

Université de Blida 1



Faculté 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*

*Influence de la co-administration de la  
vitamine C sur le foie du lapin traité par  
lambda cyhalothrine. Étude biochimique et  
histopathologique*

*Réalisé par :*

*M<sup>lle</sup> Hamadidi Alia & M<sup>lle</sup> Melek Soumia*

Devant le jury d'examen composé de :

M <sup>me</sup> Abdulhoussein A.S.	M.C.B	UB1	Présidente
M <sup>me</sup> Eddaikra A.	M.A.A	UB1	Examinatrice
M <sup>me</sup> Khaldoun H.	M.C.B	UB1	Promotrice
M <sup>me</sup> Djennas N.	Docteur	CHU Parnet	Co-promotrice

*Année universitaire : 2015/2016*

## *Remerciements*

Tout d'abord nous tenons à remercier le bon Dieu de nous avoir donné la force et le courage d'accomplir ce travail et persévérer à travers les difficultés qu'on a pu rencontrer.

Ensuite nous tenons à exprimé notre gratitude à notre promotrice le Dr Khaldoune H et la remercier pour son dévouement au bon déroulement de l'étude et sa disponibilité à tout moment et également à notre co-promotrice le Dr Djennas N pour son aide ainsi que ses encouragements et son optimisme.

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

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

Et enfin nous tenons à exprimé notre plus profonde gratitude à notre département de biologie et spécialement les personnes qui nous enseignés et donné de leurs temps.

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*À l'âme de mon très cher père " Mohamed" qui nous a quittés trop tôt sans qu'il voie le fruit de son éducation : tu étais la lumière de ma vie, source de mon inspiration, et j'étais toujours fière de toi, tu m'a toujours poussé et motivé dans mes études, mais malheureusement tu ne seras pas présent le jour de ma soutenance, je ne t'oublierai jamais, je prie pour que tu habites le paradis, que Dieu tout puissant t'accorde sa Sainte Miséricorde.*

*À ma très chère mère "Zouina" : Je n'oublie pas tes sacrifices l'amour que tu m'as donné, merci pour tes encouragements, ta patience avec moi, que Dieu te garde en bonne santé.*

*À mon frère Abderrahmane et mes chères petites sœurs Ryma et Chahd : que Dieu vous protège et vous offre une vie pleine de joie et de réussite.*

*À ma chère grand-mère Aicha et ma cher tante Saida : merci pour votre amour.*

*À l'âme de mon cher grand père " El hadj Lakhdar" : j'espère que tu habites le paradis.*

*À tous mes oncles, mes cousins et mes cousines.*

*À tous mes amies et mes camarades en particulier : Hafida,*

*Aicha, et mon binôme Soumia.*

*Alia*

# Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail

A mes grands-parents Sid Ahmed et Lila qui nous ont quittés et qui attendais ce jour avec impatience et malheureusement ne seront pas présents, dont on se souvient que de leurs sourire, leurs bonne humeur malgré la maladie et leur générosité débordante, notre passage sur terre est bref et vous avez rendu ma vie meilleur et j'espère vous rendre hommage.

Que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

A mes parents Sofiane et Lamia, à qui je dois tout.

J'espère vous avoir fait honneur en présentant un travail décent et un jour atteindre le seuil de vos espérances.

A ma grand-mère

Que dieu la garde et lui donne une longue vie avec beaucoup de santé et de bonheur.

A mon frère et ma sœur Adel et Rania, je n'aurais pas pu trouver de meilleur alliés pour m'accompagner dans cette vie.

A mes cousins et cousines

Que dieu nous grade les uns pour les autres.

A mes amies, mon binôme (Alia) et toute la promo Master 2 génie biologique 2015 /2016 et tout particulièrement Hadjira, Manel, Soumia, Saliha, Insaf, Akila, Kawther, et notre délégué Sidali.

*Soumia*

<b>Figure 1</b> : structure de la vitamine c.....	<b>4</b>
<b>Figure 2</b> : Réactions d'oxydoréduction faisant intervenir les différentes formes de la vitamine C.....	<b>4</b>
<b>Figure 3</b> : structure générale des pyréthrinoides.....	<b>11</b>
<b>Figure 4</b> : structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type 1.....	<b>12</b>
<b>Figure 5</b> : structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type 2.....	<b>12</b>
<b>Figure 6</b> : sites d'actions nerveuses des insecticides.....	<b>13</b>
<b>Figure 7</b> : Structure chimique de Lambda cyhalothrine.....	<b>15</b>
<b>Figure 8</b> : structure du foie de lapin montrant les différents lobes.....	<b>18</b>
<b>Figure 9</b> : Schéma de parenchyme hépatique.....	<b>19</b>
<b>Figure 10</b> : Schéma représente l'acinus hépatique.....	<b>20</b>
<b>Figure 11</b> : Schéma représente l'organisation de la vascularisation hépatique et des voies biliaires intrahépatique.....	<b>21</b>
<b>Figure 12</b> : Métabolismes des xénobiotiques.....	<b>23</b>
<b>Figure 13</b> : Vitamine c (acide ascorbique) photo originale.....	<b>25</b>
<b>Figure 14</b> : lapin marqué (originale).....	<b>26</b>
<b>Figure15</b> : Gavage et injection intrapéritonéal (photo originale).....	<b>27</b>
<b>Figure 16</b> : prélèvement sanguin (photo originale).....	<b>28</b>
<b>Figure 17</b> : dissection du lapin (A) et foie prélevé (B) (originale).....	<b>30</b>
<b>Figure 18</b> : évolution pondérale des lapins témoins et traités pendant la période expérimentale .....	<b>33</b>
<b>Figure 19</b> : Variation de la glycémie chez les lapins témoins, traités par LCT et LCT+ Vit C (sigma et additif).....	<b>34</b>

<b>Figure 20 :</b> Effet du traitement par LCT et LCT+Vit Cs et LTC+ Vit Ca en comparaison avec le témoin sur le taux sérique d'ASAT chez le lapin traité pendant 15jours .....	<b>35</b>
<b>Figure 21 :</b> Effet du traitement par LCT et LCT+Vit Cs et LCT+ Vit Ca en comparaison avec le témoin sur le taux sérique d'ALAT des lapins à J 14.....	<b>36</b>
<b>Figure 22 :</b> Effet du traitement par LCT et LCT+Vit Cs et LCT+ Vit Ca en comparaison avec le témoin sur le taux sérique de la $\gamma$ GT des lapins à J 14 .....	<b>37</b>
<b>Figure 23 :</b> effet du traitement par LCT et LCT+Vit c s et LCT+ Vit c A en comparaison avec le témoin sur le poids moyen du foie .....	<b>38</b>
<b>Planche 1 :</b> Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoin .....	<b>40</b>
<b>Planche 2 :</b> Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT.....	<b>41</b>
<b>Planche 3 :</b> Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT + Vit C additif.....	<b>42</b>
<b>Planche 4 :</b> histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT + Vit C $\sigma$ .....	<b>43</b>
<b>Figure I:</b> Chrysanthemum cinerariaefolium.....	<b>Annexe 2</b>

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1</b> : classification des vitamines.....	<b>3</b>
<b>Tableau 2</b> : Les pesticides et leur activité.....	<b>9</b>
<b>Tableau 3</b> : classification des pyréthrinoides en type I et type II.....	<b>11</b>
<b>Tableau 4</b> : Toxicité et effets des pyréthrinoides.....	<b>16</b>
<b>Tableau 5</b> : principales fonctions du foie.....	<b>21</b>
<b>Tableau I</b> : classification des treize vitamines avec leurs noms chimiques et formes actives ainsi que leurs rôles physiologiques.....	<b>Annexe 1</b>
<b>Tableau II</b> : Valeurs moyennes des pesées journalière (g) des lapins témoins et traités.....	<b>Annexe 4</b>
<b>Tableau III</b> : Valeurs moyennes du taux de glycémie des lapins témoins et traités.....	<b>Annexe 4</b>
<b>Tableau IV</b> : Valeurs moyennes du taux d'ASAT des lapins témoins et traités.....	<b>Annexe 4</b>
<b>Tableau V</b> : Valeurs moyennes du taux d'ALAT des lapins témoins et traités.....	<b>Annexe 4</b>
<b>Tableau VI</b> : Valeurs moyennes du taux de ��GT des lapins témoins et traités.....	<b>Annexe 4</b>
<b>Tableau VII</b> : Valeurs moyennes du poids absolu du foie.....	<b>Annexe 4</b>

# Liste des abréviations

**AA:** Acide ascorbique.

**ALAT:** Alanine aminotransférase.

**ASAT:** Aspartate aminotransférase.

**DL50 :** Dose létale 50 .

**GGT:** Gamma glutamyl transpeptidase.

**LCT:** lambda cyhalothrine.

**MO :** microscope optique.

**Vit C A:** Vitamine C forme additif.

**Vit C S:** Vitamine C forme sigma.

# Glossaire

**Chimiotactisme** : Le chimiotactisme se définit par l'effet d'attraction ou de répulsion qu'exerce une substance chimique sur une cellule vivante. Selon l'effet produit, on parle de chimiotactisme positif (attraction) ou négatif (répulsion).

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

**Dose létale 50 (DL50)** : Dose provoquant 50% de mortalité dans la population d'organismes étudiée, pendant un temps donné, par administration unique. La toxicité d'un produit est exprimée en une DL50, Par conséquent, la DL 50 est la dose spécifique pour la quantité d'un produit connu pour être létale pour la moitié (50 pour cent) des animaux d'essais exposés individuellement à la dose rapportée.

Il existe une relation inverse entre la toxicité du produit et la valeur de DL50. Produits avec des valeurs de DL50 inférieures sont plus dangereux et présentent un plus grand risque que les produits avec des valeurs plus élevés DL 50. (Suiter et Scharf, 2008).

**Embutramide(T61)** : C'est un produit à usage vétérinaire, utilisé pour l'euthanasie des équins, bovins, ovins, caprins, porcins, volailles, lapins, chiens et chats. Il est commercialisé sous le nom de T61.

**Nitrosamines** : sont des composés chimiques obtenus par l'association d'un nitrate ou d'un nitrite avec une amine. Ils sont reconnues par l'OMS comme hautement cancérigènes.

## Résumé

Cette étude a pour but d'évaluer l'effet amélioratif de la vitamine c suite à une toxicité par un insecticide de type pyréthriñoïde (lambda cyhalothrine) sur le foie du lapin male. Pour cela on a co-administré la vitamine C à la dose 200 mg/kg/pc sous deux formes (sigma et additif) pendant 14 jours, cet effet a été observé sur l'évolution pondérale, les paramètres biochimiques de la fonction hépatique : glycémie, ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT et le poids absolu du foie et l'histopathologie du foie.

L'administration de lambda cyhalothrine a affecté la prise du poids corporelle tandis que la supplémentation en vitamine C ne l'a pas amélioré mais a augmenté le poids absolu du foie.

Le lambda cyhalothrine a provoqué une augmentation du taux de glycémie et de l'activité des enzymes hépatiques ALAT, ASAT et  $\gamma$ -GT par rapport au groupe témoin. La co-administration de la vitamine C a baissé ces valeurs en comparaison avec le groupe LCT, en les rapprochant à ceux du témoin.

L'étude histopathologique du tissu hépatique a révélée, chez les lapins traités uniquement par le lambda cyhalothrine, une désorganisation tissulaire avec congestion et inflammation. Chez les lots traités par le LCT +vit c, on a observé une activité nucléaire importante et une réorganisation du parenchyme hépatique.

**Mots clés :** Vitamine c, Lambda cyhalothrine, Lapin, Foie, Paramètres biochimique, Histopathologie.

## **Abstract**

This study aim to evaluate the ameliorative effect of vitamin C following a toxicity by a pyrethroid insecticide (lambda cyhalothrin) on the liver of the male rabbit. For this we co-administered vitamin C at a dose of 200 mg / kg / bw in two forms (sigma and additive) for 14 days, this effect was observed on body weight changes, biochemical parameters of the liver: AST, ALT,  $\gamma$ -GT, absolute liver weight, histopathology of the liver.

The administration of lambda cyhalothrin has affected the body weight gain however the supplementation with vitamin C has not improved but has significantly increased the absolute liver weight.

Lambda cyhalothrin caused an increase in blood sugar and activity of liver enzymes ALT, AST and  $\gamma$ -GT compared to the control group. Co-administration of vitamin C decreased these amounts compared to the LCT group, by restoring them to control's group.

The histopathological report revealed in rabbits liver tissue treated only by lambda cyhalothrin, tissue disorganization with congestion and inflammation. In groups treated by LCT + vit C, there was a significant nuclear activity and improvement of the liver parenchyma.

**Keywords:** Vitamin C, Lambda cyhalothrine, Rabbit, liver, Biochemical parameters, Histopathology.

## ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير التحسيني للفيتامين ج بعد التسمم بمبيد حشري من نوع بيريثرويد (لامبدا سيهالوثرين) على كبد الأرنب الذكر، من أجل هذا قمنا بحقن الارانب بالفيتامين ج في شكلين (سيغما ومضافات) لمدة 14 يوم جرعة (200 ملغ / كغ) لوحظ هذا التأثير على تغيرات الوزن، تغيرات القياسات البيوكيميائية الخاصة بوظيفة الكبد مثل: نسبة الجلوكوز في الدم و الانزيمات:  $\gamma$ -GT، ALAT، ASAT، الوزن المطلق للكبد، التشريح المرضي للكبد.

اثر العلاج بواسطة لامدا سيهالوثرين على اكتساب وزن الجسم في حين ان العلاج المكمل بالفيتامين ج لم يحسنه لكنه ادى الى زيادة في الوزن المطلق للكبد.

تسبب العلاج بواسطة لامدا سيهالوثرين في ارتفاع نسبة السكر في الدم و نشاط الانزيمات الكبدية ASAT، ALAT،  $\gamma$ -GT عند المجموعة المعالجة بلامدا سيهالوثرين مقارنة مع المجموعة الشاهدة بينما ادى الفيتامين ج الى خفض هذه القيم مقارنة مع المجموعة LCT وتقريبها من قيم المجموعة الشاهدة.

اظهرت نتائج التشريح المرضي للنسيج الكبدى : عند الارانب المعالجة فقط بلامدا سيهالوثرين اضطراب في الهيكلة النسيجية مع التهاب واحتقان في الاوعية الدموية وقد لاحظنا نشاط نووي كبير مع تحسن في الهيكلة النسيجية للكبد عند المجموعة LCT + vit C.

**الكلمات المفتاحية :** فيتامين ج، لامدا سيهالوثرين، ارنب، كبد، قياسات بيوكيميائية، التشريح المرضي.

---

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre 1: Rappels bibliographiques</b> .....	<b>3</b>
<b>1. les vitamines</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1. Généralité</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. vitamine C</b> .....	<b>3</b>
1.2.1. Structure.....	4
1.2.2. Propriétés physico-chimique.....	4
1.2.3. Source.....	5
1.2.4 Besoin.....	5
1.2.5 Pharmacocinétique de la vitamine C.....	5
1.2.6 Rôle physiologique.....	6
1.2.7. Carence.....	7
1.2.8 Toxicité.....	8
<b>2.1. Pesticides</b> .....	<b>9</b>
2.1.1. Classification des pesticides.....	9
2.1.2. Insecticides biopesticides.....	9
<b>2.2. Pyréthrinoides de synthèse</b> .....	<b>10</b>
2.2.1. Origine et synthèse.....	10
2.2.2. Structure chimique.....	10
2.2.3. Classification.....	11
2.2.4. Mode d'action.....	13
<b>2.3. Présentation du produit</b> .....	<b>14</b>
2.3.1. KARATE.....	14
2.3.2. Matière active : Lambda-cyhalothrine.....	14
2.3.4. Structure de Lambda- cyhalothrine.....	14

2.3.5. Propriétés physiques et chimiques.....	15
<b>2.4. Toxicité.....</b>	<b>15</b>
<b>2.5. Caractéristique.....</b>	<b>16</b>
<b>3. foie organe de détoxification .....</b>	<b>18</b>
3.1. Anatomie du foie du lapin.....	18
3.2. Histologie.....	19
3.3. Vascularisation.....	21
3.4. Physiologie de foie.....	21
3.5. Détoxification .....	22
3.6. Evaluation d'une hépatotoxicité.....	23
<b>Chapitre II : Matériel et Méthodes.....</b>	<b>25</b>
<b>II.1 Matériels.....</b>	<b>25</b>
II.1.1 Matériel biologique.....	25
II.1.2 Matériel non biologique.....	25
<b>II.2 Méthodes.....</b>	<b>25</b>
II.2.1 Procédure d'évaluation de la toxicité subaiguë de LCT et de l'effet de la Co-administration de la vitamine C .....	25
II.2.2 Préparation des lots.....	26
II.2.3 Préparation des doses du produit administré.....	26
II.2.4 Traitement des animaux .....	27
II.2.5 Prélèvement sanguin.....	27
II.2.6 Analyses biochimiques.....	28
II.2.6.1 Dosage du glucose.....	28
II.2.6.2 Dosage de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT).....	29
II.2.6.3 Dosage de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT).....	29
II.2.6.4. Dosage de $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT).....	29

II.2.7 Sacrifice et prélèvement d'organes.....	30
1.2.8 Etude histologique du foie.....	30
1.2.9 Analyses statistique.....	31
Organigramme de l'expérimentation.....	32
<b>Chapitre III : Résultats et Discussion.....</b>	<b>33</b>
<b>III.1. Résultat.....</b>	<b>33</b>
III.1.1. Effet du traitement sur l'évolution pondérale.....	33
III.1.2. Effet du traitement sur les paramètres biochimiques.....	34
III.1.2. 1 Glycémie.....	34
III.1.2.2 Activité Enzymatique de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT).....	35
III.1.2. 3 Activité enzymatique de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT) .....	35
III.1.2. 4 Activité enzymatique de la $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT).....	36
III.1.3. Effet du traitement sur le poids absolu du foie.....	37
III.1.4. Effet du traitement sur l'histologie du foie.....	39
<b>III.2. Discussion.....</b>	<b>44</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>48</b>
<b>Références bibliographique.....</b>	<b>49</b>
<b>Annexe</b>	

# *Introduction*

## Introduction

les xénobiotiques et les polluants environnementaux tels que les pesticides sont connus pour induire un large spectre d'effets toxicologiques présentant ainsi un danger sérieux pour la santé, soit par exposition directe aux insecticides ou indirecte par des aliments ou de l'eau contaminés par les produits chimiques (**Hussein et al., 2012**).

Les insecticides de la famille des pyréthriinoïdes ont été utilisés dans les formulations agricole et domestique depuis plus de 30 ans et représentent environ un quart des insecticides du marché à l'échelle mondiale (**Anadon et al., 2006**).

Lambda cyhalothrine est un pyréthriinoïde de premier choix, en raison de son efficacité et sa toxicité, il est plus utilisé que les insecticides organochlorés, organophosphorés et les carbamates. Son usage est très répandu dans les plantations de coton, dans la production de légumes et dans le contrôle d'insectes nuisibles dans une variété de cultures. Les dommages oxydatifs causés par les espèces réactives oxygénées (ERO) sont à l'origine de la neurotoxicité et de l'hépatotoxicité de lambda cyhalothrine (**Fetoui et al., 2009**).

Le foie est le principal site de biotransformation des xénobiotiques, il protège l'organisme en empêchant les substances nocives de s'accumuler dans l'organisme. Plusieurs chercheurs rapportent que la supplémentation en vitamine C peut avoir un effet protecteur sur le foie et améliorer la fonction hépatique (**Chantal Dufresne, 2000 ; Fetoui et al., 2009 ; Adikwu et Deo 2013**).

Les antioxydants biologiques tels que la vitamine C peuvent empêcher la formation incontrôlée des radicaux libres et l'activation des espèces oxygénées ou inhiber leur réaction avec les structures biologiques (**Fetoui et al., 2009**).

Dans ce contexte, Notre travail s'intéresse à évaluer l'effet amélioratif de la vitamine C sur les altérations et les dommages hépatiques causés par un insecticide KARATE® avec technologie Zeon dont la matière active est la « lambda-cyhalothrine » chez le lapin male de souche Néo-zélandaise.

Nous nous sommes intéressés lors de ce travail à l'évaluation des paramètres de la fonction hépatique tel que : l'évolution pondérale et le poids du foie, les paramètres biochimiques de la fonction hépatique ainsi que l'histopathologie du foie.

