toxicology.* 6(3): 283-292.

- **Bassissi Mf, Alvinerie M, Lespine A (2004).** Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol.Pharmacol.*, 138 (4), 437-444.
- **Bengone-Ndong T, Alvinerie M (2004).** Macrolides antiparasitaires : propriétés pharmacologiques générales et recommandations d'usage dans le contexte vétérinaire africain. 57 (1-2), 49-58.
- **Berthelot E, Ennezat P.V, Sitbon O (2015).** Comprendre le cœur droit défaillant. , 20 (16), 2-8.
- **Bishop BF, Bruce CI, Evans NA et al (2000).** Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats. *Veterinary Parasitology.* 91(3-4), 163-176.
- **Bitar D, Thiolet J, Haeghebaert S, et al. (2012).** La gale en France entre 1999 et 2010. augmentation de l'incidence et implications en santé publique. *Ann Dermatol Venereol.*;139:428-434.
-
- **Bohand X, Edouard B, Maslin J (2004).** Médicaments antihelminthiques Antihelminthic drugs. 1 (2004) 221–233.
- **Bourgeois C (2003).** Les vitamines dans les industries agroalimentaires. Editions TEC & DOC, Paris. 708p.
- **Bruyère F, Desoubreaux G, Malavaud S, Fourcade C, Chandénier J, Lachaud L, Guy L, Karsenty G, Bastide C, Lavigne J-P, Sotto A (2013).** Les médicaments anti-infectieux non antibiotiques en urologie. 23,1342-1357.

C

- **Cabasson, A (2008).** Estimation et Analyse des Intervalles Cardiaques. Thèse doctorat. Université de Nice - Sophia Antipolis.
- **Chosidow A; Gendrel, D (2015).** Tolerance de l'ivermectine orale chez l'enfant. Elsevier, Service de pédiatrie générale, hôpital Necker-Enfants-Malades, France.
- **Chu. C (2013).** Etude de l'effet sur la p-glycoprotéine (ABCB1) de deux médicaments dirigés contre le récepteur facteur de croissance épithéliale (EGFR), le cétuximab et le lapatinib et conséquence sur la pharmacocinétique et l'efficacité anti-tumorale de médicaments substrats de (ABCB1). Thèse doctorat. Université PARI-SUD 11.

- **Combs G F (2008).** The vitamins, fundamental aspects in nutrition and health- 3^{ème} Ed., Elsevier Academic Press. P (603).

D

- **Dauzat M, (2002).** Manuel de physiologie cardiovasculaire intégrée. Suramps Medical, France.
- **De Blas, C; Wiseman, J(2010).** *Nutrition of the Rabbit*, 2nd Edition. CAB International, 333p.
- **Develoux M (2004).** Ivermectine. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 131 (6-7), 561-570.
- **Djeffal A (2014).** Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « méthomyl » chez le rat Wistar : Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. thèse doctorat. Université Badji Mokhtar-Annaba.
- **Drissi W, Dekali L (2016).** Effet amélioratif de la vitamine C chez le lapin male traité par l'ivermectine (Avimec) bilan lipidique. Mémoire de fin d'étude. Université Blida I

E

- **Elias. A; Oputiri. D (2013).** Hepatoprotective Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid). 4, 84-92.
- **Eraslan G, Kanbur M, Liman Bc, Cam Y, Karabacak M, Altinordulu S (2010).** Comparative pharmacokinetics of some injectable preparations containing ivermectin in dogs. *Food Chem. Toxicol.*, 48 (8-9), 2181-2185.
- **Etienne-Paul D'Alché, (2003).** comprendre la physiologie cardiovasculaire, Flammarion Médecine-Sciences.

F

- **Fellowes, R.A. Maule, A.G. Marks, N.J. Geary , T.G. Thompson, D.P .Halton, D.W(2000).** Nematode neuropeptide modulation of the vagina vera of *Ascaris suum*: in vitro effects of PF1, PF2, PF4, AF3 and AF4. *Parasitology* 120 (Pt 1), 79-89.
- **Fortin, J. (Éd.) (2002).** Le corps humain : comprendre notre organisme et son fonctionnement. Montréal : Québec Amérique.

