

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département Agro-alimentaire

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention

Du diplôme de Master en

Spécialité : Nutrition et Diététique Humaine

Filière : Sciences Alimentaire

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Titre du mémoire

Etude Histologique de l'intestin grêle du lapin Traité par un insecticide et Co-traité par l'huile de thym

Présenté par

M^{elle} LATTEF Meriem

et

M^{elle} HAYA Khadidja

Devant le jury :

M^{me} AMENI A.

MCB

Présidente

M^{me} BOULKOUR S.

MCB

Examinatrice

M^{me} KHALDOUN H.

MCA

Promotrice

M^{me} TARZAALI D.

MAA

Co-promotrice

Année universitaire : 2019-2020

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

Au Nom de Dieu, Le Clément, Le Miséricordieux

Remerciements

Nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

Nous tenons à présenter nos chaleureux remerciements à notre promotrice Dr Khaldoun Hassina maitre de conférences à l'université de Blida 1, qui a bien voulu diriger ce travail pour sa disponibilité, ses conseils et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer, pour son aide, son soutien et sa simplicité dans l'orientation

Nous tenons à exprimer nos remerciements et notre gratitude à notre Copromotrice Dr TARZAALI Dalila maitre assistance à l'université de Blida 1 de nous avoir donné toutes les techniques nécessaires, Sa sympathie, ainsi que son aide et sa disponibilité.

Nous remercions vivement M^{me} AMENI A. maitre de conférences à l'université de Blida 1. Nous sommes touchées de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nos plus vifs remerciements s'adressent à M^{me} BOULKOURLS, maitre de conférences à l'université de Blida 1 pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être l'examinatrice. Veuillez accepter nos profonds remerciements pour votre présence dans ce jury.

Nous remercions également tous les enseignants qui ont contribué à notre formation

Ce mémoire portera des traces indélébiles d'une équipe qui a été exemplaire.

Merci



DEDICACE

A mes chers parents



Qui se sont sacrifiés sans compter pour que leurs enfants puissent réussir dans leur vie, ne négligeant ni les conseils ni les encouragements...

Et qui peuvent trouver ici le fruit de leurs longues années de sacrifice et de privation pour m'aider à avancer dans la vie,

Pour votre amour sans limites et votre soutien inconditionnels pendant toutes ces années, et pour m'avoir toujours encouragée...

A vous deux BOUALI ET HAKIMA, merci pour tout ce que vous êtes, et merci d'avoir fait de moi ce que je suis... Que Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie. Je vous aime très fort

A L'âme de mes grands parents, en espérant qu'ils auraient été fiers de moi, Que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

A mes chers frères et sœurs : Séline, Aya, Ahmed, Youyou et Mira

Vous êtes ma force et ma motivation.

A ma chère mami Wardia, je t'aime,

A toute ma famille proche ou plus éloignée, que je salue.

A mes meilleures amies avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine, je vous aime,

A mon binôme Khadidja et sa famille, que de bonheur pour vous.

A ceux qui ont su m'apporter aide et soutien aux moments propices, et ceux qui ont partagé avec moi des bons et mauvais moments, ainsi que toute personne qui me m'est très chère que je n'ai pas cité ici.

Meriem

Dédicaces



Je m'incline devant **Dieu** tout puissant qui m'a ouvert la porte du savoir et m'a aidé à la franchir.

J'aimerais que ce modeste travail soit le reflet et l'aboutissement de toutes ces années d'étude, à l'image de mon dévouement à mes études et ma soif de connaissance qui reste toujours aussi inassouvie qu'au début. Je dédie ce travail à:

Ceux qui m'ont soutenu et m'ont suivi dans mes études, Ma très **chère mère** et Mon très **cher père**, pour leur aide, leur amour, leur compréhension et surtout pour leurs encouragements.

A l'âme de ma chère grand-mère "**Teffahi halouma**" qui s'est séparée de nous: j'espère que tu habites le paradis, Que Dieu, le tout puissant, t'accueille dans son éternel paradis.

A mes grands-parents "**Haya Mahfoud**" et "**Samet el Tayeb**" qui nous ont quittés, Que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

A ma grand-mère "**El hadja Hanifa**" Que dieu la garde et lui donne une longue vie avec beaucoup de santé et de bonheur.

A mes chères sœurs **Meriem**, **Soumia**, ma petite sœur **Anfel**.

A mon unique cher frère "**Abdou**" tu m'as toujours poussé et motivé dans mes études, mais malheureusement tu ne seras pas présent de ma soutenance, tu nous manques, je prie pour que tu nous reviennes bien et que tous tes rêves se réalisent.

A toute ma **famille**: mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines.

A Mon binôme "**Meriem**", je lui souhaite une vie plein de bonheur et de réussite. Tous ceux qui m'aiment et que j'aime,

A tous ceux qui ont confiance en moi et à tous ceux qui ont su m'apporter aide et soutien de près ou de loin au moment propice.

A Mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenue et encouragée, surtout : **Fatiha**, **Aicha**, **Djawida**, **Sabrina**, **Amina**, **Moufida** et **Meriem**.

A Tous mes amies de la promotion Master Nutrition et Diététique Humaine.

A Tous les enseignants qui ont contribué à ma formation. Tous ceux que je porte dans mon cœur.