Ce document est divisé en trois chapitres, d'abord une recherche bibliographique avec des rappels théoriques qui traitent la vitamine C, les pesticides

de la famille des pyréthriinoïde « karate® », l'anatomie l'histologie et la fonction biologique du foie. Le deuxième chapitre comprend l'expérimentation proprement dite à savoir le matériel et les méthodes de l'étude. Suivi du dernier « chapitre résultats et discussion » : qui traite les résultats obtenus et leurs discussions avec d'autres recherches préexistantes.

*Rappels*

*Bibliographiques*

## 1. Vitamines

### 1.1 Généralités

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Les structures moléculaires des vitamines sont variées, ce qui leur confère des propriétés physico-chimiques différents.

Treize substances répondent à cette définition et sont divisées en deux groupes en fonction de leur solubilité : Les vitamines liposolubles et les vitamines hydrosolubles (**Cano et al., 2006**) (Tableau 1).

**Tableau 1:** Classification des vitamines (**Cano et al., 2006**).

VITAMINES LIPOSOLUBLES	VITAMINES HYDROSOLUBLES
Vitamine A	Vitamine B1
vitamine D	Vitamine B2
vitamine E	niacine
vitamine K	acide pantothénique
	vitamine B6
	biotine
	vitamine B9
	Vitamine B12
	vitamine C

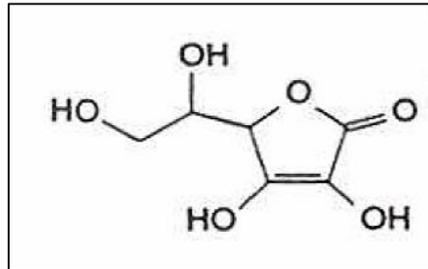
### 1.2 vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est un nutriment essentiel qui fonctionne comme un antioxydant non enzymatique dans le cytosol (**Zuhair et Alamri, 2011**) considéré comme le plus efficace des antioxydants présents dans le sang (**Layachi, 2013**) son nom "vitamine" lui a été donné par Casimir Funk en 1911, lors de sa découverte: il s'agit d'une substance, proche des amines, nécessaire à la vie, d'où ce terme. Zilva donne le nom de "vitamine C " en 1923 et « Haworth et Szent-Györgyi » le nom "d'acide ascorbique" à partir de 1928 (**Colombo, 2001**).

L'acide ascorbique est largement réparti dans le règne végétal et animal, et seuls quelques vertébrés sont incapables de faire la synthèse (l'homme et quelques rongeurs comme les lapins). Tous les organismes incapables de synthétiser la vitamine C sont dépourvus d'un enzyme hépatique la L-gulono-y-lactone déshydrogénase (**Garret et Grisham, 2000**).

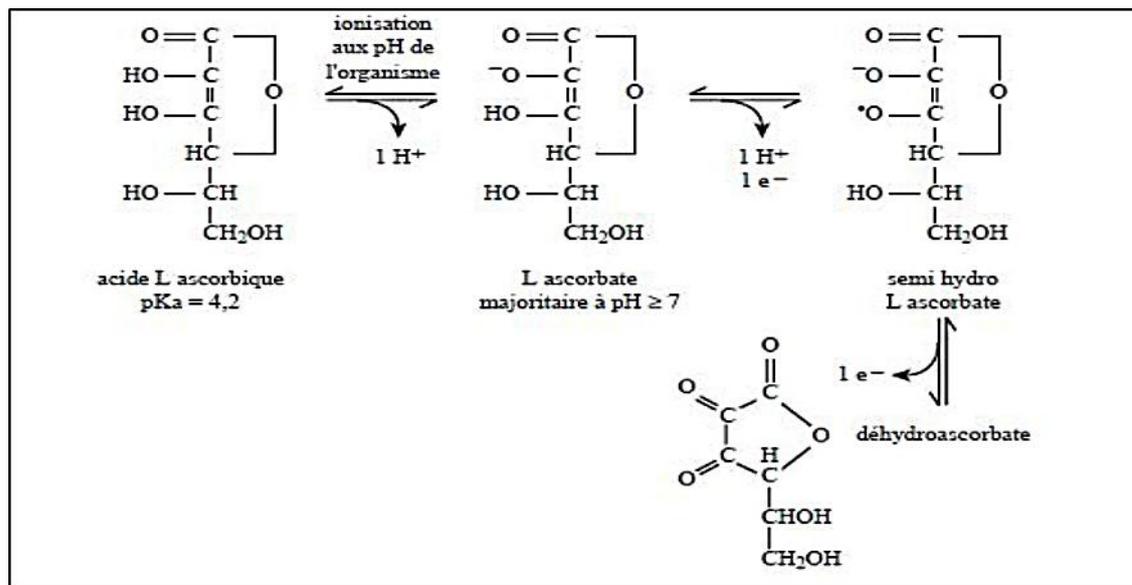
### 1.2.1 Structure

L'acide ascorbique dont la structure est apparenté à celle des sucres à six atomes de carbones, à un poids moléculaire 176,13 et une formule brute C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>. L'AA (ou 2-oxo-L-thréo-hexono-4-lactone-2.3-énediol) comporte une fonction lactone, deux carbones asymétriques, (les carbones 4 et 5), deux fonctions alcool et une fonction éne-diol (HO-C-C-OH) sur les carbones 2 et 3, c'est ce groupement qui est responsable du caractère acide de l'acide ascorbique (Guilland *et al.*, 2007). (Figure 1)



**Figure1** : Structure de la vitamine C (Hacisevki, 2009)

La vitamine C se présente sous deux formes dans l'alimentation : l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique (Figure 2).



**Figure 2** : Réactions d'oxydoréduction faisant intervenir les différentes formes de la vitamine C (Layachi, 2013).

### 1.2.2 Propriétés physico-chimique

L'acide ascorbique se présente sous l'aspect d'une poudre blanche ou légèrement jaunâtre, cristalline, inodore, de saveur légèrement acide. Il est aisément soluble dans l'eau, et moins soluble dans l'alcool. Il est insoluble dans l'éther et le chloroforme. Il est thermosensible, sensible aux ultraviolets et à l'oxygène, mais en revanche tout à fait stable à l'abri de la lumière, de l'humidité et de l'oxygène (Le Grusse et Watier 1985).

### **1.2.3 Source**

La vitamine C se trouve dans les agrumes, les fruits tendres et les légumes verts feuillus. Les Reins et le foie sont des bonnes sources de vitamine C d'origine animale (Stangeland et al., 2008).

### **1.2.4 Besoin**

Le besoin en vitamine C varie de manière conséquente entre les espèces et est conditionnée par des paramètres environnementaux. Il peut être nécessaire, par exemple, d'augmenter la dose de vitamine C dans le régime alimentaire pendant l'hiver pour compenser la réduction de consommation et permettre de maintenir un niveau de réserve corporelle approprié en acide ascorbique. (Knockaert, 2006).

### **1.2.5 Pharmacocinétique de la vitamine C**

Deux voies d'apport existent : d'une part, la vitamine C d'origine alimentaire est absorbée rapidement au niveau intestinal, puis distribuée largement. D'autre part, elle est facilement synthétisable à partir du glucuronate dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules hépatiques et rénales. Cette synthèse est affectée par une carence en vitamine A ou E (Lechowski et Nagorna-Stasiak, 1995).

#### **a- Absorption**

L'acide ascorbique est efficacement absorbé dans l'intestin grêle par l'intermédiaire d'un mécanisme de transport actif saturable. L'efficacité d'absorption par voie orale de doses faibles de la vitamine C (4-64 mg) peut être aussi élevée que 98%, mais diminue avec l'augmentation des doses de la vitamine C (Adikwu et Deo, 2012).

#### **b- Distribution**

La vitamine c est largement distribué dans tous les tissus du corps, avec des niveaux plus élevés observés dans les glandes surrénales, de l'hypophyse et la rétine, les tissus rénaux et musculaires ont un niveau plus faible de vitamine C (Adikwu et Deo, 2012).

#### **c- Métabolisme et élimination**

La vitamine C est oxydée en acide déhydro-ascorbique, qui est hydrolysé en acide dicétogulonique, puis oxydé en acide oxalique et thréonique.

L'oxydation au dioxyde de carbone se produit à des doses élevées de vitamine C. La vitamine C non-métabolisée et les métabolites de la vitamine C, tels que l'oxalate sont largement excrétés dans l'urine. Environ 3% d'une dose orale de 60 mg est excrété dans les fèces. (Wandzilak et al., 1994).

### **1.2.6 Rôle physiologique**

L'AA est un réducteur assez puissant, et les fonctions biologiques de cette vitamine proviennent vraisemblablement de ce pouvoir réducteur (**Garret et Grisham, 2000**). Elle protège l'organisme contre les dommages oxydatifs, en limitant les effets néfastes des radicaux libres. L'ascorbate est facilement oxydé en produisant un radical intermédiaire ayant une réactivité faible, qui est à l'origine des effets antioxydants de la vitamine C (**Durande et Beaudoux, 2011 ; Ferland, 2003**).

La vitamine C joue un rôle dans la synthèse de collagène une composante de la peau, des os, du cartilage et de la paroi cellulaire des vaisseaux sanguins. La vitamine C intervient également dans certains processus de cicatrisation comme la revascularisation, la structuration du derme et la prolifération des fibres. Elle est impliquée aussi dans plusieurs processus physiologique incluant la croissance, la reproduction, l'immunité et la réponse au stress et agents infectieux (**Knockaert, 2006**).

La vitamine C intervient également dans la biosynthèse de nombreux neurotransmetteurs, dont la sérotonine et participe à l'activation de plusieurs hormones elle favorise l'absorption du fer alimentaire en particulier le fer non hémique. Elle participe également au métabolisme des médicaments en permettant notamment leur élimination après que ces derniers ont exercé leur action (**Ferland, 2003**).

#### **a/ Synthèse de collagène**

L'acide ascorbique agit comme un cofacteur sur les systèmes enzymatiques entraînant la synthèse du collagène (**Colombo, 2001**). L'ascorbate est en effet essentielle à l'hydroxylation post-traductionnelle de la proline et de la lysine de procollagène afin de former l'hydroxyproline et l'hydroxylysine, deux acides aminés indispensables à la stabilisation de la triple hélice du collagène. De plus, il y'a une action directe de l'ascorbate sur l'expression des gènes de synthèse de collagène dans les fibroblastes en culture (**Guilland et al., 2007**).

#### **b/ Stimulation de l'immunité**

La vitamine C stimule l'immunité non spécifique contre les toxines bactériennes. Elle a un effet "antistress" car elle intervient dans des réactions d'hydroxylation lors de la synthèse des hormones corticosurréaliennes. Elle favorise la prolifération des lymphocytes, mais aussi le chimiotactisme et l'activité antimicrobienne des polynucléaires. La mobilité des éosinophiles et les monocytes serait également dépendante de la présence de la vitamine C et

en protégeant leur membrane des attaques oxydative. L'acide ascorbique stimule aussi la formation de l'interféron (**Layachi, 2013; Colombo, 2001**).

#### **c/ Effet sur la reproduction**

La vitamine C est retrouvée à un niveau élevé dans le fluide épидидymaire et le plasma séminal en concentration 8 à 10 fois plus élevée que dans le plasma sanguin, cette concentration élevée protège les spermatozoïdes en évitant les lésions de leur ADN ; une supplémentation en vitamine C a un effet positif sur la croissance des gonades et la qualité du sperme avec augmentation du nombre de spermatozoïde, amélioration de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes (**poncelet et Sifer, 2011**)

#### **d/ Prévention de certaines maladies**

La vitamine C pourrait aider à prévenir ou retarder le développement de certains cancers, des maladies cardiovasculaires et d'autres maladies.

Cependant, les nitrosamines sont des composés reconnus pour être cancérigènes, absorbés soit directement par l'alimentation, ou résultants d'une synthèse à partir des nitrates et nitrites alimentaires ou médicamenteux. L'acide ascorbique est un inhibiteur puissant de la réaction de transformation des amines libres en nitrosamines et intervient en bloquant la transformation des nitrites en nitrosamines, mais n'a par contre aucune action sur les nitrosamines déjà formées. (**Colombo, 2001**).

#### **e/ Interrelation avec d'autre vitamine**

La vitamine C peut générer d'autres antioxydants dans le corps, y compris l'alpha-tocophérol (vitamine E) (**Jacob et Sotoudeh, 2002**). La vitamine C permet aussi la préservation de la vitamine E, les deux vitamines agissant de façon synergique, l'une en milieu lipidique (vitamine E) l'autre en milieu aqueux (vitamine C) (**Colombo, 2001**).

#### **1.2.7. Carence**

La carence en vitamine C entraîne le scorbut, une condition qui met entre cinquante jours et quatre -vingt -dix jours à se développer, et qui se caractérise par les symptômes suivants : anorexie, fatigue, douleur et atrophie musculaire, manifestations hémorragique, lésions cutanées, enflure et saignement des gencives pouvant conduire à la perte des dents, perturbations psychologiques (dépression, hystérie).

Dans les cas plus avancés, On observe un retard de la cicatrisation et des altérations des systèmes osseux et cardiovasculaire. Chez les patients non traité, le scorbut entraîne la mort. (**Ferland, 2003**)

**1.2.8 Toxicité**

La vitamine C n'est pas associée à des effets négatifs importants et il n'y a aucun effet toxique évident spécifique pour la dose de vitamine C administré par voie orale à des sujets sains. Cependant des doses orales élevées de vitamine C ont été signalés à être associés à des effets gastro-intestinaux comme la distension abdominale, flatulence, diarrhée et des coliques transitoires (**Adikwu et Deo, 2012**).

L'acide ascorbique en excès excrétée dans l'urine donne un test faussement positif pour le diabète. Des niveaux élevés de vitamine C interfèrent avec l'absorption du cuivre (**Mansour et al., 2014**). Ainsi, la vitamine C devrait être évitée par ceux qui souffrent de calculs rénaux, car elle peut être convertie en oxalates (**Piesse, 1985**).

Cependant certaines recherches suggèrent que la vitamine C ne subit cette transformation dans l'urine qu'après que l'urine a quitté le corps (**Khalid et al., 2004**).

## 2.1. Pesticides

Le terme « pesticide » est utilisé pour désigner les produits chimiques agricoles utilisés à des fins phytosanitaires. Un pesticide est une substance qui peut prévenir, détruire, repousser ou contrôler tout ravageur animal et/ou agents causaux par des microorganismes ou encore des mauvaises herbes indésirables. Les pesticides peuvent agir sur les ravageurs et sur les micro-organismes par contact direct, ingestion ou par d'autres sortes d'exposition effective pendant les phases de croissance (**Boland et al., 2004**). Ils sont constitués d'une ou de plusieurs substances actives associées à des agents de formulation.

### 2.1.1. Classification des pesticides

a) On peut les classer selon **leur mode d'action** en : herbicides, insecticides, fongicides...

**Tableau 2** : les pesticides (P) et leur activité (**Boland et al., 2004**).

Catégorie	Activité
Bactéricide	Tue les bactéries
Fongicide	Désinfectant pour moisissure et champignons
Fumigant	Gaz ou fumée contre les ravageurs ou les moisissures dans les produits stockés
Herbicide	Tue les mauvaises herbes
Insecticide	Tue les insectes (par ex : aux pucerons)
Miticide/acaricide	Tue les acariens(ou araignées)
Nématicide	Tue les nématodes
Termiticide	Tue les termites

b) Ou **selon leur composition chimique** : carbamates (amides), organochlorés, triazines...

Ils peuvent être dommageables pour la santé et l'environnement à cause de leur toxicité, notamment chronique en cas de persistance et d'accumulation dans les tissus organiques...etc.

### 2.1.2. Insecticides biopesticides

Les biopesticides sont des substances dérivées des plantes, d'animaux ou d'autres organismes tels que les moisissures, bactéries, virus et nématodes, ainsi que des phéromones d'insectes.

Ils sont constitués de matières actives (molécules ayant une propriété insecticide, fongicide, ... etc.) et de matières inertes synthétiques (adjuvants, émulsifiants, ...etc.).

Ainsi, les ingrédients chimiques des pesticides organiques synthétisés sont souvent des copies de composés naturels, par ex. le pyréthrianoïde qui est inspiré de la plante du *Pyrethrum*. (Boland et al., 2004 ; Laurin, 2007).

## **2.2. Pyréthrianoïdes de synthèse**

### **2.2.1. Origine et synthèse**

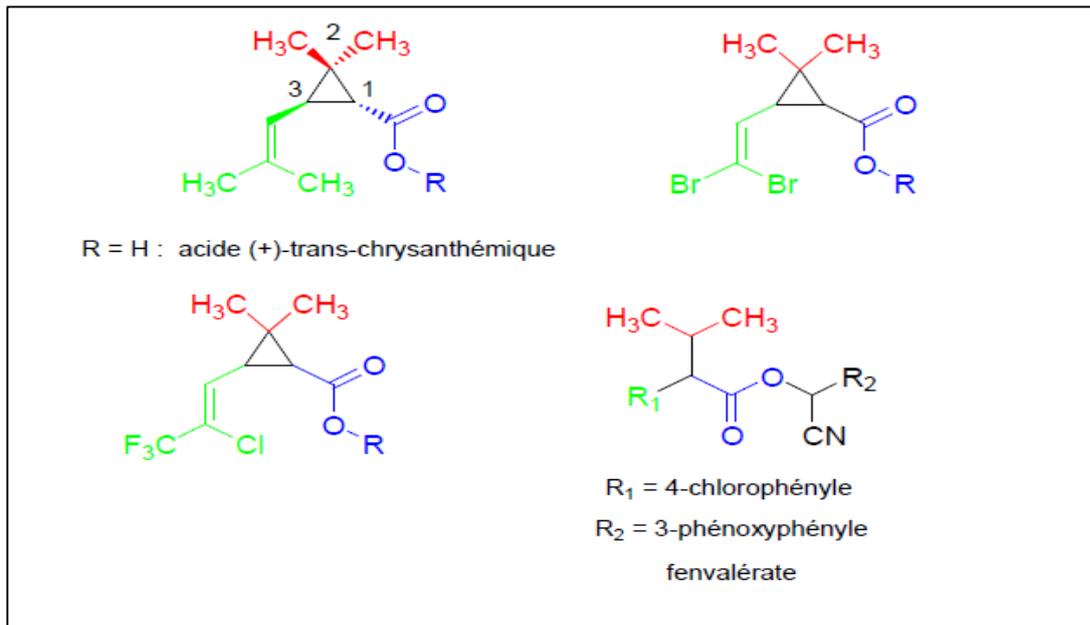
Le pyrèthre des fleurs de chrysanthèmes ont été notées pour être des insecticides puissants dans la chine ancienne. Il désigne la poudre faite des fleurs séchées du chrysanthème tandis que le terme "pyréthrine(s)" désigne les six composés insecticides contenues naturellement dans cette poudre.

Ces six pyréthrines naturellement présentes sont des esters qui consistent d'un composant "acide", avec un noyau cyclopropane et un composant alcool et constituent de 0,9 à 1,3% des fleurs séchées. Le mot "pyrethrums" est le nom commun latin qui désigne les variétés ornementales développé à partir du chrysanthème de Perse (Duval, 1993).

Au début, les pyréthrianoïdes synthétiques ont été développés à travers les substitutions d'alcool. Cette première génération présentait des inconvénients, essentiellement une mauvaise stabilité à la lumière du soleil. La photo-stabilité des pyréthrianoïdes de deuxième génération a été améliorée en substituant le noyau halogène dans le composant acide, ainsi que l'ajout de l' $\alpha$ -cyano dans l'alcool (He et al., 2008).

### **2.2.2. Structure chimique**

Les pyréthrianoïdes synthétiques sont des esters de l'acide chrysanthémique, c'est-à-dire qu'elles sont constituées d'un cyclopropane substitué en position 1 par un groupement carboxylate; en position 2 par deux groupements méthyles et en position 3 par un groupement isobutényle. Les groupements méthyles géminaux rattachés à la liaison double dans le groupe isobutényle peuvent être substitués par des atomes d'halogène (Figure3). Les molécules ayant la structure du fenvalérate ou du flucythrinate sont aussi classées dans les pyréthrianoïdes (Dion, 2007).



**Figure 3 :** Structure générale des pyréthrinoides (Dion, 2007).

### 2.2.3. Classification

Les pyréthrinoides sont regroupés en deux catégories à savoir type I et type II, sur la base des propriétés toxicologiques et leurs structures chimiques (**figure 4**). Les pyréthrinoides de Type I sont des dérivés de pyréthrine qui ne disposent pas d'un groupe cyano et provoquent des tremblements (**figure 5**) et ceux du type II (**Tableau 3**) ont un groupe cyano et provoquent le syndrome de CS (chloreoathetosis et la salivation) (Abou-Donia, 1992).