G

- **Geary, T.G. (2005).** Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends Parasitol.* 21, 530-532.
- **Gérard T, Sophie B, Anne-Marie C, Damien S, Lucie T (2016).** Embryologie et histologie humaines. Edition Elsevier Masson. P : 376.
- **Gerreschi. E (2013).** Contribution à l'Appréhension du Système Cardiovasculaire (Modélisation et Traitement de Signaux issus de la Macrocirculation et de la Microcirculation sanguines). thèse doctorat. Université d'angers.
- **Giannetti, L ; Giorgi, A ; Necci, F ; Ferretti, G ; Buirelli, F; Neri, B (2011).** Validation study on avermectine residues in foodstuffs. *Analytica Chimica Acta.* 700 (2011), 11–15.
- **Giden T (2001).** Besoins en fibres et sécurité digestive du lapin en croissance cuniculture. 157, 7-10
- **Gidenne T (2015).** Le lapin : de la biologie à l'élevage. © Edition Quae. P (270).
- **Gilbert L (2009).** Etude de la biosynthèse de l'ascorbate et des métabolismes associés chez la Tomate : Rôle de la L-galactono-1,4-lactone déshydrogénase et de la GDP-D-mannose-3',5'-épimérase. thèse doctorat. Université Victor Segalen Bordeaux 2.
- **Gokce Uzun F, Kalender S, Durak D, Demir F, Kalender Y (2009).** Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. 47 (2009) 1903–1908.
- **Gotti G (2016).** Modification de surfaces électrochimiques par des nanoparticules d'or pour la détection de molécules impliquées dans le stress oxydant. Thèse doctorat. Université de toulouse.
- **Gropper S.S, Smith J.L (2012).** Advanced Nutrition and Human Metabolism. Wadsworth, 6^{ème} édition. USA. 310-318.

H

- **Hamed N.A, Abdel-Razik R.k (2015).** Biochemical Alterations Induced by Abamectin in Albino Rats, *Rattus norvegicus* .36, 268-273.

- **Hejmadi, M.V., Jagannathan, S., Delany, N.S., Coles, G.C., Wolstenholme, A.J., (2000)**, L-glutamate binding sites of parasitic nematodes: an association with ivermectin resistance? *Parasitology*. 120 (Pt 5), 535-545.
- **Hennessy, DR. Alvinerie, MR (2002)**. Pharmacokinetics of the macrocyclic lactones: conventional wisdom and new paradigms. In macrocyclic lactone in antiparasitic therapy-Edited by Vercruyse J and Rew RS. CABI Publishing H.
- **Hernando, M.D., Suarez-Barcena, J.M., Bueno, M.J.M., Garcia-Reyes, J.F., Fernandez-Alba A.R. (2007)**. Fast separation liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the confirmation and quantitative analysis of avermectin residues in food) *J of Chromatogr A*, 1155, 62–73.
- **Hessein H.K, elnaggar M.H, AL-Dailamy J.M (2012)**. Protective role of Vitamin c against hepatirenal toxicity of fenvalerate in male rats. *Global Advenced Research Journal of Environmental Science and Toxicology*. 1(4), 60-65.

I

- **Iqbal K, Khan A, Khattak M (2004)**. Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health. *Pakistan Journal of Nutrition*. **3(1)**: 5-13.
- **Izquierdo-Vega J.A., Soto C.A., Sanchez-Pena L.C., Vizcaya-Ruiz A.D., Del Razo L.M. (2006)**. Diabetogenic effects and pancreatic oxidative damage in rats subchronically exposed to arsenite. *Toxicology Letters*. **160**: 135-142.