**Tableau 3:** Classification des pyréthrinoides en type I et type II (Thatheyus et Gnana, 2013).

PYRETHRINOIDES	
Type I	Type II
Bioallethrine	Cyfluthrine
Bifenthrine	<b>Lambda-cyhalothrine</b>
Permethrine	Cypermethrine
Metofluthrine	Deltamethrine
Tefluthrine	Fenvalerate
Teramethrine	Fluvalinate
	Flucythrinate

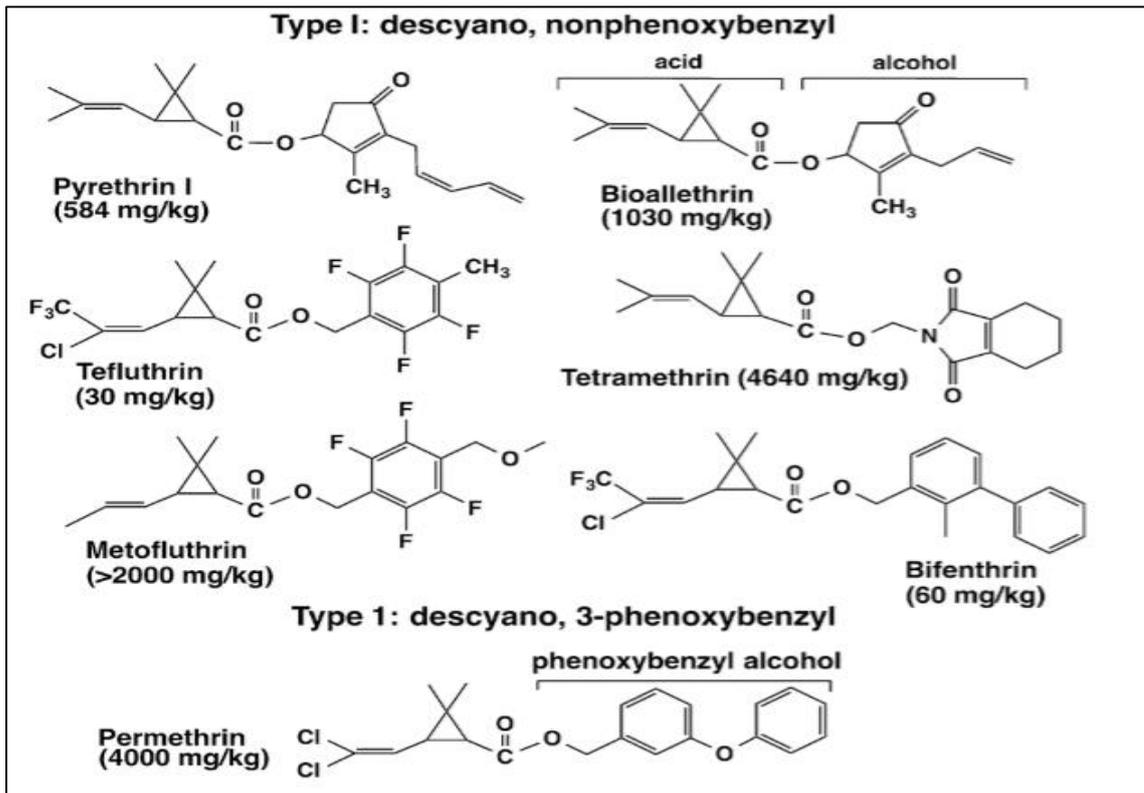


Figure 4 : Structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type 1. (Bloomquist, 2015)

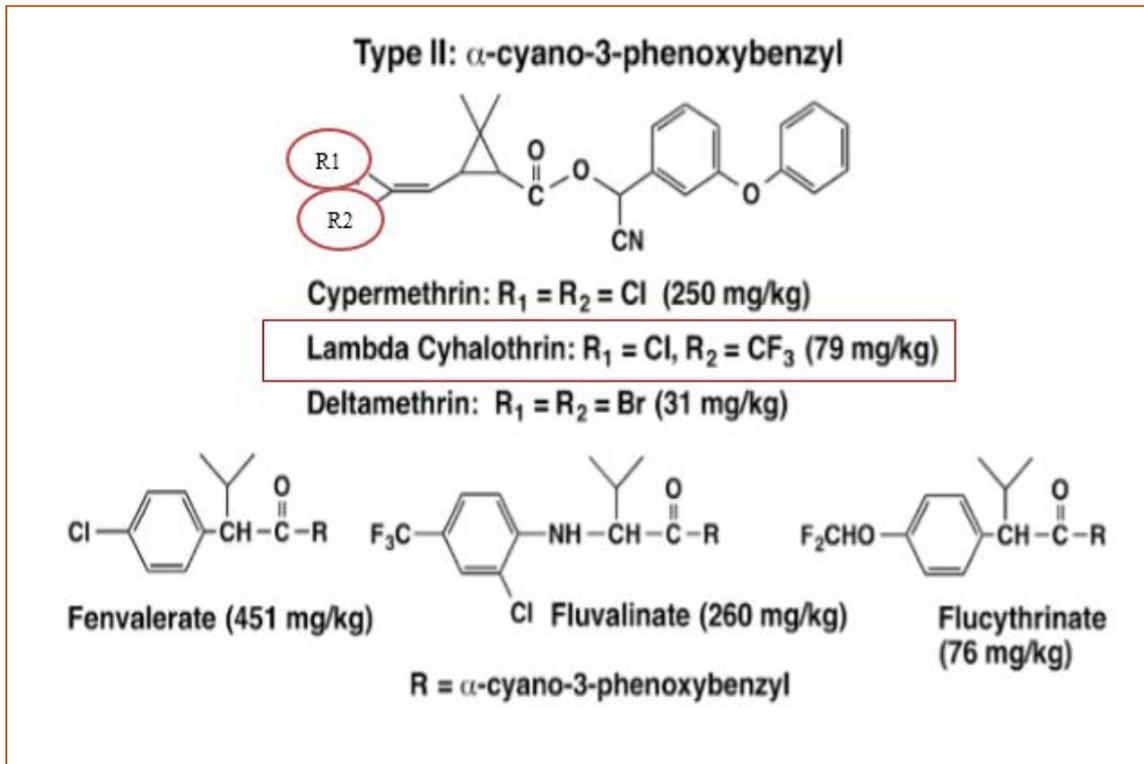


Figure 5 : Structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type 2 (Bloomquist, 2015).

2.2.4. Mode d'action

La plupart des insecticides couramment utilisés peuvent être classés comme des neurotoxines. Les signaux d'intoxications par les pyrethrinoides se développent rapidement et ils existent différents syndromes d'empoisonnements pour les 2 types. Ils affectent la fibre nerveuse en se liant à une protéine qui régule le voltage des canaux de sodium et les empêchent de se fermer normalement, produisant ainsi une stimulation continue du nerf et des tremblements chez les insectes empoisonnés (figure 6).

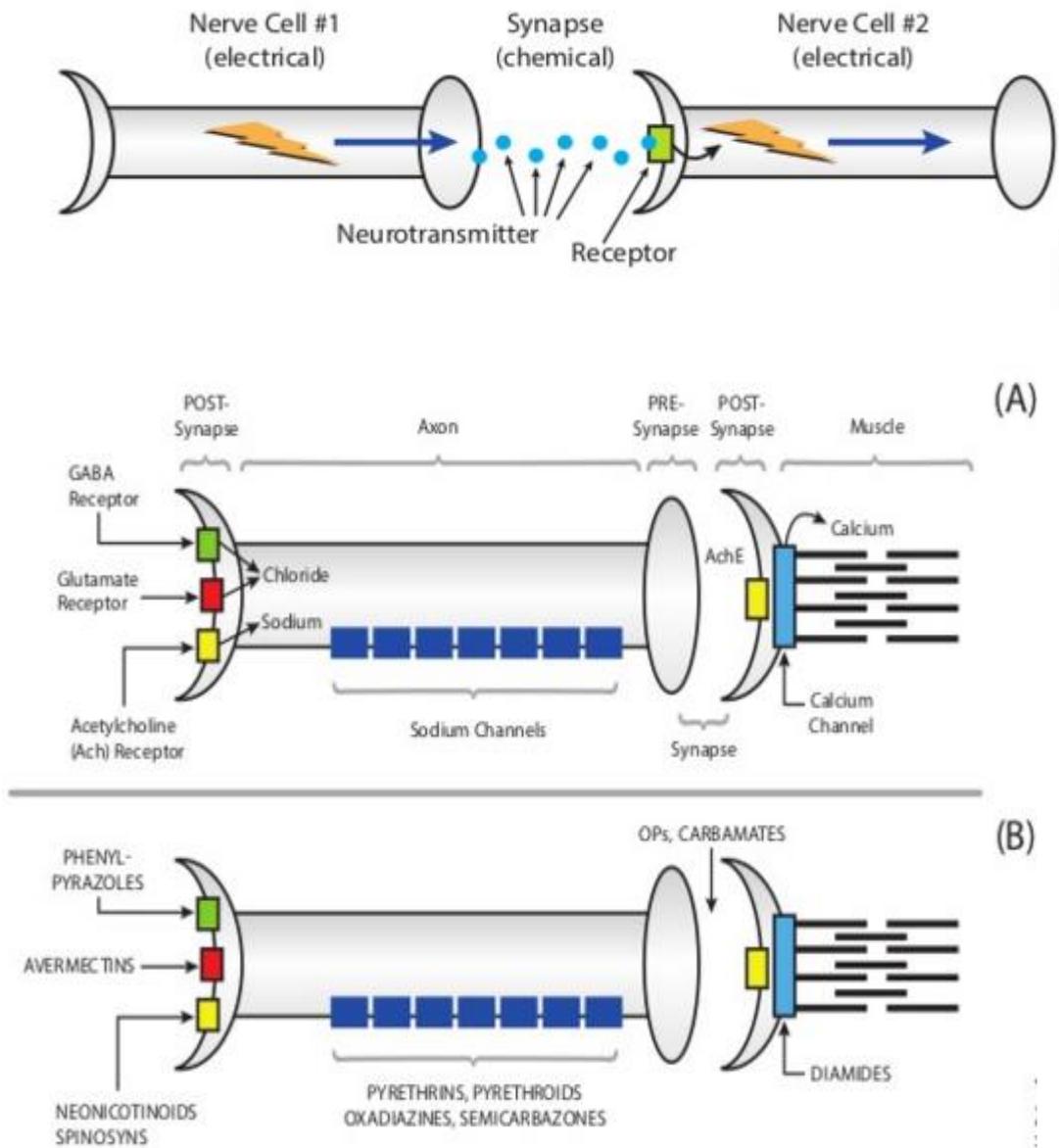


Figure 6 : Sites d'actions nerveuses des insecticides (Suiter et Scharf, 2008).

En comparaison du type 1 qui exerce son activité neurotoxique en interférant avec les canaux de sodium au niveau du système nerveux central, le type 2 peut aussi affecter les canaux de calcium et de chlore qui sont important pour le bon fonctionnement des nerfs.

L'intoxication de type 1 inclue l'hyperexcitabilité, convulsions et un tremblement complet ou syndrome T. Pour les pyréthrinoides de 2<sup>eme</sup> génération ils provoquent principalement une ataxie, incoordination et le syndrome CS consistant en choréoathétose (contorsion sinueuse) et salivation. **(Bloomquist, 2015).**

A cause de leurs natures lipophiles les pyréthrinoides sont rapidement absorbés par les membranes biologiques et les tissus. Plus spécialement la lambda-cyhalothrine qui pénètre la cuticule de l'insecte perturbe la conduction du nerf en quelques minutes, qui conduit à l'arrêt de nourriture, perte du contrôle musculaire, paralysie et éventuellement la mort de l'insecte **(He et al., 2008).**

### **2.3. Présentation du produit :**

#### **2.3.1. KARATE® avec technologie Zeon**

Les scientifiques ont développé une technologie de micro encapsulation pour rendre KARATE® encore plus efficace, réduire l'exposition de l'opérateur, et l'adapter pour une utilisation intérieure avec une libération lente et libération rapide pour l'utilisation à l'extérieure **(Syngenta).**

- ✚ Protection contre les ravageurs et les maladies.
- ✚ Première immatriculation: US 1988.
- ✚ Utilisation: Comme un insecticide à large spectre sur plus de 500 cultures, et contre les insectes qui transmettent la maladie humaine, y compris les moustiques paludéens

**2.3.2. Matière active « Lambda-cyhalothrine » :** La lambda cyhalothrine est un insecticide pyréthrinoides de type 2. Utilisé pour le contrôle des insectes nuisibles dans l'agriculture et dans la santé publique et la construction etc. Lambda-cyhalothrine est une forme isomère enrichi de deux diastéréomères biologiquement active. **(FAO).**

#### **2.3.3. Structure de Lambda-cyhalothrine :**

- ✚ Nomenclature chimique : 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethyl-cyano (3-phenoxyphenyl)methyl cyclopropane carboxylate.
- ✚ Formule moléculaire : C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>
- ✚ Masse moléculaire Relative : 449.9. **(OMS).**

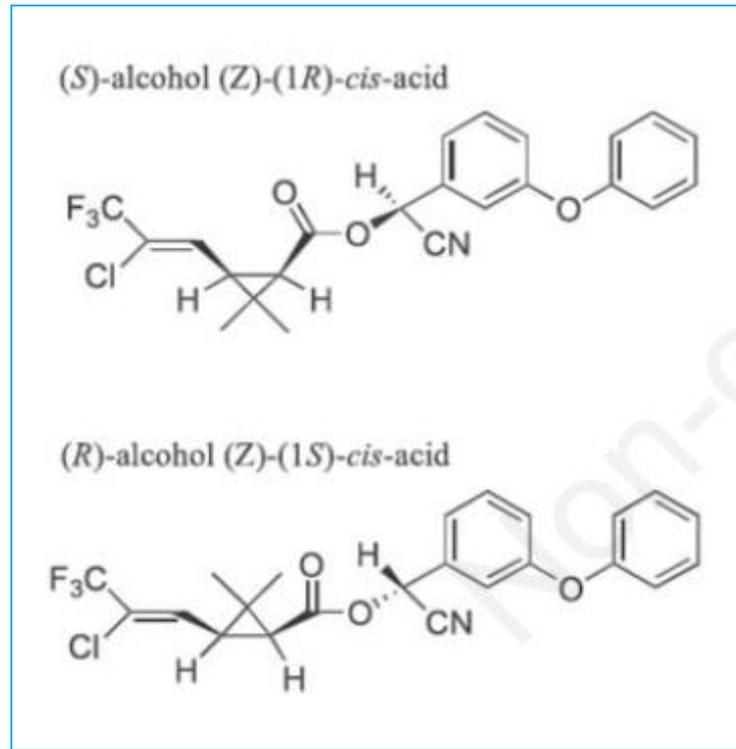


Figure 7 : Structure chimique de lambda cyhalothrine (khaloun oularbi, 2014)

### 2.3.5. Propriétés physiques et chimiques

- ✚ Etat physique : liquide
- ✚ Forme : liquide transparent à légèrement turbide
- ✚ Couleur : jaune à jaune pale
- ✚ Odeur : aromatique
- ✚ PH : > 4.0 - 6.5 à 1% w/v
- ✚ Point de rupture : > 38 °C Abel-Pensky c.c.
- ✚ Densité : 0.905 g/cm<sup>3</sup> à 20 °C. (Syngenta, 2010)

### 2.4. Toxicité

**Tableau 4 : Toxicité et effets des pyréthrinoides (Thatheyus et Gnana , 2013**

Toxicité	Aiguë et subaiguë	Chronique et sub-chronique	Mutagénicité et cancérogénicité
<b>Définition</b>	<p>Aiguë : absorption d'une dose massive de substance une fois ou plusieurs fois très rapprochées.</p> <p>Subaiguë : résulte de l'absorption répétée d'une substance pendant un temps limité.</p>	<p>Chronique : résulte de l'absorption répétée pendant un temps suffisamment long de faibles doses toxiques.</p> <p>Sub-chronique : toxicité réitérée pendant plus de 28 jours et moins de 90 jours.</p>	<p>Mutagénicité : modification soudaine et permanente et transmissible du génotype.</p> <p>Cancérogénicité : processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes.</p>
<b>Effets des pyréthrinoides</b>	<p>Les pyréthrinoides en général sont moins toxiques que d'autres pesticides (avec l'exception de : esfenvalérate, la deltaméthrine, la bifenthrine, téfluthrine, flucythrinate, cyhalothrine et fenpropathrine qui montrent des toxicités aiguë par voie orale les plus élevées). Des études ont montrés les principaux effets de pyréthrinoides comme une neurotoxicité à des doses élevées et une hypertrophie du foie. Beaucoup de pyréthrinoides sont légèrement à sévèrement irritant pour la peau et les yeux et causent une sensibilisation de la peau du visage.</p>	<p>D'autres effets de toxicité des pyréthrinoides chez les mammifères comprennent la réduction du taux de croissance, une hypertrophie du foie avec augmentation de son activité et de certaines enzymes, la suppression du système immunitaire, ils affectent la qualité du sperme associée à une augmentation des lésions de l'ADN des spermatozoïdes et des lésions au système nerveux.</p>	<p>La mutagénicité des pyréthrinoides est considéré comme très faible et que la perméthrine a été rapporté comme ayant un faible potentiel cancérigène par USEPA. Un rapport de l'OMS stipule qu'il n'y a pas d'études en laboratoire qui ont révélé un effet cancérigène pertinent pour les humains.</p>

### **2.5. Caractéristiques**

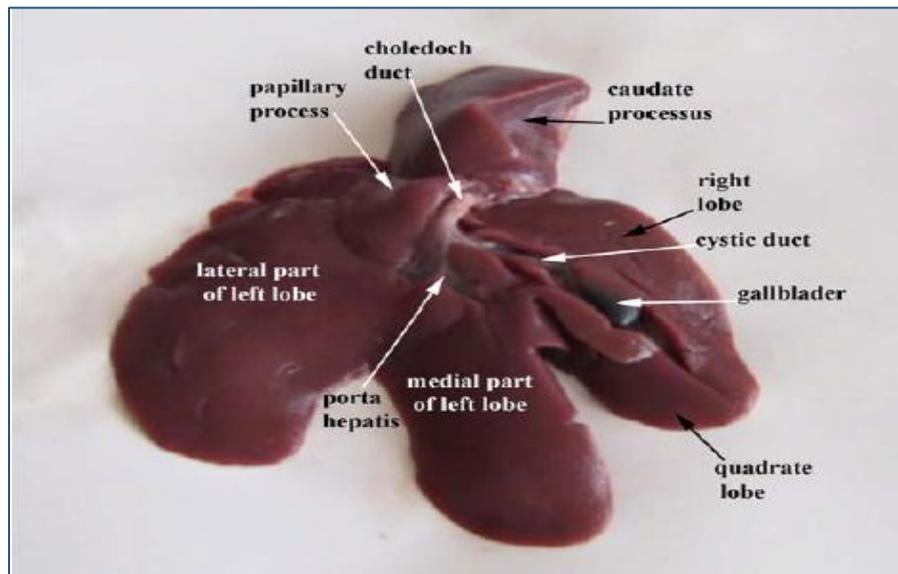
La lambda cyhalothrine est considérée comme produit organiques persistant (POP), ceux sont des :

- Produits chimiques organiques synthétiques.
- Persistant dans l'environnement.
- Transport à longue distance conduit à la pollution mondiale.
- Lipophile.
- Accumuler dans la chaîne alimentaire.
- Niveaux élevés dans les poissons et les mammifères marins.
- Toxicité aiguë bien caractérisée (**OMS, 2008**).

### 3. Foie « organe de détoxification »

#### 3.1. Anatomie du foie du lapin

Le foie peut être divisé en larges lobes ; c'est le cas chez différents mammifères comme l'homme notamment (Gilles *et al.*, 2006). Le foie du lapin est situé dans la région épigastrique, entre les deux arcs costaux, atteignant le niveau de la 7<sup>ème</sup> côte droite et la 9<sup>ème</sup> côte gauche. C'est un organe lobé, composé de cinq lobes : le lobe droit, caudé et quadraté, le lobe gauche est séparé en deux parties (la partie latérale et la partie médiane) (Figure 8).



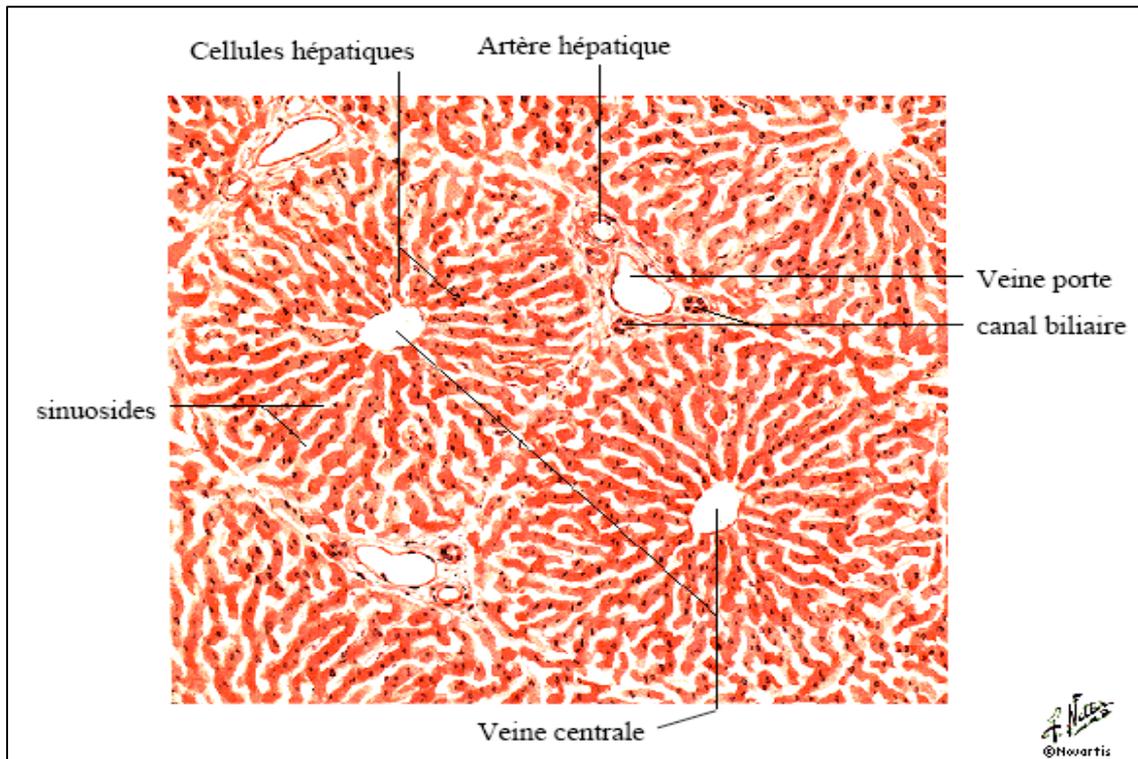
**Figure 8:** Structure du foie de lapin montrant les différents lobes (stamatova-yovcheva *et al.*, 2012).

La partie dorsale du foie de lapin est située transversalement vers le plan médian. Les lobes hépatiques latéral et médial gauche sont parallèles à la droite. Le lobe hépatique médial couvre le latéral gauche sur la surface diaphragmatique. Ce dernier est visible uniquement sur la surface viscérale.

Le lobe quadraté est étroit et marqué par sa localisation dans la fosse de la vésicule biliaire. Le processus caudé est très développé et a l'impression du rein droit. La vésicule biliaire a une forme cylindrique et ne parvient pas au bord ventral du foie. (stamatova-yovcheva *et al.*, 2012). le foie, très développé chez le lapin (plus de 7 % du poids de la carcasse) (Ouhayoun, 1989).

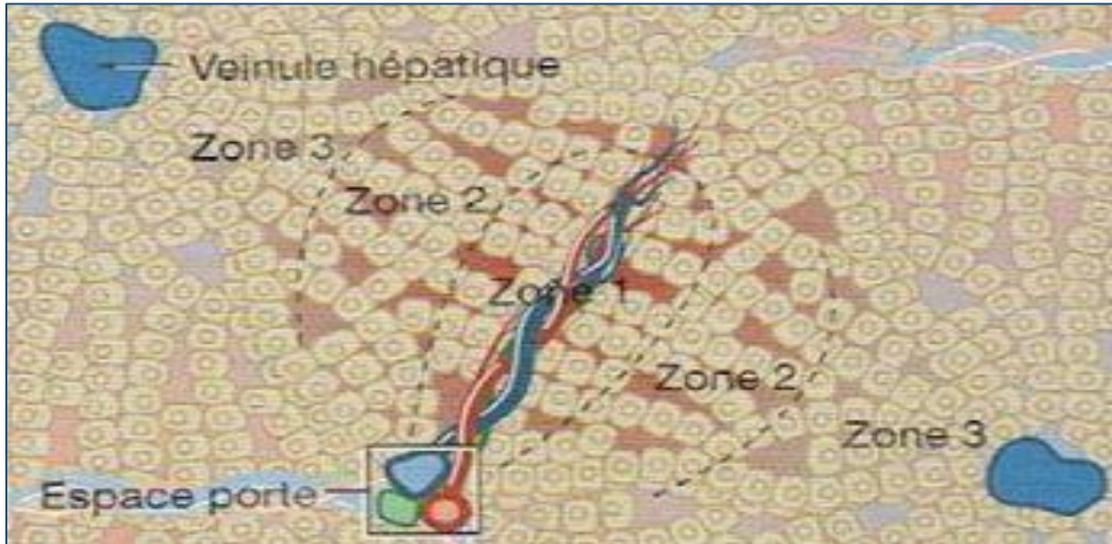
### 3.2. Histologie

Il est nécessaire de connaître l'agencement microscopique des tissus hépatiques pour comprendre les fonctions du foie. Pendant des années on a considéré le lobule hépatique comme l'unité structurale du foie ce lobule possède une forme grossièrement hexagonale et est centré par une veinule hépatique terminale (veinule centrolobulaire) (**Figure 9**).



**Figure 9:** Schéma de parenchyme hépatique (Matecki, 2007)

Plus récemment on a estimé que la physiologie de cet organe était plus précisément représenté par une autre unité structurale, l'acinus hépatique dont la forme évoque un grain de raisin, il est situé au moins entre deux veinules hépatiques terminales. L'acinus se divise en 3 zones « 1, 2,3 » (**Figure 10**), la zone 1 est contiguë à l'espace porte et reçoit le sang le plus oxygéné, tandis que la zone 3 est la plus éloignée reçoit le sang le moins riche en oxygène, entre les deux il y a une zone intermédiaire (zone 2) (Young *et al.*, 2008).



**Figure 10** : Schéma représente l'acinus hépatique (Young et al., 2008)

#### ✚ Hépatocytes : cellules parenchymateuses

Les principales cellules fonctionnelles du foie sont les hépatocytes, ce sont de grandes cellules arrondies, disposées en travées, peu épaisses, séparées par de fins sinusoides vasculaires à travers lesquels circule le sang qui provient des branches terminales de la veine porte et de l'artère hépatique.

Le foie présente donc cette particularité d'être irrigué à la fois par du sang artériel et par du sang veineux, les produits alimentaires absorbés passent directement de l'intestin au foie par l'intermédiaire de la veine porte. Après son passage dans les sinusoides, le sang gagne la veine cave inférieure par l'intermédiaire de la veine sus-hépatique. Les vaisseaux sanguins et canaux les plus volumineux cheminent dans le foie à l'intérieur d'un réseau ramifié de nature collagène forme les espaces portes dont chacun contient une triade portale: un petit canal biliaire, une artériole (branche de l'artère hépatique), et une veinule (branche de la veine porte) (Andre et al, 2016; Young et al., 2008).

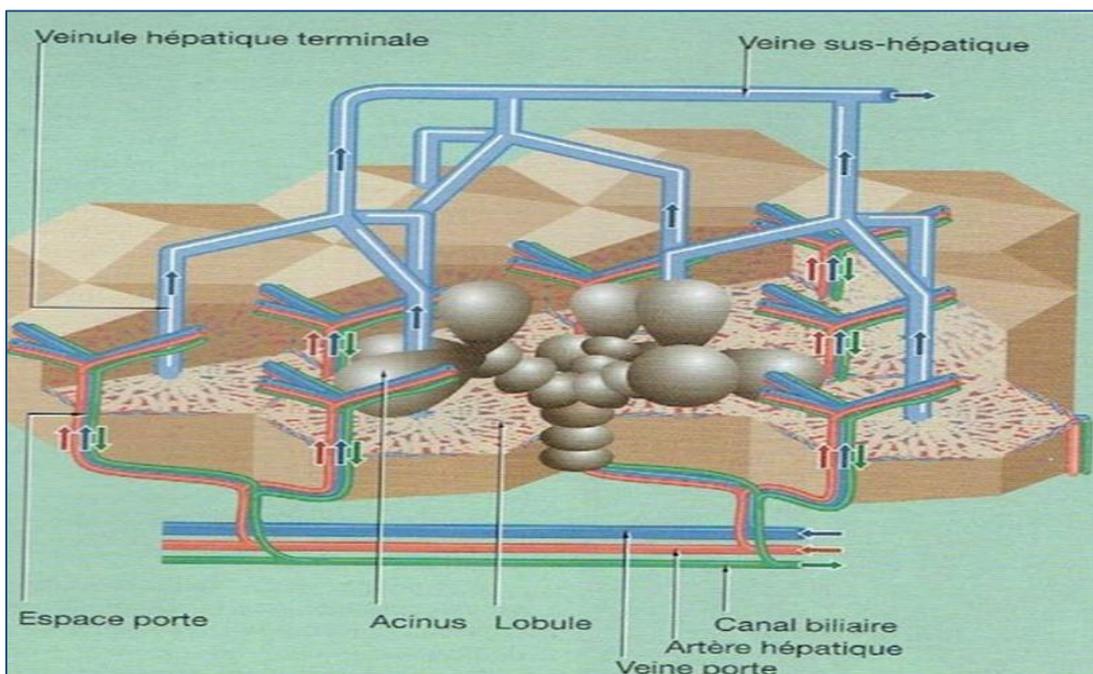
#### ✚ Autre cellules : cellules non parenchymateuse

Tout au long des parois des sinusoides on trouve trois types de cellules : cellules endothéliales, les cellules de Kupffer (cellules phagocytaires à noyau fusiforme), et des cellules étoilées (Young et al., 2008).

### 3.3. Vascularisation

La veine porte de l'artère hépatique se ramifie de façon répétée à l'intérieur du foie. Leurs branches terminales cheminent dans les espaces portes et aboutissent aux sinusoides. Le sang de ce double système circule entre les travées hépatocytaires anastomosées dans les sinusoides qui convergent vers une veinule hépatique terminale (veine centro lobulaire).

Les veinules hépatiques terminales se drainent dans des veines intercalaires, aboutissant à la veine hépatique qui rejoint la veine cave inférieure. La bile est sécrétée dans un réseau de minuscules canalicules biliaires situés entre les membranes plasmique des hépatocytes adjacents. Le réseau canaliculaire se draine dans un système de canaux biliaires collecteurs situés dans les espaces portes. La bile gagne ensuite l'arbre biliaire extrahépatique avant de rejoindre le duodénum (**Figure 11**) (*Young et al., 2008*)



**Figure 11:** Schéma représente l'organisation de la vascularisation hépatique et des voies biliaires intrahépatique (*Young et al., 2008*)

### 3.4. Physiologie du foie

Le foie est la fabrique métabolique du corps. Il intervient et joue un rôle important dans le métabolisme des protéines, des hydrates de carbone et des graisses. (*Thiele., 2010*). Ses principales fonctions se résument dans le tableau 2 :

Tableau 5 : Principales fonctions du foie (Young et al., 2008)

<b>FONCTIONS DU FOIE</b>
<b>Métabolisme des hydrates de carbone</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régulation de la glycémie par les processus de glycogénèse, glycogénolyse et néoglucogénèse.</li> </ul>
<b>Métabolisme des graisses</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxydation des triglycérides pour produire de l'énergie.</li> <li>• Synthèse de lipoprotéines plasmatique.</li> <li>• Synthèses du cholestérol et de phospholipides.</li> </ul>
<b>Métabolismes protéique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse de protéines plasmatiques, incluant l'albumine et des facteurs de coagulations.</li> <li>• Synthèse des acides aminés non essentiels.</li> </ul>
<b>Métabolisme intermédiaire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détoxification de médicaments et toxiques variés, comme l'alcool</li> </ul>
<b>Sécrétion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse et sécrétion de la bile, cette dernière contient de nombreux produits résultant des processus précédents.</li> </ul>
<b>Stockage</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stockage de glycogène, de vitamines, et de fer</li> </ul>

### 3.5. Détoxification

Le foie est l'organe central de la détoxification des substances exogènes (xénobiotiques) et endogènes. Tandis que les substances hydrosolubles peuvent être excrétées par les reins, ces substances doivent être transformées dans les hépatocytes avant l'excrétion. Les biotransformations à l'intérieur du foie comprennent non seulement la détoxification, mais aussi l'activation de certains composés (ex : pro-drogues).

Le processus de détoxification peut être divisé en 3 phases :

**a/ la première phase :** La première étape ou phase de fonctionnalisation met en jeu souvent les cytochromes P450 (CYPs), notamment ceux appartenant aux familles 1, 2 et 3 (Guengerich, 2008). Les substances lipophiles sont conjuguées avec un groupe réactif (-NH<sub>2</sub>, -COOH, -OH, ou -SH) qui augmente la polarité de la molécule.

La fonctionnalisation est accomplie par oxydation/hydroxylation, réduction ou hydrolyse, cela dépend du groupe ajouté.

La réaction de phase I peut être suffisante pour rendre les substances hydrophiles et améliorer l'excrétion rénale (Sendensky et Dufour, 2011).

**b/ La deuxième phase :** les réactions de la deuxième phase sont catalysées par les transférases, elles conjuguent les xénobiotiques avec des composés endogènes tels que le glutathion, les acides aminés, l'acide glucuronique ou le sulfate. (Dufresne, 2000). Les conjugués générés due à leurs nouvelles caractéristiques acides deviennent plus hydrophile et peuvent être excrétés plus facilement, par les reins ou dans la lumière intestinale par extraction de la bile (Sendensky et Dufour, 2011).

**c/ La troisième phase :** elle est constituée de transporteurs transmembranaires. Les composés nuisibles conjugués avec des fragments chargés tels que : le glucuronide, le glutathion, et le sulfate sont ensuite pompés dans la bile à travers la membrane canaliculaire par différents transporteurs nommés ABC (ATP binding cassettes). Les composés conjugués peuvent également être transportés dans le sang par des pompes telles que l'ABCC3, ABCC4 et ABCG5, résultant en l'excrétion urinaire après filtration ou l'excrétion active dans le rein (Sendensky et Dufour, 2011).

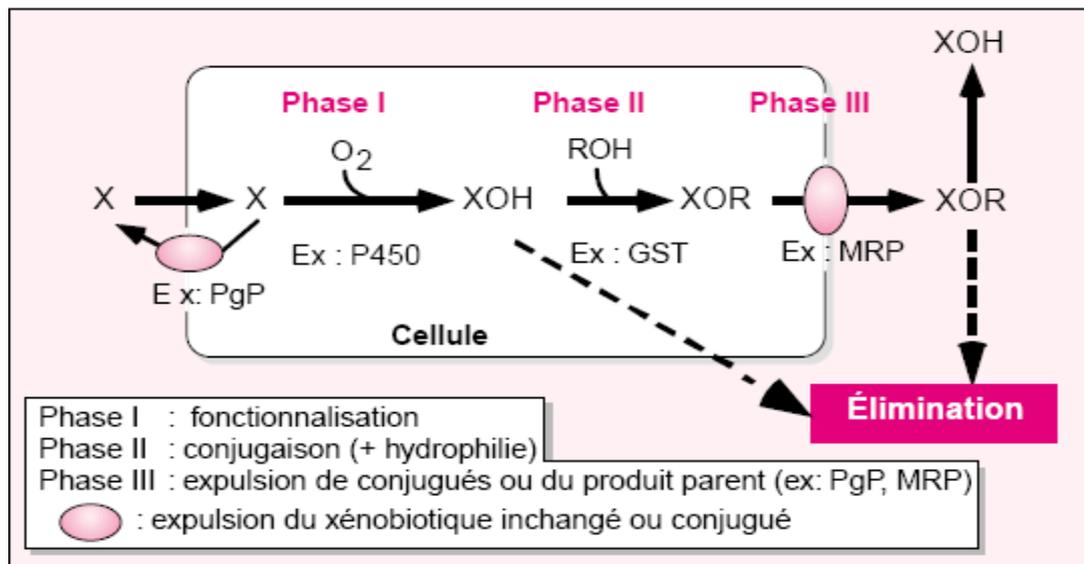


Figure 12 : Métabolismes des xénobiotiques (Beaune et Lorient, 2000)

### 3.6. Evaluation d'une hépatotoxicité

Le foie est un organe multifonctionnel complexe. Les lésions hépatiques peuvent résulter de lésions directes des hépatocytes ou de lésions des cellules des canalicules biliaires, de l'épithélium des sinusoides ou des cellules de Kupffer, qui altèrent la fonction hépatique ou endommagent indirectement les hépatocytes.

Elles englobent un large éventail de manifestations cliniques et pathologiques, et divers mécanismes peuvent provoquer des manifestations allant de l'élévation asymptomatique des taux enzymatiques à une dysfonction sévère. Un suivi serré des bilans hépatiques est aussi recommandés lorsque des signes hépatiques sont détectés.

Les techniques histopathologiques et de pathologies cliniques habituelles, constituent les méthodes les plus fiables d'évaluation de l'hépatotoxicité. Dans les études toxicologiques in vivo.

Le bilan clinique réalisé pour surveiller l'apparition de lésions hépatocellulaires devrait comprendre un dosage de l'Alanine Aminotransférase (ALAT) et de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT) de même que le Gamma Glutamyltransférase (GGT) (**Assis et Navarro, 2009**).

*Matériel*

*Et*

*Méthodes*

## II.1 Matériels

### II.1.1 Matériel biologique

Le présent travail a été réalisé durant la période allant du mois de Mars jusqu'au mois de Juin 2016. Pour notre étude on a utilisé des lapins males de souche Néo-zélandaise fournis par l'animalerie du CRD de Médéa ayant un poids moyen de  $3000 \pm 500$ g. Les animaux sont élevés dans des cages métalliques aux conditions de l'animalerie, à une température de  $23 \pm 2$  °C, et un cycle lumière/obscurité de 12h. Ils reçoivent un régime alimentaire standard et équilibré et de l'eau de robinet pour une consommation à volonté.

### II.1.2 Matériel non biologique

Au cours de cette expérimentation, un insecticide « Karate avec technologie Zeon » dont la matière active est lambda cyhalothrine a été utilisé. Ainsi que la vitamine C pure.

Le matériel non biologique utilisé lors du présent travail à savoir: verrerie, réactifs chimiques, solutions et appareillages sont donnés dans l'annexe 3.



**Figure 13: Deux formulations de Vitamine C pure (sigma Aldrich & Additif alimentaire) photo originale.**

## II.2 Méthodes

### II.2.1 procédure d'évaluation de la toxicité subaiguë de LCT et et de l'effet de la Co-administration de la vitamine C

Notre étude porte sur les variations du poids corporel, le poids absolu du foie, quelques paramètres biochimiques de la fonction hépatique (glycémie, ASAT, ALAT, GGT) et une étude histopathologique du foie chez le lapin mâle après administration journalière d'une même dose de lambda cyhalothrine (10mg /kg/p.c.) pendant 14 jours (toxicité subaiguë) et une Co-administration de la vitamine C sous deux formes pures (Sigma et additif alimentaire).

### II.2.2 Préparation des lots

L'expérimentation a été accomplie sur 12 lapins, de poids corporel moyen  $3000 \pm 500\text{g}$  répartis en 4 lots homogènes de 3 lapins chacun selon leur poids moyen comme suit :

**Lot 1 (Control) :** Témoin

**Lot 2 (LCT) :** lapins traités par lambda cyhalothrine

**Lot 3 (LCT + Vit Cs):** lapins traité par lambda cyhalothrine +vitamine C sigma

**Lot 4 (LCT + Vit Ca) :** lapins traité par lambda cyhalothrine + vitamine C additif

#### ✚ Marquage

Les lapins ont été marqués par un marqueur spécifique, numérotation individuelle sur l'oreille de chaque lapin. Chaque lot est mis dans une cage métallique avec une étiquette portant la mention témoin ou traité par lambda cyhalothrine ou traité par lambda cyhalothrine + vitamine C.



**Figure 14:** Marquage des lapins (originale).

#### ✚ Pesée

Les animaux ont été pesés tout au long de la période expérimentale (14 jours) afin de suivre leurs évolutions pondérales.