K

- **Karami-Mohajeri S., Abdollahi M (2011)**. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Human and Experimental Toxicology*. **30(9)**: 1119-1140.
- **Khaldoun-Oularbi H, Richeval C, Djenas N, Lhermitte M, Humbert L, Baz A (2013)**. Effect of sub-acute exposure to abamectin (insecticide) on liver rats (*Rattus norvegicus*). 25(2), 63-70.
- **Khaldoun-Oularbi H, Allorge D, Richeval C, Lhermitte M, Djenas N (2015) (a)**. Emamectin benzoate (Proclaim®) mediates biochemical changes and histopathological damage in the kidney of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). 27, 72-80.

- **Khaldoun Oularbi H, Richeval C, Lebaili N, Zerrouki-Daoudi N, Baha M, Djennas N and Allorge D (2016).** Ameliorative effect of vitamin C against hepatotoxicity induced by emamectin benzoate in rats.p: 1-9.
- **Khaldoun-Oularbi H, Allorge C, Zerrouki-Daoudi N, Richeval C, Aissani H, Djennas N, Baha M (2015) (b).** subacute toxicological effects of emamectine benzoate on wistar rat testes: histopathological changes, determination of emamectin benzoate residues by uplc-ms/ms and protective effect of vitamin c.3,1314-8591.
- **kiki-mvouaka. S (2009).** Rôle de la P-glycoprotéine dans le devenir des lactones macrocycliques antiparasitaires chez l'animal. Thèse doctorat. Université de Toulouse.

L

- **Labartche, C. J (2012).** Carence et toxicité des vitamines chez les reptiles et les petits mammifères de compagnie. Thèse doctorat. Université de toulouse.
- **Lacour. B, belon. J-P (2016).** physiologie humaine. édition Elsevier Masson, p (260-266-290).
- **Lamb, D.C., Ikeda, H., Nelson, D.R., Ishikawa, J., Skaug, T., Jackson, C., Omura, S., Waterman, M.R., Kelly, S.L (2003).** Cytochrome p450 complement (CYPome) of the avermectin-producer *Streptomyces avermitilis* and comparison to that of *Streptomyces coelicolor* A3 (2). *Biochem Biophys Res Commun* 307, 610-619.
- **Linster, C.L., and Van Schaftingen, E (2006).** Glucuronate, the precursor of vitamin C, is directly formed from UDP-glucuronate in liver. *FEBS J.* **273**, 1516-1527.
- **Layachi N (2013).** L'effet combiné des vitamines c (acide ascorbique) et e (α tocophérol) sur la toxicité du cadmium chez les rats wistar. Thèse doctorat. Université BAJI MOKHTAR –ANNABA.

M

- **Médart J 2009.** Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative. Bruxelles, De Boeck.
- **Meligi N.M, Fawzy Hassan H (2017).** Protective effects of *Eruca sativa* (rocket) on abamectin insecticide toxicity in male albino rats. DOI 10.1007/s11356-017-8671-8.
- **Méthot. L, 2008.** Jeunes avec un stimulateur cardiaque : volume 1 : études préliminaires. Thèse doctorat. Université du QUEBEC.
- **Monsel G, Del Giudice P, Chosidow O (2013).** Gale, pédiculoses et ivermectine. 15,141-148.

- **Mossa H, Refaie A.A and Ramadan. A (2011)**, “Effect of Exposure to Mixture of Four Organophosphate Insecti-cides at No Observed Adverse Effect Level Dose on Rat Liver: The Protective Role of Vitamin C,” *Research Journal of Environmental Toxicology*, Vol. 5, No. 6, 2011, pp.

O

- **Okamoto M, Ueno Y (2006)**. *Is sudden with vitamin C deficiency caused by lack of carnitine?*. *J. Clin. Forensic Med.* 13, 26-29.
- **Omura S, Crump A (2004)**. The life and times of ivermectin - a success story. *Nature reviews. Microbiology.* 2(12), 984-989.
- **Omura S (2007)**. Ivermectin: 25 years and still going strong. 31, 91-98.
- **Ozturk I.C, Ozturk F and Gul M (2009)**, “Protective Effects of Ascorbic Acid on Hepatotoxicity and Oxidative Stress Caused by Carbon Tetrachloride in the Liver of Wistar Rats,” *Cell Biochemistry and Function*, Vol. 27, No. 5, 2009, pp. 309-315.