### II.2.3 Préparation des doses du produit administré

Pour l'étude toxicologique de lambda cyhaothrine une dose de  $10 \text{ mg/kg}$  poids corporel a été calculée selon le poids moyen de tous les lapins par lot. La quantité obtenue est diluée dans de l'eau distillée selon le nombre de lapins puis administré par gavage. Cependant, une dose de vitamine C calculée a raison de  $200 \text{ mg /Kg/p.c.}$  et administrée par injection intrapéritonéale.

### II.2.4 Traitement des animaux

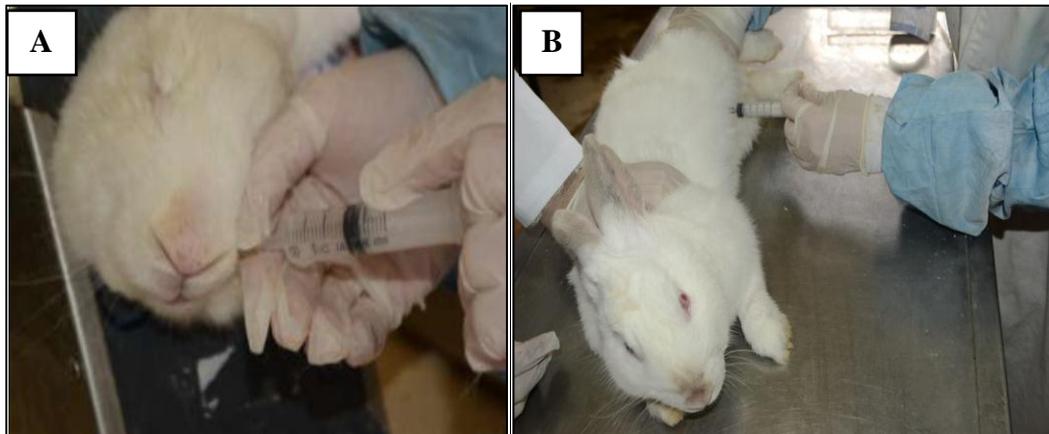
Les quatre lots de lapins ont été traités comme suit :

Le 1<sup>er</sup> lot (témoin) recevait 1mL/lapin/jour d'eau distillée par gavage gastrique, et une injection intrapéritonéale de 1mL/lapin/jour d'eau physiologique.

Le 2<sup>ème</sup> lot (LCT) recevait pendant 14 jours, par gavage gastrique la dose correspondante de LCT (1mL /lapin /jour), et une injection intrapéritonéale d'eau physiologique (1mL/lapin/jour).

Le 3<sup>ème</sup> lot (LCT+Vit Cs), recevait durant les 14 jours de traitement, par gavage gastrique la dose correspondante de LCT, à raison de 1mL /lapin/jour, et une injection intra péritonéal de 1mL/Lapin/jour de la vitamine Cs (sigma-Aldrich).

Le 4<sup>ème</sup> lot (LCT+ Vit Ca) est traité de la même manière que le 3<sup>ème</sup> sauf que la vitamine C est sous forme d'additif alimentaire.



**Figure 15** : Gavage (A) et injection intrapéritonéal (B) (photo originale).

### II.2.5 Prélèvement sanguin

Au 14<sup>ème</sup> jour de l'expérimentation, on procède au prélèvement sanguin de tous les lapins. Les quatre lots sont mis à jeun depuis la veille. Les animaux sont d'abord mis au chaud, ensuite on les restreints dans des boîtes de contention, on leurs rase les oreilles (localement anesthésiés) et on leurs nettoie la peau avec de l'alcool puis on introduit la seringue et on prélève le sang. Le sang est recueilli dans des tubes héparinés et portant un numéro d'identification ainsi que la mention témoin ou traitée. Le volume du sang prélevé est de 3 à 4 mL (**Figure 16**).



**Figure 16:** Prélèvement sanguin (photo originale).

Le sang ainsi prélevés est immédiatement transférer au laboratoire d'analyses médicales dans une boite d'isolation thermique.

### II.2.6 Analyses biochimiques

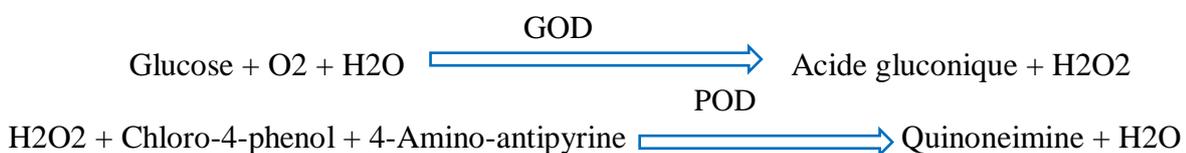
Les prélèvements sanguins destinées au dosage biochimique ont d'abord été centrifugés à 3000 tours/min pendant 15 min, pour séparer le sérum du culot et ont été analysés par l'automate Vitros 4800 (l'annexe 3).

L'analyse biochimique concerne les paramètres suivants : glycémie, aspartate amino-transféras (ASAT), alanine amino-transférase (ALAT) et gamma-glutamyl transférase (GGT).

#### II.2.6.1 Dosage du glucose

##### Principe

Le glucose est oxydé par la glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ce dernier, en présence de peroxydase (POD), réagit avec le chloro-4-phenol et le chromogène incolore 4-amino antipyrine (PAP) pour former une quinoneimine (composé coloré en rouge). Le schéma réactionnel du dosage du glucose se résume comme suit :



### II.2.6.2 Dosage de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT)

#### Principe

L'aspartate amino-transférase (ASAT) appelée aussi oxaloacétate de glutamate (TGO) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au 2- oxoglutarate formant l L-glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate deshydrogénase (MDH) et le NADH, H<sup>+</sup>, selon le schéma réactionnel suivant :



### II.2.6.3 Dosage de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT)

#### Principe

L'alanine amino-transférase appelée aussi pyruvate de glutamate transaminase (TGP) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au 2- oxoglutarate formant la L-glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH, H<sup>+</sup>, selon le schéma réactionnel suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup>, mesurée pendant un temps donné à 340 nm, est proportionnelle à la concentration en ALAT dans l'échantillon.

### II.2.6.4. Dosage de $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT)

#### Principe

L'activité de la  $\gamma$ -Glutamyl Transférase est déterminée selon le schéma réactionnel suivant :

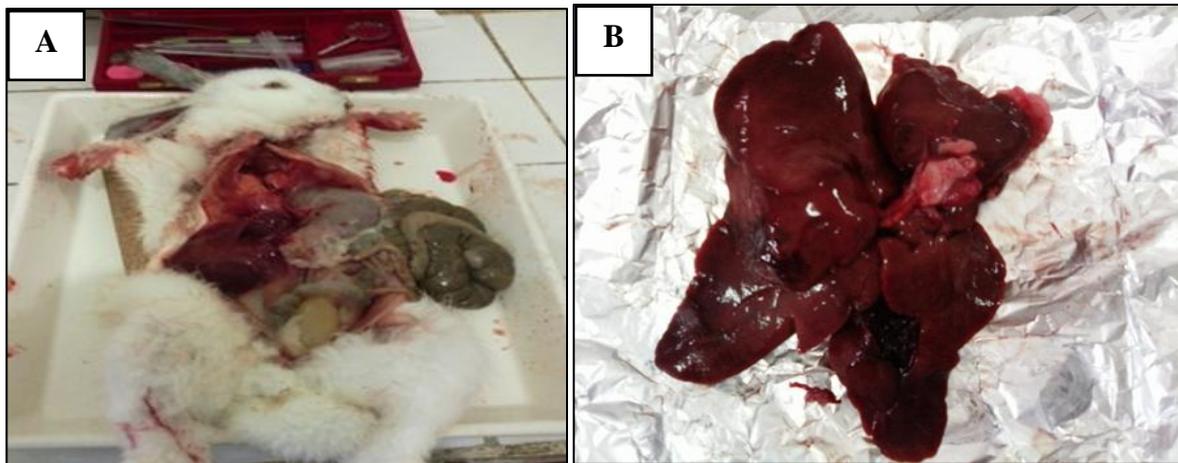


La  $\gamma$ -GT présente dans l'échantillon catalyse le transfert du groupe glutamyl du substrat vers la glycyglycine pour former la glutamylglycyglycine et le p- nitroaniline. Le taux de formation du p-nitroaniline, est directement proportionnel à l'activité de la  $\gamma$ -GT présente dans l'échantillon et peut se mesurer cinétiquement à 405 nm.

Les tableaux des différents réactifs utilisés dans les dosages des paramètres biochimiques figurent dans l'annexe 4.

### II.2.7 Sacrifice et prélèvement du foie

Les animaux sont sacrifiés à la fin de la période d'expérimentation. Les lapins sont immobilisés et anesthésiés par T61. Le foie de chaque animal est prélevé et pesé pour l'évolution du poids. L'organe est ensuite mis dans des flacons contenant un liquide de fixation (formol à 10%) pour leurs préservations (**Figure 17**).



**Figure 17** : Dissection du lapin (A) et foie prélevé (B) (originale).

### II.2.8 Etude histologique du foie

Les foies prélevés ont été soumis aux techniques histologiques. Les coupes histologiques ont été réalisées au CHU parnet, service d'anatomie et pathologie, Nous avons suivi les étapes classiques de l'histologie Gabe, (1961) à savoir :

#### • Fixation

A pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un liquide fixateur (le formol à 10%). La durée de la fixation varie selon le volume des prélèvements (de quelques heures pour un petit fragment biopsique à plusieurs semaines pour un cerveau humain entier).

#### Circulation

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

#### • Inclusion et confection des coupes

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

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

#### • Colorations

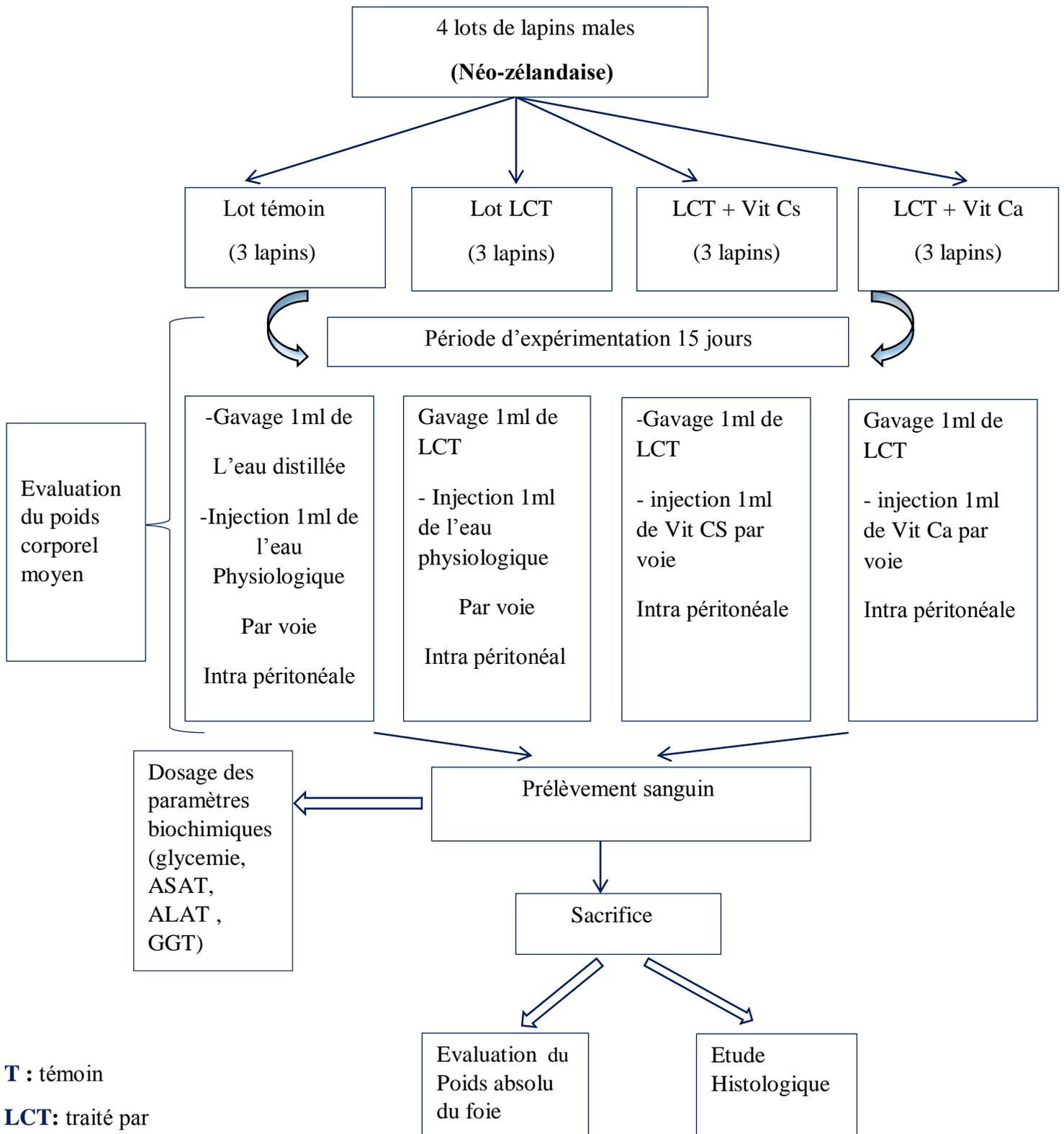
Réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de xylène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant puis dans l'eau distillée. Les colorations de routine utilisent un (hématoxyline) ou deux colorants différents : l'Hématoxyline-Eosine (H.E.) associe l'hématoxyline qui colore les noyaux en violet et l'éosine qui colore les cytoplasmes en rose. comportant un bain de 5 min d'hématoxyline (MERCK), qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux), un bain de HCl 1% pour différencier les coupes et obtenir une coloration rose, un bain de 3 min en milieu carbonate de lithium pour colorer en bleu les coupes et un bain de 5 min dans l'éosine pour colorer les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau de robinet.

#### • Montage

les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre puis ils sont observées au MO et photographiées à l'aide d'un appareil photo (Leica wild MP 48).

### II.2.9 Analyses statistique

Les données obtenues, à savoir l'évolution corporels et les valeurs des paramètres biochimiques dosés, ont été analysées statistiquement par le test d'ANOVA one way au moyen du logiciel « STATISTICA » version 8:0, en comparant le lot témoin à chacun des lots traités. Les résultats obtenus ont été représenté graphiquement.



**T** : témoin

**LCT**: traité par  
lambda cyhalothrin

**Cs** : Vitamine c  
sigma

**Ca** : Vitamine C  
additif

### Organigramme de l'expérimentation

*Résultat*

*Et*

*Discussion*

### III.1 Résultats

Afin d'étudier l'effet amélioratif de la vitamine C, on commence d'abord par provoqué une toxicité subaiguë avec un insecticide lambda cyhalothrine à raison de 10mg /Kg/p.c, par la suite, on test l'association du toxique avec l'acide ascorbique a raison de 200mg/Kg/p.c. L'effet a été observé sur :

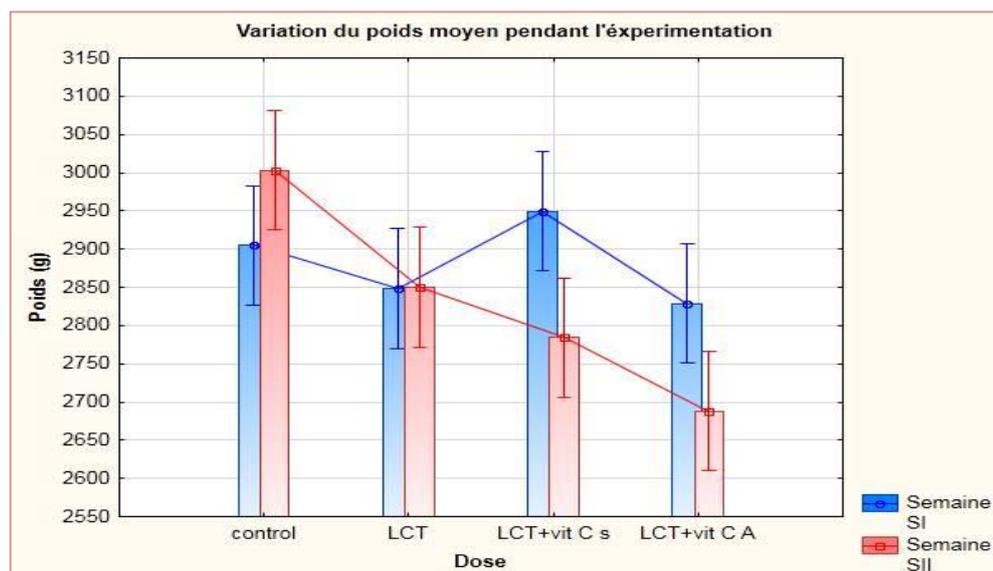
- L'évolution pondérale
- Variation des paramètres biochimiques
- Variation du poids du foie et son histologie

#### III.1.1 Effet du traitement sur l'évolution pondérale

Les résultats du suivi quotidien du poids des lapins pendant la période d'expérimentation sont représentés dans **la Figure 18 et Tableau II (Annexe 5)**. Durant la première semaine le poids moyen du lot traité (LCT) (2848,4±25,9) est inférieur à celui du control (2905,1±58,5) et le lot LCT+Vit Cs (3083,9±27,06 mais légèrement supérieur au lot LCT+Vit Ca (2829,09±42.7).

Pendant la deuxième semaine les lapins du lot traité (LCT) présentent une légère prise de poids (2850,09±9,4) alors que le poids du lot témoin a fortement augmenté (3003,1±51,8). D'un autre côté, on remarque que les lots LCT+Vit Cs et LCT+Vit Ca ont diminués par rapport à la première semaine (2929,6±28 ,04) et (2688,04±38,8) respectivement.

Ceci démontre que le traitement par le lambda cyhalothrine empêche la prise de poids et donc l'évolution des animaux.



**Figure 18** : Evolution pondérale des lapins témoins et traités pendant la période expérimentale

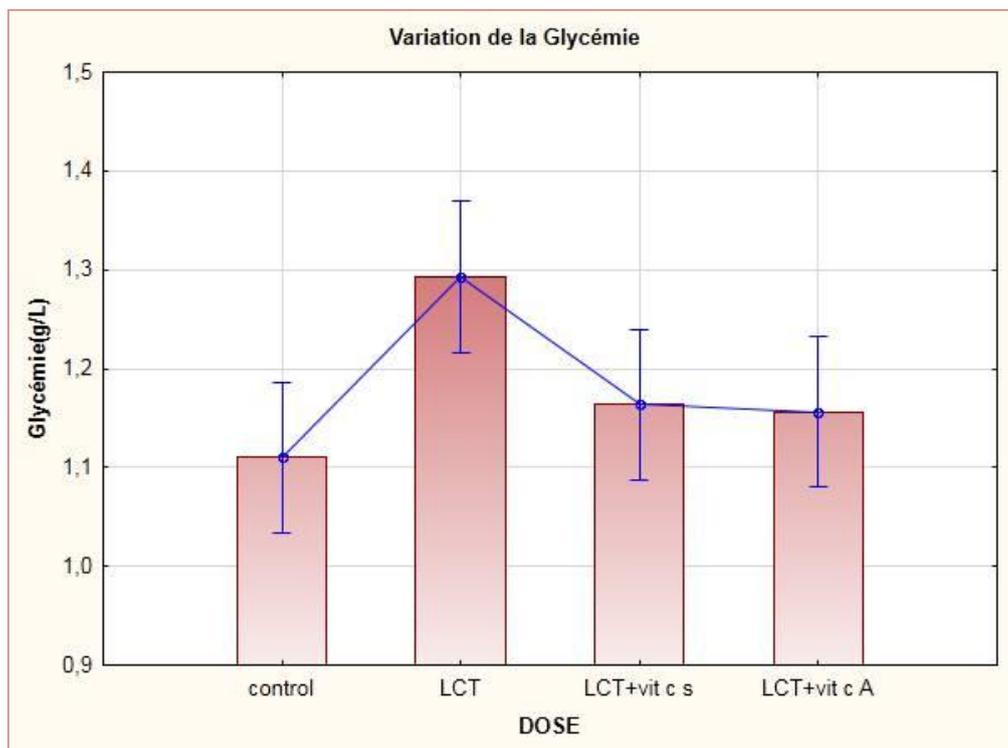
### III.1.2 Effet du traitement sur les paramètres biochimiques

Les résultats du dosage des paramètres biochimiques montrent que le traitement par le lambda cyhalothrine affecte certains paramètres biochimiques dont la glycémie, les transaminases (ASAT et ALAT) et la GGT alors que la supplémentation en vit C induit un effet améliorant.

#### III.1.2. 1 Glycémie

Les résultats rapportés sur **la Figure 19 et Tableau III (Annexe 5)**, montrent que le traitement par lambda cyhalothrine (LCT) pendant 14 jours, provoque une augmentation du taux plasmatique en glucose chez le lot traité uniquement par lambda cyhalothrine ( $1,19 \pm 0,02$ ) par rapport au lot témoin ( $1,11 \pm 1,08$ ). Cependant nous avons notés une légère augmentation chez le lot traité par le LTC +Vit c  $\sigma$  ( $1,16 \pm 0,01$ ) et LTC+ Vit c a ( $1,15 \pm 0,05$ ).

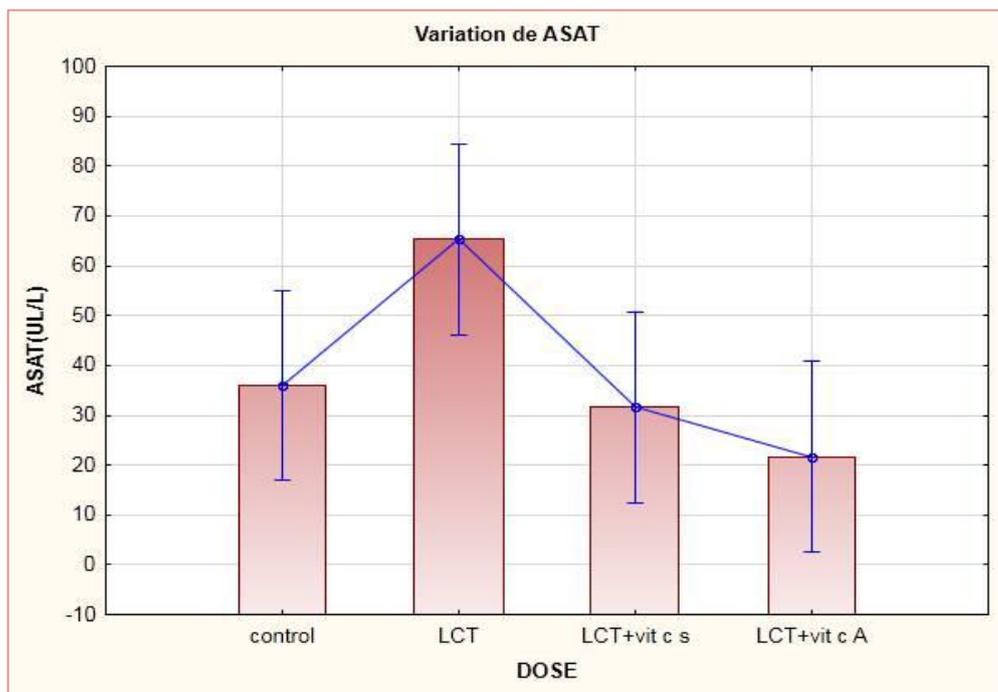
Le traitement par la vitamine c (sous ces deux formes) diminue la glycémie, en comparaison avec le lot (LCT).



**Figure 19 :** Variation de la glycémie chez les lapins témoins, traités par LCT et LCT+ Vit C (sigma et additif).

### III.1.2.2 Activité Enzymatique de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT)

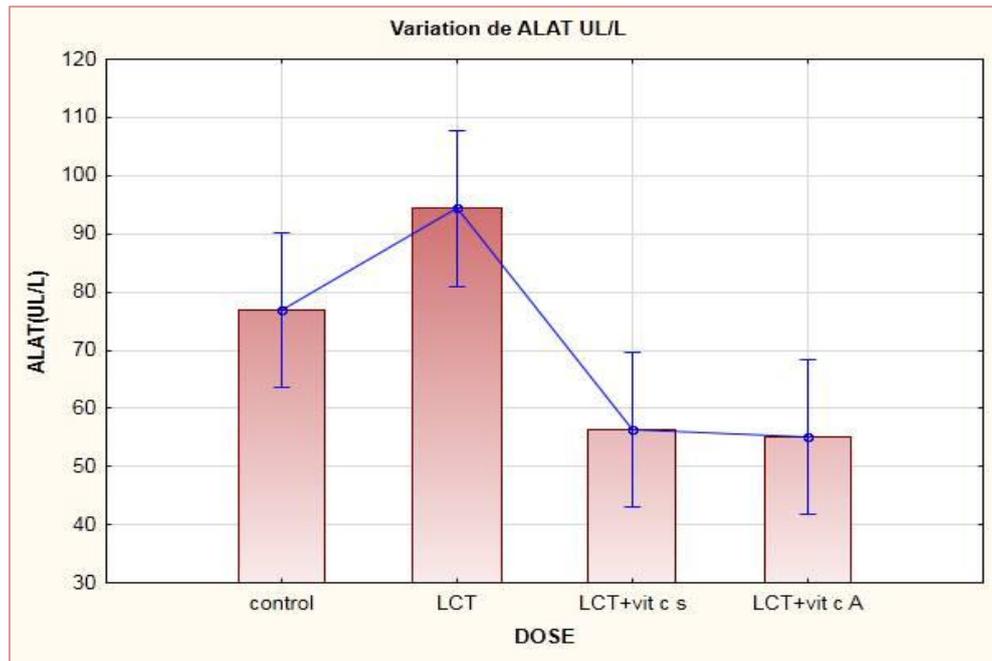
On observe une augmentation importante du taux sérique en ASAT chez le lot traité (LCT) ( $65,3 \pm 17,1$ ) comparé au lot témoin ( $36 \pm 4,5$ ). Cependant une diminution chez les lots traité par la vit C (sigma et additif) par rapport au groupe LTC {M(vit Cs)= $31,6 \pm 4,5$  ; M(vit Ca)= $21,6 \pm 0,3$ }. **Figure 20 et Tableau IV (Annexe 5).**



**Figure 20 :** Effet du traitement par LCT et LCT+Vit Cs et LTC+ Vit Ca en comparaison avec le témoin sur le taux sérique d'ASAT chez le lapin traité pendant 14 jours.

### III.1.2. 3 Activité enzymatique de l'Alanine Amino-Transferase (ALAT)

L'activité enzymatique de l'ALAT représentés dans **la Figure 21 et Tableau V (Annexe 5)**, a aussi connu une augmentation chez le lot traité par lambda cyhalothrine (LCT) ( $94,3 \pm 10,9$ ). En revanche, on remarque une diminution des taux sériques en ASAT chez les lapins co-traités par la vit C {sigma ( $56,3 \pm 3,7$ ) et additif ( $55 \pm 3,4$ )} en comparaison au lot témoin ( $77 \pm 4,19$ ), reflétant ainsi l'activité de la vitamine C.



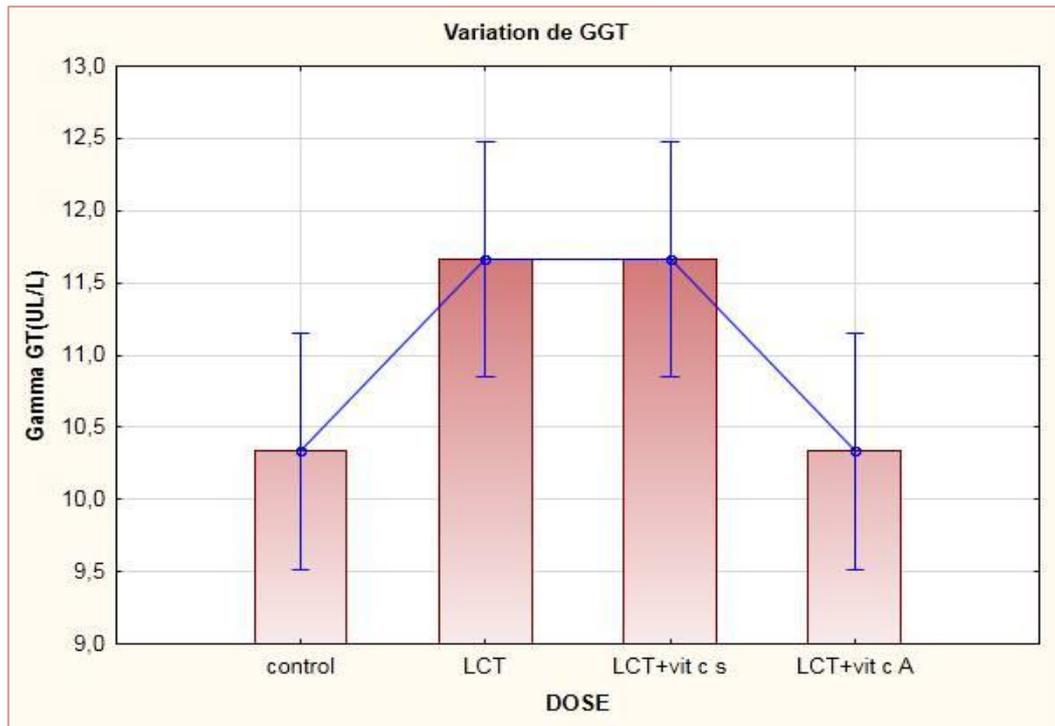
**Figure 21** : Effet du traitement par LCT et LCT+Vit Cs et LCT+ Vit Ca en comparaison avec le témoin sur le taux sérique d'ALAT des lapins à J 14.

#### III.1.2. 4 Activité enzymatique de la $\gamma$ -Glutamyl Transferase ( $\gamma$ -GT)

Les résultats du dosage plasmatique de l'activité enzymatique de la  $\gamma$ -GT représenté sur la **Figure 22 et Tableau VI (Annexe 5)** indiquent une augmentation chez les lots traités par LCT et LCT+Vit Cs de  $(11,6 \pm 0,6)$ ,  $(11,6 \pm 0,4)$  respectivement.

NB : Cette augmentation pour le lot (LCT+Vit Cs) est due à un lapin malade s1.

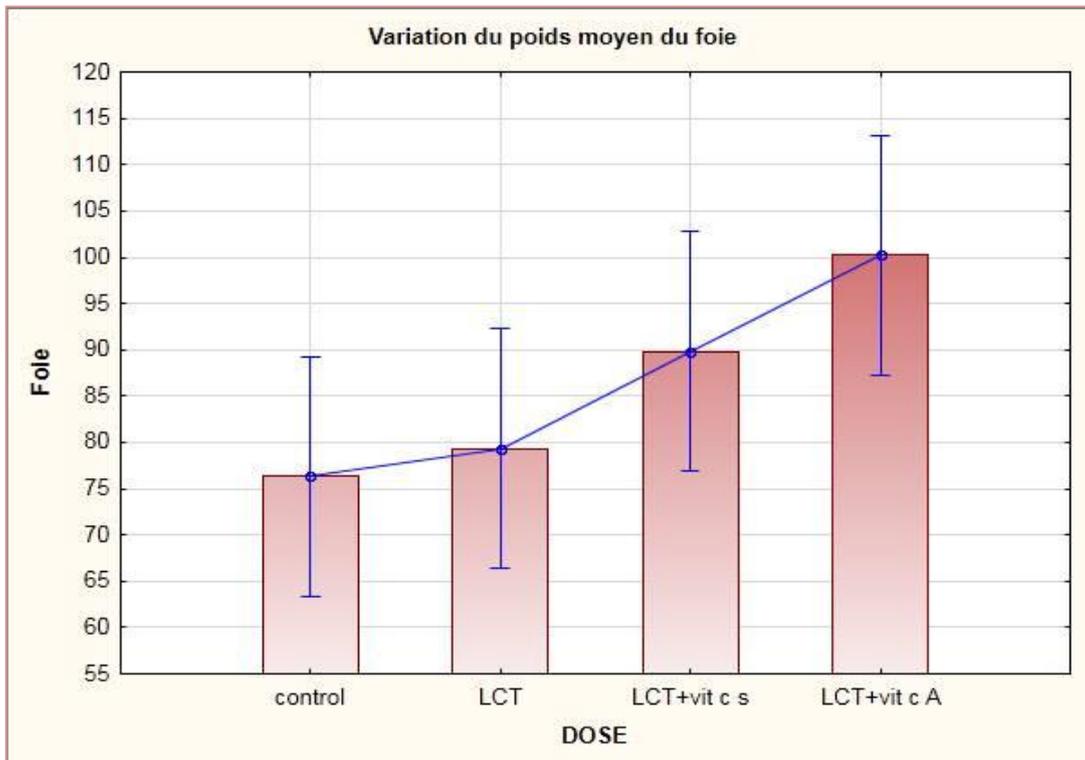
Cependant, la supplémentation en vitamine Ca améliore ce paramètre et empêche l'augmentation du taux de la  $\gamma$ -GT chez le lot LCT+ Vit Ca.



**Figure 22** : Effet du traitement par LCT et LCT+Vit Cs et LCT+ Vit Ca en comparaison avec le témoin sur le taux sérique de la  $\gamma$ GT des lapins à J 14.

### III.1.3 Effet du traitement sur le poids absolu du foie

Les résultats illustrés dans **la Figure 23 et Tableau VII (Annexe 5)** montrent une augmentation du poids du foie chez les lots LCT+Vit Cs et LCT+ Vit Cade ( $89,8 \pm 3,6$ ), ( $100,2 \pm 8,9$ ) respectivement. Cette augmentation est moins importante chez le lot traité seulement par LCT ( $79,3 \pm 2,9$ ) par rapport au lot témoin ( $76,3 \pm 7,2$ ).



**Figure 23 :** Effet du traitement par LCT et LCT+Vit c s et LCT+ Vit c a en comparaison avec le témoin sur le poids moyen du foie.

#### III.1.4. Effet du traitement sur l'histologie du foie

L'analyse des coupes histologiques du foie des lapins à différents grossissements permet de comprendre l'architecture hépatique et de mettre en évidence les lésions causées par le traitement.

➤ **Lot témoin**

Après obtention des coupes histologiques du parenchyme hépatique des lapins témoins, on observe une organisation du foie normal avec une architecture lobulaire habituelle : des travées hépatocytaires avec un cytoplasme des hépatocytes dense et des noyaux arrondis, autour d'une veine centrolobulaire et entre eux des sinusoides et des espaces portes (**planche 1**).

➤ **Lot traité par lambda cyhalothrine**

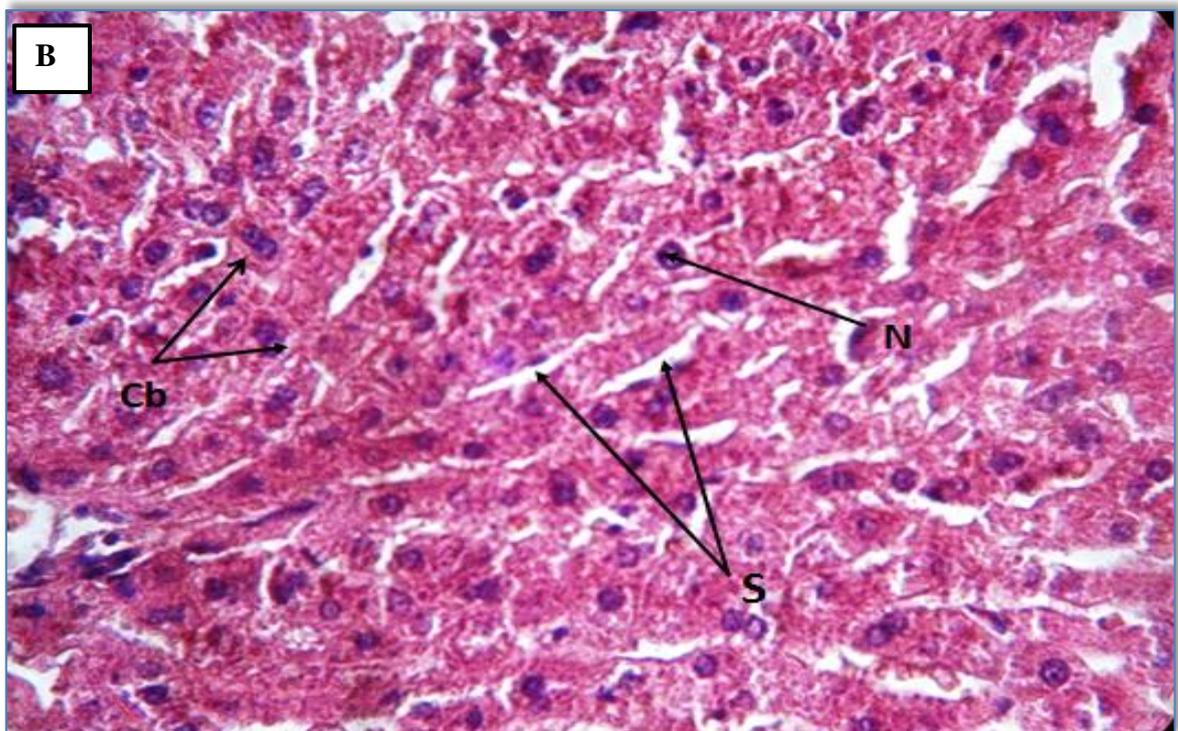
L'observation des coupes histologiques du parenchyme hépatique des lapins traités par la LCT nous montre une désorganisation tissulaire du lobule hépatique à faible grossissement avec dilatation sinusoidale, des infiltrats inflammatoires au niveau des espaces portes, (à Gr x 400) on remarque une congestion importante au niveau de l'espace porte et une destruction des hépatocytes péri-portale (**planche 2**).

➤ **Lot traité par lambda cyhalothrine + Vit C**

Chez les animaux traités par la LCT et co-administrés par les deux formes de la vitamine C, on remarque à faible grossissement (Gr x100) que l'architecture lobulaire est reconnaissable avec une légère dilatation des sinusoides et absence de congestion.

Au fort grossissement (Gr x 400) on observe des travées hépatocytaires qui convergent vers la veine centrolobulaire et des noyaux de couleur foncée qui indiquent une importante activité nucléaire qui a pour but la régénération des hépatocytes (**planche 3 et planche 4**).

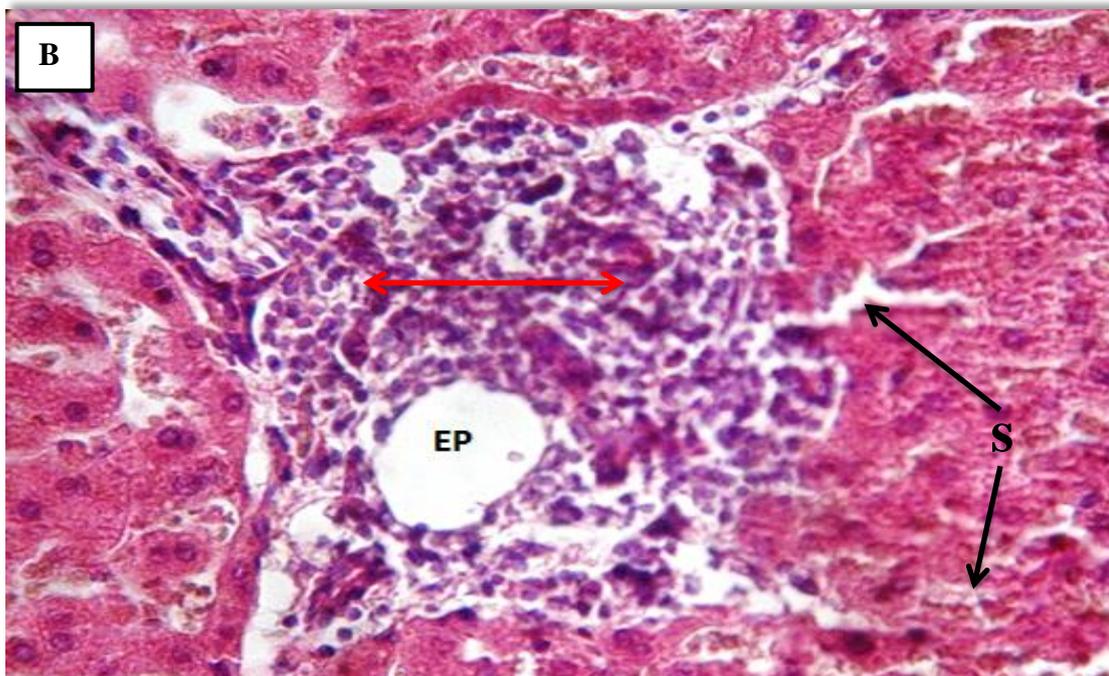
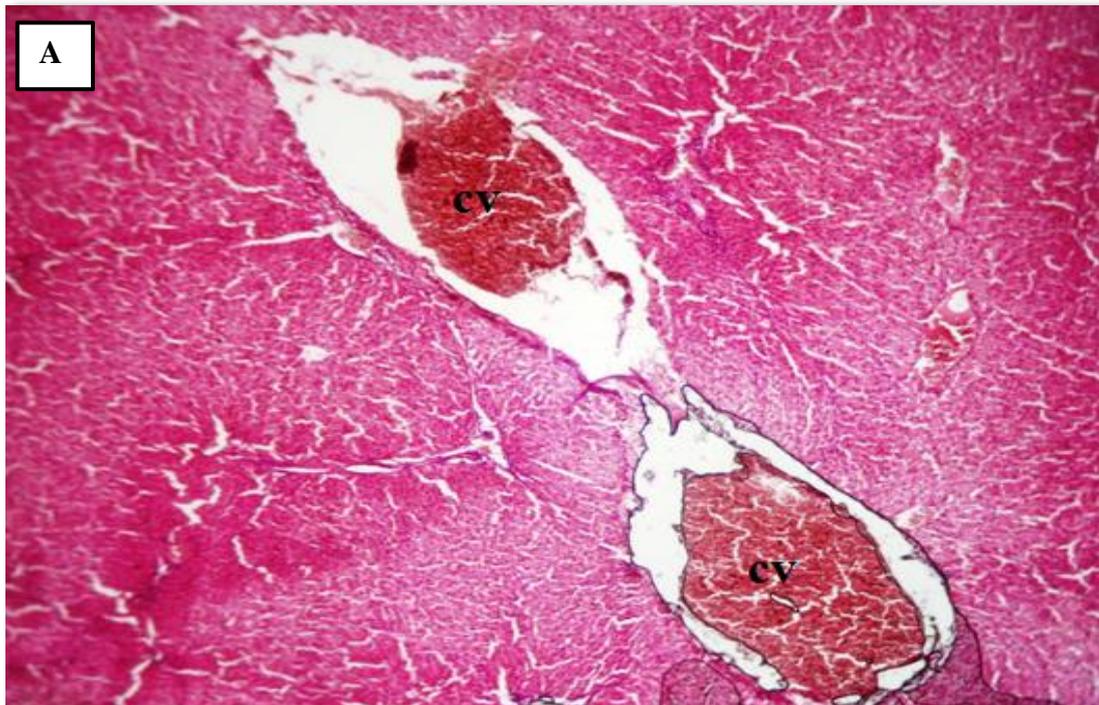
➤ Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoin



**Planche 1:** Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoin au faible grossissement x100 (A) et au fort grossissement x400 (B).