P

- **Padayatty S.J., Katz A., Wang Y., Eck P., Kwon O., Lee J.H., Shenglin Chen S., CorpeC., Dutta A., Sudhir K Dutta S.K., Mark Levine M (2003)**. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *American College of Nutrition.* 22(1), 18-35.
- **Pocock. G ; Richards. DR (2004)**. *Physiologie humaine : les fondations de la médecine.* Edition Masson, Paris. P (631).
- **Prabu S.M., K. Shagirtha K., Renugadevi J. (2011)**. Quercetin in combination with vitamins (C and E) improve oxidative stress and hepatic injury in cadmium intoxicated rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition.* 1: 1-7.

R

- **Reichel F-X (2004)**. *Guide pratique de toxicologie.* 1e édition. De Boeck, Bruxelles. 140-143.
- **Richard C (2001)**. *Etude de la carence en vitamine c dans une population gératrique hospitalisée.* Thèse doctorat. Université de Lorraine.
- **Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage Jf, Drag M, Soll M Et Al (2003)**. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur. J.Pharmacol.*, 460 (2-3), 85-91.

S

- **Sebbag, L (2011)**. Efficacité des avermectines contre les acarioses du chien : revue systématique. Thèse de doctorat. Université Paul-Sabatier, Toulouse.
- **Sekli-Belaidi. F (2011)**. Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse doctorat. Université de Toulouse.
- **Sinisa F.D., Gordana C., Jelena D., Vukosava D. (2008)**. The influence of vitamin C supplementation on the oxidative status of rat interscapular brown adipose tissue. *Journal of Thermal Biology*. **33(4)**: 238-243.
- **Shalan M.G., Mostafa M.S., Hassouna M.M., Hassab El-Nabi S.E., El-Refaie A. (2005)**. Amelioration of lead toxicity on rat liver with Vitamin C and silymarin supplements. *Toxicology*. **206**: 1-15.
- **Sherman JG (2011)**. Understanding the impact of P-glycoprotein mutation on canine health. *Vet.J.***90** (1), 13-14.
- **Sperte M (2016)**. vitamines et oligoéléments : manifestations buccales des déficits et implications thérapeutiques en chirurgie dentaire. Thèse doctorat. Université TOULOUSE III – PAUL SABATIER.

T

- **Tortora. G.J et Derrickson. B, 2009**. édition du renouveau pédagogique Inc.manuel d'anatomie et de physiologie humaines ; p (594).
- **Travers-Moussinet (2012)**. La strongyloïdose des carnivores domestiques : étude rétrospective de quinze cas cliniques suivis à l'enva. Thèse doctorat. école nationale vétérinaire d'alfort.

Z

- **Zulfiqara A, Martin-Kleischb A, El Adlic A, Andresd, Thomas Vogele E, Kadria N, Doucet J (2016)**. Carence en vitamine C : y penser chez le sujet âgé fragile. Modèle + NUTCLI-2619; No. of Pages 3.

Annexes



Granulés pour lapins



Biberon



Vitamine C (acide ascorbique)



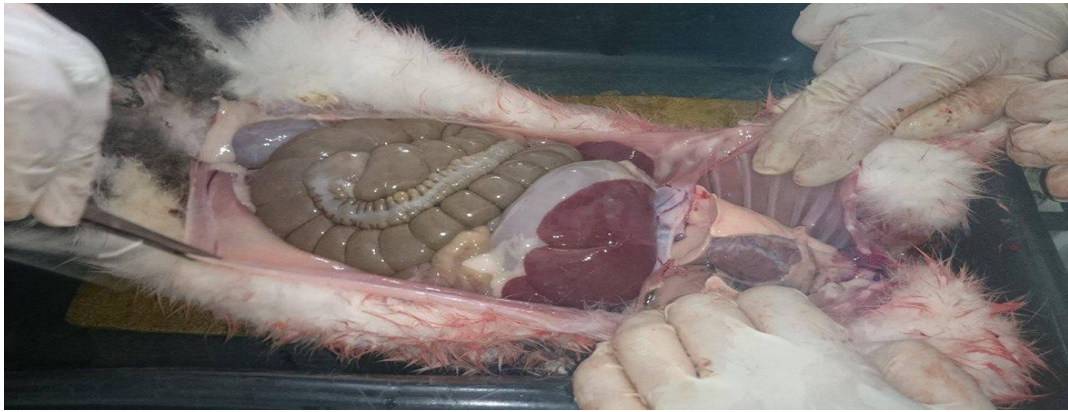
AVIMEC®



Pesée de l'animal (lapin)



Materiel de dissection



Dissection des lapins



Coeur



Pesée de l'organe (Coeur)



Machine à enrobage



Automate - Circulation



Cassette en plastique



**Bloc de paraffine avec une portion du
Coeur**



Microtome



Etuve



Bain marie



centrifugeuse



spectrophotomètre



Automate de Coloration



xylene



Batterie de coloration



Liquide de Montage



Lamelles



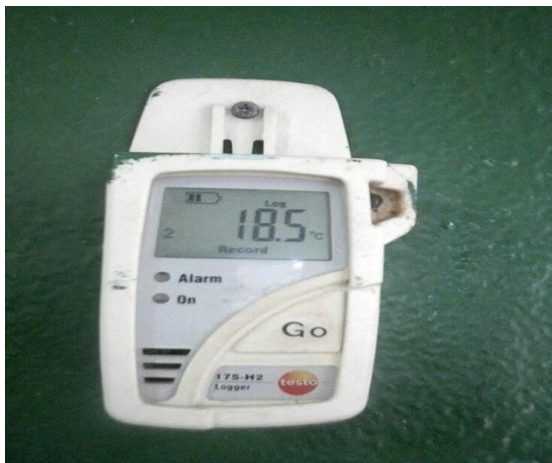
lames avec des coupes colorées



Microscope



Cage en métal représentant les lots



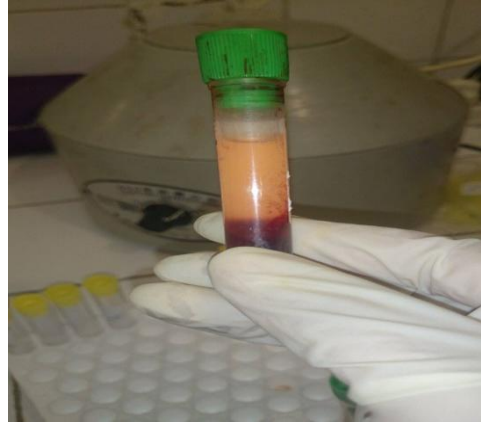
Thermo- hygromètre



Boite de contention pour lapin



Outils de protection



Tube héparine



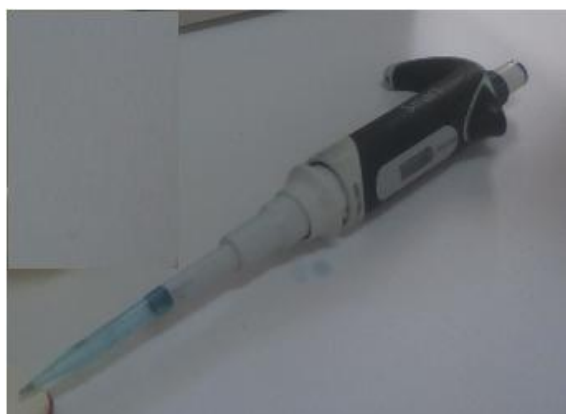
Glacière



Pipette



Porte tubes



Micropipette