**H :** hépatocytes, **S :** sinusoïde, **VC :** veine Centro-lobulaire, **Cb :** cellules binucléées, **N :** noyaux.

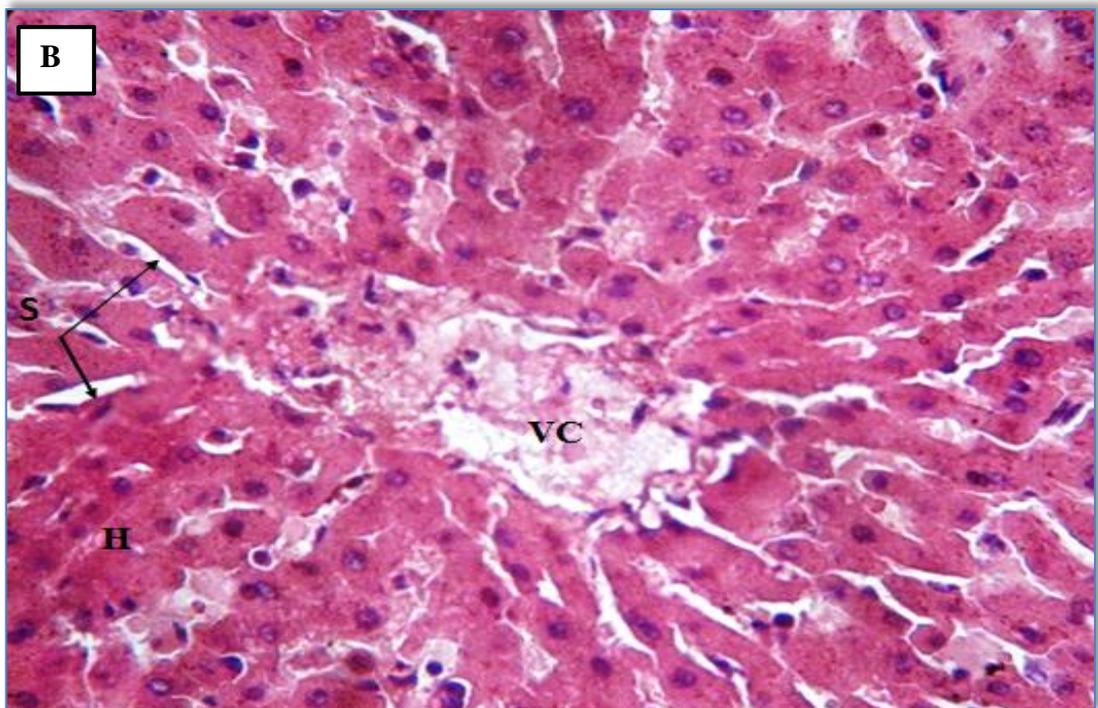
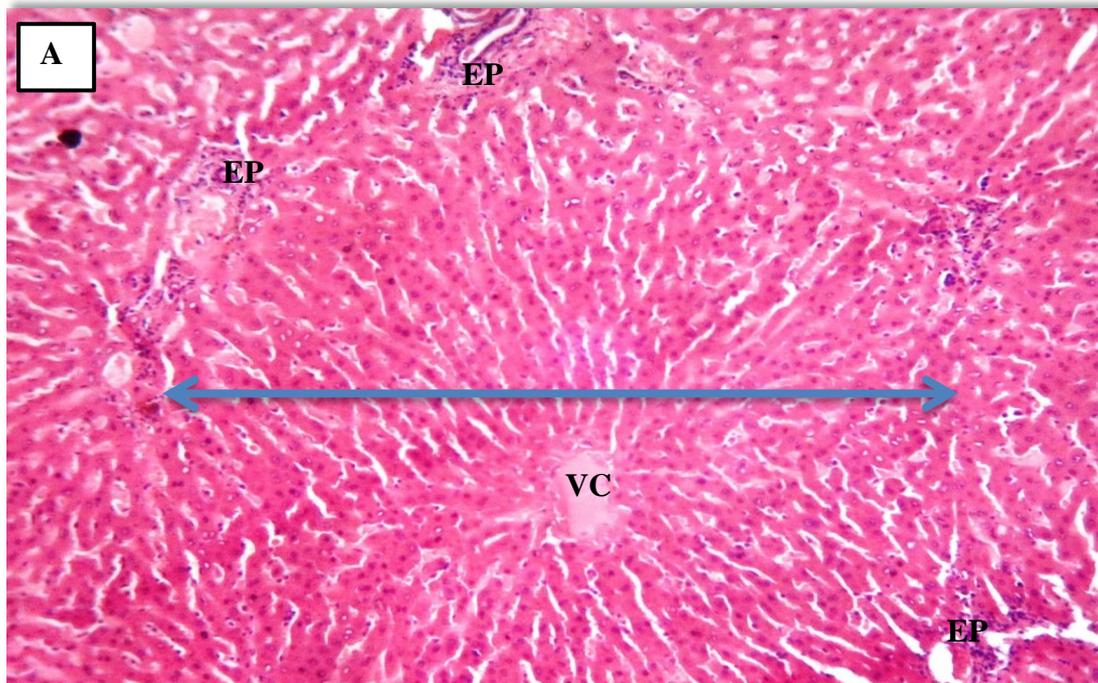
➤ Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT



**Planche 2 :** Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT au faible grossissement x100 (A) montre une congestion vasculaire et au fort grossissement x400 (B) montre une Inflammation au niveau de l'espace porte.

**CV :** congestion vasculaire, **EP :** espace porte, **S:** sinusoides, **↔ :** infiltrat inflammatoire.

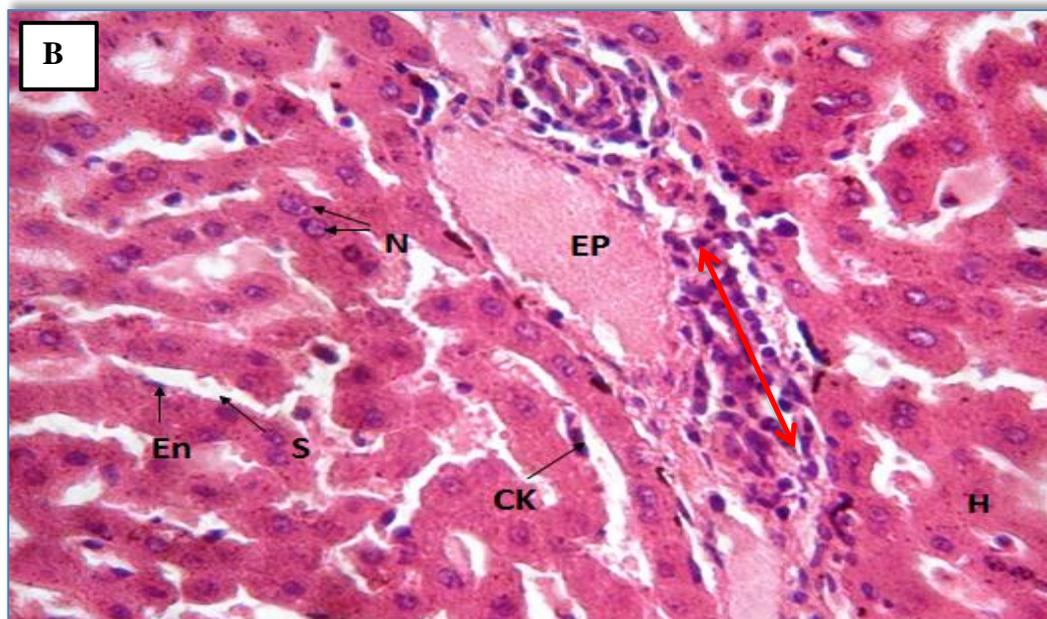
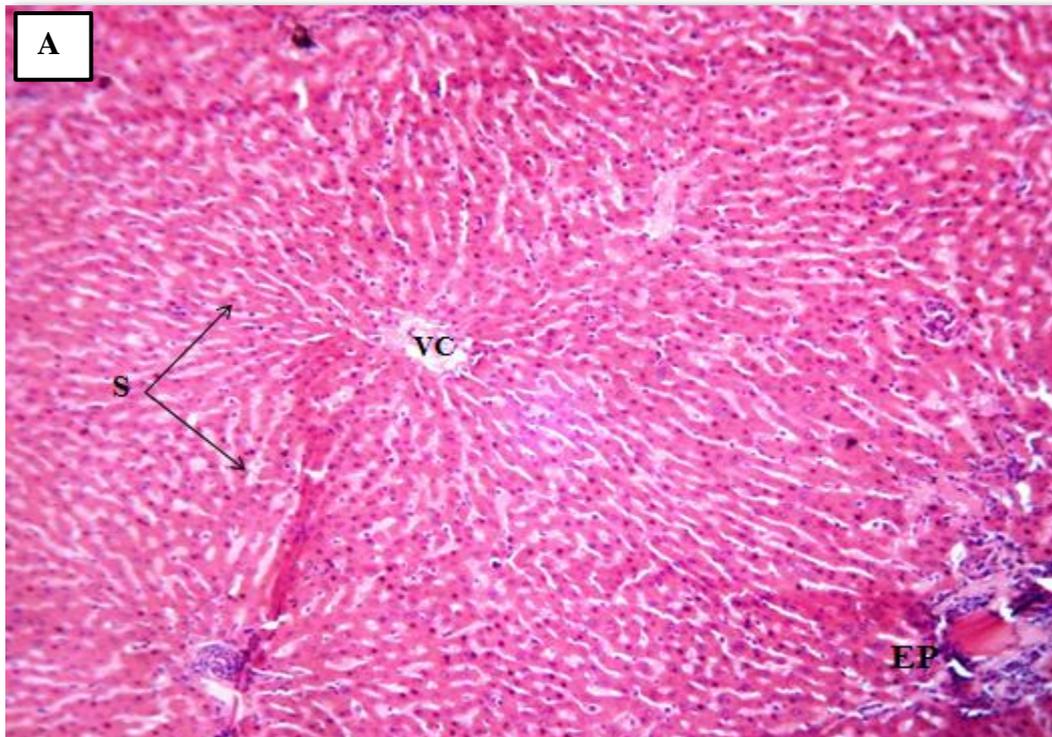
➤ Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT + Vit C additif



**Planche 3** : histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par (LCT + Vit additif) au faible grossissement x100 (A) et au fort grossissement x400 (B).

EP : espace porte, H : Hépatocytes, S : Sinusoïde, VC : Veine Centro-lobulaire,  Lobule hépatique.

➤ Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT+VitC  $\sigma$



**Planche 4:** Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT+VitC  $\sigma$  au faible grossissement x100 (A) et au fort grossissement x400 (B) mettant en évidence une inflammation au niveau de l'espace porte.

**EP** : espace porte, **N** : noyau, **CK** : cellules de kupffer, **En** : cellules endothéliales, **N** : noyau, **H** : Hépatocytes, **VC** : Veine Centro-lobulaire

### III.2. Discussion

La vitamine C est un antioxydant qui fonctionne comme un donneur d'électrons pour protéger le corps contre les radicaux et les polluants (**Fetoui et al., 2009**).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à évaluer cet effet protecteur de la vitamine C chez le lapin mâle adulte contre l'hépatotoxicité induite par une dose de 10 mg \Kg\p.c. de lambda cyhalothrine (LCT) administré pendant 14 jours par voie orale. L'effet de LCT a été observé sur l'évolution pondérale des lapins, la variation des paramètres biochimiques hépatiques, le poids absolu du foie et son histologie.

Nos résultats montrent que l'administration de LCT affecte la prise du poids, avec une légère baisse chez le lot traité uniquement par lambda cyhalothrine comparés au lot témoin. Des résultats similaires sont rapportés par **Yousef, (2010)** où les poids corporel des lapins mâles traités par le lambda cyhalothrine diminue significativement par rapport au groupe control et pourrait être due partiellement à la faible consommation de nourriture. Le même résultat est observé sur les travaux de **Fetoui et al., (2008)** chez le rat wistar.

Dans notre étude les lots traités par co-administration de la LCT + vit C sous ces deux formes (sigma et additif) présente une diminution du poids par rapport au témoin ce qui concorde avec les résultats de **Fetoui et al., (2009)**.

Les résultats de **Yousef, (2010)** obtenues sur les lapins californien et néo-zélandais blancs traités avec la lambda cyhalothrine et supplémentés avec de la vitamine E ou est rapportés une prise de poids avec une amélioration de la consommation de nourriture.

Dans le métabolisme glucidique, le foie joue un rôle important dans l'homéostasie de la glycémie qui a été démontré pour être un indicateur sensible du stress environnemental pour tout polluant chimique, y compris les pesticides (**Banaee, 2012**).

L'administration de lambda cyhalothrine provoque chez les lapins traités uniquement par ce dernier une augmentation très importante du taux de glucose. Nos résultats sont confirmés par de nombreuses autres études effectuées avec différents types de pyréthrinoides sur différents sujets (humains, rats, poissons, poussins, lapins) (**Cremer et Seville., 1982 ; garg, 2004 ; Yousef et al., 2006 ; shakoori et al., 1990 ; Lee, 2011 et 2012 ; Khaldoun Oularbi, 2014**). L'étude de **Mostakim et al. (2015)** à évaluer la toxicité chronique d'un pesticide (Quinalphos) sur la glycémie chez le barbeau argenté « *Barbonymus Gonionotus* ».

Ils montrent que l'augmentation du taux de glucose indique que ce poisson génère plus de glucose pour produire de l'énergie utilisé dans la lutte contre le stress induit par le pesticide. Cette augmentation du niveau de glucose aurait pu résulter de l'augmentation de la néoglucogenèse et la glycogénolyse ainsi que l'inhibition de la glycogénèse au cours du stress (**Iwama et al., 1999**).

La Co-administration de la vitamine C (sigma ou additif) a atténué le taux de glycémie ce qui concorde avec les résultats de **Hussein et al. (2012)** suite à une toxicité par un autre insecticide de la famille de pyrétrinoïdes le fenvalerate.

Le foie est le site majeur du métabolisme des pesticides. Ce tissu accumule de grandes concentrations de leurs métabolites (**Fetoui et al., 2009**). L'évaluation d'une hépatotoxicité suppose l'observation des paramètres suivants : les transaminases l'alanine amino transférase (ALAT) et l'aspartate amino transférase (ASAT) ainsi que la gamma glutamyle transférase (GGT).

Le dosage de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT et ALAT) et GGT montre une hausse significative de ces trois enzymes lors du traitement par le lambda cyhalothrine par rapport au groupe témoin, ce qui prouve la présence de lésions au niveau du foie, ce résultat concorde avec ceux de **khaldoun oularbi, (2014)** et **Fetoui et al., (2008)** chez le rat Wistar.

Selon **Zuhair et Alamri, (2011)** l'augmentation de l'activité des transaminases est attribuée au dommage hépatocellulaire où le niveau des transaminases montre une relation intime entre la nécrose cellulaire et l'augmentation de perméabilité membranaire qui conduit à la décharge de l'enzyme dans le sang.

Cependant, la supplémentation en vitamine C (sigma ou additif) a atténué de manière importante le taux plasmatique des transaminases (ASAT et ALAT).

La gamma-glutamyl transférase (GGT) a été utilisé comme un indice de dysfonctionnement du foie et un marqueur de la consommation d'alcool. Elle joue un rôle dans la lutte contre le stress oxydatif en décomposant le glutathion extracellulaire en acides aminés et en les mettant à la disposition des cellules. L'activité de l'enzyme gamma glutamyl transférase (GGT) dans le sérum ou le plasma est généralement mesurée dans les laboratoires cliniques comme un test sensible, mais pas spécifique à la fonction hépatique (**Whitfield, 2001**).

On remarque que la Co-administration de la vitamine C (additif) a atténué le taux de gamma-glutamyl transférase (GGT) de. On remarque aussi que l'activité enzymatique de la gamma glutamyl transférase du lot traité avec la LCT et supplémentés avec la vitamine C (sigma) est similaire à celle de lot traité uniquement par le lambda cyhalothrine LCT ce qui peut être due au fait que le 1er lapin (sigma1) de ce lot était malade ou au fait que le sérum du 3<sup>ème</sup> lapin était fortement hémolysés ce qui affecte le dosage de la GGT qui est très sensible aux impuretés.

L'effet préventif de la vitamine c sur l'activité de ces trois enzymes (ASAT ALAT GGT) est démontré par plusieurs auteurs (**Adikwu et Deo 2013 ; Fetoui et al., 2008**).

Le traitement des lapins avec le lambda cyhalothrine a induit une légère augmentation du poids absolu et relatif du foie par rapport à celui du témoin, ce qui n'est pas en accord avec les résultats de **Fetoui et al. (2008)** dont les poids absolu et relatif du foie des rats traités par la lambda cyhalothrine ont diminués.

Lors de la Co-administration de la LCT + vitamine C **Fetoui et al., (2008)** n'ont pas observés de changement au niveau du poids de l'animal et celui du foie, en comparaison avec les poids du témoin alors que nos résultats montrent une augmentation assez importante du poids du foie. Cette augmentation pourrait être due à la suractivité hépatique et le travail des hépatocytes dans la biotransformation des produits toxique.

L'examen histologique permet de déterminer l'effet toxique de la LCT et l'effet préventif possible de la vitamine C. Dans le groupe témoin, on a remarqué une architecture reconnaissable avec un lobule hépatique centré par une veine centro-lobulaire des espaces sinusoïdale entre des travées hépatocytaires, mais l'on remarque une légère congestion au niveau de la veine centro-lobulaire et des foyers d'inflammation au niveau des espaces portes, ces résultats ont été affectés par la brutalité du sacrifice accompli par injection d'un anesthésique fort le T61 et par rapport aux autres études sur les pyrethrinoides en utilisant des produits anesthésique moins fort tels que diéthyléther (**Fetoui et al. ,2008 ; El-Neweshy et El-Sayed.,2009 ; Abou-Zeid., 2014**).

Nos résultats montrent, chez le groupe traité par la LCT une désorganisation tissulaire du foie avec des dommages au niveau des espaces portes, ou on observe une congestion importante et une infiltration des cellules inflammatoires. (**Fetoui et al., 2008**) rapporte que

l'exposition aux pyréthrinoides (fenvalerate, deltamethrine) altère les mécanismes de défense antioxydants et renforce la peroxydation lipidique.

Les coupes histologiques du foie des groupes traités par la vitamine C (sigma et additif), présentent une architecture tissulaire hépatique reconnaissable avec des sinusoides moins dilatés et absence de congestion. Pareillement, **Fetoui et al. (2008)** ont montré que le mécanisme probable de l'hépatoprotection de la vitamine C pourrait être lié à deux propriétés de piégeage des radicaux libres et/ou à l'effet indirect comme un régulateur de système antioxydant.

On constate que la Co-administration de la vit C pendant 14 jours diminue l'effet hépatotoxique de LCT, cela est démontré par nos résultats histopathologiques et biochimiques.

*Conclusion*

*Et*

*Perspectives*

## Conclusion et perspectives

Au cours des dernières années l'utilisation des pesticides s'est amplifiée pour protéger les cultures des différents ravageurs. Mais ces produits chimiques ont un effet néfaste chez l'être humain. À ce jour, les atteintes de la fonction de reproduction, les troubles neurologiques et les pathologies cancéreuses sont les effets sanitaires les plus fréquemment évoqués en relation avec des expositions chroniques aux pesticides.

Au cours de notre étude, nous avons mis en lumière l'effet toxique d'un biopesticide « KARATE » ainsi que l'effet amélioratif possible de l'acide ascorbique. Nous avons étudié l'effet hépatotoxique et l'instabilité corporelle suite au traitement par lambda-cyhalothrine. Une hausse au niveau de tous les paramètres étudiés à savoir la glycémie, l'alanine amino-transférase, l'aspartate amino-transférase et la gamma glutamyl-transférase. Les données biochimiques recueillies corroborent à ceux obtenus à partir de l'étude histopathologique sur le foie du lapin.

Nous avons également constatés à partir des résultats obtenus que la vitamine C possède réellement des propriétés thérapeutiques très importantes qui peuvent contrer les effets néfastes provoqués par ce biopesticide. En conclusion, la vitamine C est un produit très intéressant qui attire à d'autres ouvertures.

La présente étude ouvre à d'autres expérimentations, pour mieux approfondir l'effet protecteur et améliorant de la vitamine C à différents niveaux de l'organisme.

En perspectives il est intéressant :

- D'avoir un nombre d'animaux plus large et une période d'expérimentation plus étendue.
- Tester d'autres molécules impliquées dans l'effet protecteur, améliorant et antioxydant telles que le sélénium ou d'autres vitamines telles que la vit E et A.
- Comparer les résultats sur différents organes et systèmes de l'organisme.
- Étudier la toxicocinétique pour compléter notre étude de toxicité.
- Rechercher l'effet amélioratif de la vitamine C à l'échelle moléculaire en dosant les enzymes de la phase 1 et 2 et 3 du métabolisme des xénobiotiques.

*Références  
bibliographiques*

**Abou-Donia, M B., 1992.** Neurotoxicology. Library of Congress Cataloging-in-publication-data. P 623.

**Abou-Zeid, N-RA., 2014.** Ameliorative effect of vitamin C against 5-fluorouracil induced hepatotoxicity in mice: A light and electron microscope study. Elsevier.

**Adikwu, E. Deo, O., 2012.** Hepatoprotective Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid). Pharmacology & Pharmacy.4, 84-92.

**Anadon, A. Martinez, M. Diaz, M-J. Martinez-larranaga, M-R., 2006.** Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. Elsevier.

**Andre, J. Caroli, J. Hecht, Y., 2016.** Foie. Encyclopædia Universalis [en ligne].

**Assis, D. Navarro, V., 2009 .** Human drug hepatotoxicity: a contemporary clinical perspective. Expert Opin Drug Metab Toxicol.

**Banaee, M., 2012.** Adverse effect of insecticides on various aspects of fish's biology and physiology. InTech.

**Beaune, PH. Lorient, M-A., 2000.** Bases moléculaires de la susceptibilité aux xénobiotiques : aspects métaboliques. médecine/sciences 2000.

**Bloomquist, J R., 2015.** Insecticides: Chemistries and Characteristics 2nd Edition. Department of Entomology and Nematology, University of Florida.

**Boland, J. Koomen, N. van Lidth de Jeude, J. Oudejans, J., 2004.** Les pesticides : composition, utilisation et risques. Fondation Agromisa, Wageningen.p124.

**Cano, N. Barnoud, D. Schneider, S-M. Vasson, M-P. Hasselmann M, Leverve X., 2006.** Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer, p126-129.

**Colombo, R., 2001.** Etude de la carence en vitamine dans une population gériatrique hospitalisée. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy 1.

**Cremer, J E. Seville M P., 1982.** Comparative effects of two pyrethroids, deltamethrin and cismethrin, on plasma catecholamines and on blood glucose and lactate. Toxicology and Applied Pharmacology. Vol 66. No 1. pp124-133.

**Dion S., 2007.** Guide de classement des ingrédients actifs par groupes chimiques. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs du Québec, 35 p.

**Dufresne, Ch., 2000.** Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. International Labour Organization.

**Dupin, H., 1992.** Alimentation et nutrition humains. ESF. P381.

**Durande, G. Beaudoux, J-L., 2011.** Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. Lavoisier. P278.

**Duval, J., 1993.** Fabrication maison de pyrèthre. Ecological Agriculture Projects, McGill University.

**El-Sayed, Y S. El-Neweshy, M S., 2009.** Impact of lead toxicity on male rat reproduction at hormonal and histopathological levels. Toxicological and Environmental Chemistry. Vol 92. No 4.

**Ferland, G., 2003.** Alimentation et vieillissement. PUM, p : 95-97.

**Fetoui, H. Garoui, E. Zeghal, N., 2008.** Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: Ameliorative effect of ascorbic acid. Elsevier.

**Fetoui, H. Makni, M. Garoui, E. Zeghal, N., 2009.** Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. Elsevier.

**Garga, U K. Pala, A K. Jhaa, G J. Jadhaob, S B., 2004.** Haemato-biochemical and immuno-pathophysiological effects of chronic toxicity with synthetic pyrethroid, organophosphate and chlorinated pesticides in broiler chicks. International Immunopharmacology. ELSEVIER. No 4. pp 1709 – 1722

**Garret R-H., Grisham Ch-M., 2000.** Biochimie. Université De Boeck de Paris, p599.

**Gilles, R. Anctil, M. Baguet, F. Charmantier, M. Charmantier, G. Péqueux, A. Plumier, JC. Sébert, P., 2006.** Physiologie animale. De Boek. p677.

**Guengerich, FP., 2008.** Cytochrome P450 and chemical toxicology. Chem Res Toxicol.

**Guilland, J-C. Herbeth, B. Le Moel, G., 2007.** Cahier de formation biologie médicale N°38 (les vitamines). Bioforma, p 178-138.

**Hacisevki, A., 2009.** An over view of Ascorbic Acid biochemistry. Ankara Ecz. Fak. Derg.

**He, L. Troiano, J. Wang, A. Goh, K., 2008.** Environmental Chemistry, Ecotoxicity, and Fate of Lambda-Cyhalothrin. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. Whitacre.

**Hussein, H-K. Elnaggar, M-H. Al-Dailamy, J-M., 2012.** Protective role of Vitamin C against hepatorenal toxicity of fenvalerate in male rats. Global Advanced Research Journals.

**Iwama, G. Vijayan, M. Forsyth, R and. Ackerman, P., 1992.** Heat shock proteins and physiological stress in fish. American Zoologist.

**Jacob, R. Sotoudeh, G., 2002.** Vitamin C function and status in chronic disease. Nutrition in Clinical Care.

**Khaldoun Oularbi, H., 2014.** Biochemical and histopathological changes in the kidney and adrenal gland of rats following repeated exposure to lambda-cyhalothrin. Journal of Xenobiotics.

**Khaldoun Oularbi, H. Zerrouki Daoudi, N. Mounia, B. Yacine, O. Djennas, N., 2015.** Hematological and Histopathological changes in the testes and seminal vesicle of rats following repeated exposure to Lambda-cyhalothrin. Journal of International Scientific Publications.

**Khalid, I. Alam, K. and Muzaffar, A., 2004.** Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health – A Review. Pakistan Journal of Nutrition.

**Knockaert, C., 2006.** Salmonidés d'aquaculture : de la production à la consommation. Quae. P89-91.

**Laurin, MC., 2007.** Études biologiques et toxicologiques de pesticides utilisés en pomiculture québécoises sur le prédateur acarien *ANYSTIS BACCARUM (L.)* et

analyse critique des dispositifs d'évaluation canadien et américain de la toxicité des pesticides. Université du Québec à Montréal.p171.

**Layachi, N., 2013.** L'effet combiné des vitamines C (Acide Ascorbique) et E ( $\alpha$ -Tocophérol) sur la toxicité du cadmium chez les rats wistar. Thèse de Doctorat. Université Baji Mokhtar d'Annaba.

**Lechowski, J. et Nagorna-Stasiak, B. 1995.** Vitamin c in domestic birds. Medycyna weterynaryjna.

**Lee, D-H., 2012.** Persistent Organic Pollutants and Obesity-Related Metabolic Dysfunction: Focusing on Type 2 Diabetes. Epidemiol Health

**Lee, D-H. Jacobs, D. 2011.** Can low dose persistent organic pollutants explain the current epidemic of type 2 Diabetes?. Epidemiology.

**Le Grusse, J. Watier, B. 1985.** Les vitamines: données biochimiques, nutritionnelles et cliniques. C.E.I.V.

**Mansour, R. AlJoubbeh, M., 2014 .** The effect of Storage Time and Humidity on Vitamin C level in Infant's baby milk powder after opening the package. International Journal of ChemTech Research. Vol.6, No.2.

**Matecki., 2007.** Métabolisme et Nutrition - Le foie. Lipcom.

**Mostakim, GM. Zahangir, M. Mishu, M. Rahman, K. Islam, S., 2015.** Alteration of Blood Parameters and Histoarchitecture of Liver and Kidney of Silver Barb after Chronic Exposure to Quinalphos. Hindawi.

**Ouhayoun, J., 1989.** La composition corporelle du lapin (facteurs de variation). INRA Prod.

**Piesse, J-W., 1985.** Nutritional factors in calcium containing kidney stones with particular emphasis on vitamin C. International Clinical Nutrition Review.

**Ponclet, C. Sifer, C., 2011.** Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Spinger. P88.

**Sendensky, A. Dufour, J-F., 2011.** Liver Physiology. Springer.

**Shakoori, A R. Aziz, F. Alam, J. Ali, S S., 1990.** Toxic effects of Talstar, a new synthetic pyrethroid, on blood and liver of rabbit. Pakistan Journal of Zoology. Vol. 22 No. 3 pp. 289-300.

**Shawkat, M S. Khazaal, A Q. Majeed, M R., 2011.** Extraction of pyrethrins from *Chrysanthemum cinerariaefolium* petals and study its activity against beetle flour *Tribolium castanum*. Iraqi Journal of Science, Vol. 52, No.4, pp 456-463.

**Stamatova-Yovcheva, k. Dimitrov, R. Kostov, D. Yovchev, D., 2012.** Anatomical macromorphological features of the liver in domestic rabbit. Trakia Journal of Science, Vol. 10, No 2, pp 85-90.

**Stangeland, T. Remberg, S-F. Lye, K-A., 2008.** Total Antioxidant Activity in 35 Ugandan Fruits and Vegetables. Elsevier, Vol. 113, No. 1.

**Suiter, D R. Scharf, M E., 2008.** Insecticide basics for the pest management professional.

**Thatheyus, A J. Gnana Selvam, A D., 2013.** Synthetic Pyrethroids: Toxicity and Biodegradation. Applied Ecology and Environmental Sciences 1.3 33-36.

**Viau, C. Tardif, R., 2003.** Toxicologie. Environnement et santé publique\_ Fondements et pratiques. Tec & Doc. p 1023.

**Wandzilak, T-R. D'Andre, S-D. Davis, P-A. Williams, H-E., 1994.** Effect of High Dose Vitamin C on Urinary Oxalate Levels. Journal of Urology. Vol. 151.

**Whitfield, J-B., 2001.** Gamma Glutamyl Transferase Critical. Reviews in Clinical Laboratory Sciences.

**Young, B. Heath, J. Wheeler, P-R. Stevens, A., 2008.** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler. De Boeck, p288-294.

**Yousef, M., 2010.** Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits. Elsevier.

**Yousef, M L. Awad, T I. Mohamed, E H., 2006.** Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by Vitamin E. Toxicology. Vol 227. No 3. pp 240-247.

**Zuhair, Z. ALamri, H., 2011.**The role of vitamin C in alteration of enzymes responsible of energy metabolism induced by administration of tamoxifen to mouse. Advances in Biological Chemistry. Vol.1 No.2.

**FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations.** Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture.

**Organisation Mondiale de la Santé., 2008.** Les Nations Unies.

**Syngenta.**

# *Annexe*

## Annexe 1

**Tableau I** : classification des treize vitamines avec leurs noms chimiques et formes actives ainsi que leurs rôles physiologiques (Cano et al., 2006).

		Noms chimiques	Forme active	Rôle physiologique
<b>Vitamines liposolubles</b>	<b>Vitamine A</b>	rétinol	Rétinol, rétinal, acide rétinoïque	Vision, différenciation cellulaire, immunité, croissance
	<b>Vitamine D</b>	Cholécalciférol (D3),	1 $\alpha$ ,25(OH) <sub>2</sub> D3 (calcitriol)	Métabolisme phosphocalcique
	<b>Vitamine E</b>	$\alpha\beta\gamma$ tocophérols	$\alpha$ -tocophérols	Antioxydation
	<b>Vitamine K</b>	Phylloquinone (K1) Ménaquinones (K2)	Phylloquinone Ménaquinones	Antioxydation
	<b>Vitamine B1</b>	Thiamine	Pyrophosphate de thiamine (cocarboxylase) triphosphate de thiamine	Métabolisme glucidique  Conduction de l'influx nerveux
<b>Vitamines hydrosolubles</b>	<b>Vitamine B2</b>	Riboflavine	Riboflavine	Métabolisme énergétique (cycle de Krebs, chaîne respiratoire)
	<b>Vitamine B3</b>	niacine	Nicotinamide Acide nicotinique	Catabolisme des glucides et des lipides, cycle de Krebs, synthèse des acides gras.
	<b>Vitamine B5</b>	Acide pantothénique	Acide pantothénique (coenzyme A)	Métabolisme des glucides, lipides et acides aminés, synthèse des acides gras.
	<b>Vitamine B6</b>	Pyridoxine+ pyridoxal + pyridoxamine	Pyridoxal 5'-phosphate	Métabolisme des acides aminés
	<b>Vitamine B8</b>	D-biotine	Biotinyl-AMP	Carboxylation : catabolismes des glucides, acides gras impaires, certains acides aminés
	<b>Vitamine B9</b>	Acide folique	Dihydrofolate tétrahydrofolate	Métabolisme des unités monocarbonées Synthèse des acides nucléiques
	<b>Vitamine B12</b>	cobalamine	Méthylecobala-mine	Transfert de méthyl et isomérisation

	<b>Vitamine c</b>	Acide ascorbique	Acide ascorbique, acide déhydroascorbique	Antioxydant Hydroxylation : synthèse de collagène de la carnitine, de neurotransmetteurs. Catabolisme de xénobiotique.
--	-------------------	------------------	---	--

**Annexe 2 :**



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

**Annexe 3:** matériel utilisé dans ce travail :

**Produits utilisés :**

	<p><b>Karate®</b> (50g/l de lambda-cyhalothrine sous forme de micro- capsule en suspension</p>
--	--



**formaldéhyde**

**Matériel de préparation et d'administration des doses :**

Fiole à jauge 25 ml

Eau physiologique 0.9%

Eau distillé

Seringues de 1ml

Sonde de gavage

**Matériel de prélèvement du sang :**

Seringues de 5 ml

Alcool

Lames à raser

Tubes héparinés

Appareillage :



**Balance (KERN)**



**Automate (vitros 4800)**



**Centrifugeuse**

	<p><b>refroidisseur de paraffine</b></p>
	<p><b>Microtome</b></p>
	<p><b>Microscope optique</b></p>

**Annexe 4 : Tableaux des différents réactifs utilisés dans les dosages des paramètres biochimiques**

## ❖ Glucose

<b>Réactif de travail</b>	<b>Tampon phosphate</b> <b>Glucose oxidase (GOD)</b> <b>Peroxydase (POD)</b> <b>4-amino antipyrine (PAP)</b> <b>Chloro-4-phenol</b>	<b>150 mmol/L</b> <b>≥ 20 000 UI/L</b> <b>≥ 1 000 UI/L</b> <b>0.8 mmol/L</b> <b>2 mmol/L</b>
<b>Etalon</b>	<b>Glucose</b>	<b>1g/L (5,55mmol/L)</b>

## ❖ Aspartate Amino-Transférase (ASAT)

<b>Réactif de travail</b>	<b>EDTA</b> <b>2- Oxoglutarate</b> <b>L-Aspartate</b> <b>Lactate déshydrogénase (LDH)</b> <b>malate deshydrogénase (MDH)</b> <b>NADH</b> <b>Tampon Tris</b> <b>pH à 30°C</b>	<b>5 mmol/L</b> <b>12 mmol/L</b> <b>200 mmol/L</b> <b>495 UI/L</b> <b>820 UI/L</b> <b>≤0,18 mmol/L</b> <b>100 mmol/L</b> <b>7,80 ± 0.1</b>
<b>conservateur</b>		

## ❖ Alanine Amino-Transférase (ALAT)

<b>Réactif de travail</b>	<b>2- Oxoglutarate</b> <b>L-Alanine</b> <b>Lactate déshydrogénase (LDH)</b> <b>NADH</b> <b>Tampon</b> <b>Tris pH à 30°C</b>	<b>15 mmol/L</b> <b>500 mmol/L</b> <b>≥1600 UI/L</b> <b>≤0,18 mmol/L</b> <b>100 mmol/L</b> <b>7,50 ± 0.1</b>
<b>conservateur</b>		

❖  $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT)

<b>Flacon R1</b>	<b>Glycylglycine</b>	<b>62 mmol/L</b>
<b>Tampon</b>	<b>Tris pH 8.1</b>	<b>95 mmol/L</b>
	<b>Conservateur</b>	
<b>Flacon R2</b>	L- $\gamma$ -Glutamyl-p-nitroanilide	2 mmol/L
<b>Substrat</b>	(GPNA)	

**Annexe 5 : tableaux de valeurs moyennes (M  $\pm$  SD):****Tableau II:** Valeurs moyennes des pesées journalière (g) des lapins témoins et traités.

<b>Temps (semaine)</b>	<b>control</b>	<b>LCT</b>	<b>LCT+ Cs</b>	<b>LCT+Ca</b>
<b>Semaine I</b>	2905.190 $\pm$ 58.51	2848.429 $\pm$ 25.96	3083,905 $\pm$ 27,06	2829,095 $\pm$ 42,74
<b>Semaine II</b>	3003.1 $\pm$ 51.80	2850.095 $\pm$ 9.43	2929,667 $\pm$ 28,04	2688,048 $\pm$ 38.87

**Tableau III :** Valeurs moyennes du taux de glycémie des lapins témoins et traités.

<b>control</b>	<b>LCT</b>	<b>LCT+ C S</b>	<b>LCT+C A</b>
1,11 - 0,01	1,19 - 0,02	1,16 - 0,01	1,15 - 0,05

**Tableau IV :** Valeurs moyennes du taux d'ASAT des lapins témoins et traités.

<b>control</b>	<b>LCT</b>	<b>LCT+ C S</b>	<b>LCT+C A</b>
36 - 4,5	65,33 - 17,18	31,66 - 4,5	21,66 - 0,33

**Tableau V :** Valeurs moyennes du taux d'ALAT des lapins témoins et traités.

<b>control</b>	<b>LCT</b>	<b>LCT+ C S</b>	<b>LCT+C A</b>
77 - 4,19	94,33 - 10,93	56,33 - 3,75	55 - 3,4

**Tableau VI :** Valeurs moyennes du taux de  $\gamma$ GT des lapins témoins et traités.

<b>control</b>	<b>LCT</b>	<b>LCT+ C S</b>	<b>LCT+C A</b>
10,33 - 0,16	11,66 - 0,6	11,66 - 0,44	10,33 - 0,16

**Tableau VII :** Valeurs moyennes du poids absolu du foie.

<b>control</b>	<b>LCT</b>	<b>LCT+ C S</b>	<b>LCT+C A</b>
76,35 - 7,20	79,32 - 2,93	89,85 - 3,64	100 - 8,99