Khadija

Résumé

Notre étude toxicologique, s'intéresse à la recherche des effets histopathologiques, de la toxicité subaiguë d'une formulation insecticide, de la famille des pyréthrinoides dont la matière active est «**lambda cyhalothrine**» (LCT) sur le parenchyme duodéal des lapins mâles, suite à une administration par voie orale pendant 28 jours, tout en démontrant l'effet amélioratif probable d'une supplémentation par l'huile essentiel (HE) du «*Thymus vulgaris*». Les lapins ont été répartis en trois lots : témoin, Traité par LCT, Traité par LCT et coadministré par HE, à fin d'évaluer l'effet du traitement sur : le comportement des lapins, l'évolution pondérale, et l'histologie du parenchyme duodéal. Les principales manifestations observées chez les lapins traités uniquement par LCT dans notre expérimentation se résument comme suit : des troubles dans le comportement à savoir une agitation, tremblements et chute de poils, une baisse de la prise de poids et de l'activité. Cependant la Co- administration de l'huile de thym a permis d'améliorer ces troubles. Nos résultats histologiques ont révélé : une désorganisation tissulaire du parenchyme duodéal, plusieurs lésions histologiques au niveau de la muqueuse et de la sous muqueuse duodénale principalement un infiltrat inflammation au niveau de l'axe conjonctif des villosités intestinales; une hyperplasie des glandes du Brunner, un aplatissement de l'épithélium des villosités et une désorganisation des deux couches musculaire interne et externe intestinale la paroi intestinale. Cependant, une réorganisation architecturale du parenchyme duodéal suite à la supplémentation par HE a été notée. En conclusion, notre présente étude révèle que lambda cyhalothrine à un effet histopathologique sur le parenchyme duodéal. Cependant, la coadministration de l'huile de thym à restauré les effets causés par ce dernier.

Mots clés : Lambda cyhalothrine, *Thymus vulgaris*, Duodénum, Histologie, Lapin.

Summary

Our toxicological study, is interested in the search of the histopathological effects, of the subacute toxicity of an insecticide formulation, of the family pyrethrinoides whose active ingredient is «**lambda cyhalothrin**» (LCT), on the duodenal parenchyma of male rabbits, following oral administration for 28 days, while demonstrating the likely ameliorative effect of essential oil (HE) supplementation of "*Thymus vulgaris*". The rabbits were divided into three groups: control, Treated by LCT, Treated by LCT and co-administered by HE, to devalue the effect of the treatment on the behaviour of the rabbits, the weight evolution, and the histology of duodenal parenchyma. The main manifestations observed in rabbits treated only by LCT in our experiment are as follows: disorders in the behaviour, namely agitation, tremors and hair loss, a decrease in weight gain and activity. However the Co- administration of thyme oil has improved these disorders. Our histological results revealed: tissue disorganization of the duodenal parenchyma, several histological lesions in the mucosa and duodenal submucosa, mainly an infiltrate inflammation in the connective axis of the intestinal villi; Brunner's gland hyperplasia, flattening of the villous epithelium and disorganization of both the internal and external intestinal muscle layers of the intestinal wall. However, an architectural reorganisation of the duodenal parenchyma following HE supplementation was noted. In conclusion, our present study reveals that lambda cyhalothrin has a histopathological effect on duodenal parenchyma. However, the co-administration of thyme oil has restored the effects of thyme oil.

Keywords: Lambda cyhalothrin, *Thymus vulgaris*, Duodenum, Histology, Rabbit.

ملخص

تهتم دراستنا السمية بالبحث عن التأثيرات النسيجية المرضية ، للسمية شبه الحادة لتراكيب مبيدات حشرية ، من عائلة البيريثرويد ، والمكون الفعال منها "لامدا سيهالوثرين" ، على حمة الاثني عشر في ذكور الأرناب ، بعد تناوله عن طريق الفم لمدة 28 يومًا ، مع إظهار التأثير التحسني المحتمل لمكملات الزيت العطري. قسمت الأرناب إلى ثلاث مجموعات: ضابطة ، عولجت بـ لامدا سيهالوثرين ، عولجت بـ لامدا سيهالوثرين وزيت الزعتر لتقييم تأثير العلاج على سلوك الأرناب ، نمو الوزن ونسيج الاثني عشر. يمكن تلخيص المظاهر الرئيسية التي لوحظت في الأرناب التي عولجت فقط بـ لامدا سيهالوثرين في تجربتنا على النحو التالي: الاضطرابات السلوكية ، وهي الرعشة، تساقط الشعر ،انخفاض في زيادة الوزن والنشاط . في حين ان العلاج الاضافي بزيت الزعتر ساعد في تحسين هذه الاضطرابات. كشفت نتائجنا النسيجية عن: خلل في أنسجة لحمة الاثني عشر ، عدة آفات نسيجية في الغشاء المخاطي والإثني عشر تحت المخاطية ، بشكل رئيسي التهاب ارتشاح في المحور الضام للزغابات المعوية. تضخم غدة برونر ، تسطیح جدار الأمعاء وعدم انتظام نسيج الظهارة الزغيبية والطبقات العضلية الداخلية والخارجية للأمعاء . ومع ذلك ، فقد لوحظ إعادة تنظيم لحمة الاثني عشر بعد التكميل مع زيت الزعتر. في الختام ، تكشف دراستنا الحالية أن لامدا سيهالوثرين له تأثير مرضي في الأنسجة على حمة الاثني عشر و زيت الزعتر يساعد في تحسين هذا الخلل.

الكلمات المفتاحية: لامدا سيهالوثرين ، الزعتر ، الاثني عشر ، علم الانسجة ، ارناب .

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Partie bibliographique		
Figure 1	Présentation schématique de l'anatomie générale et principales caractéristiques du tube digestif du lapin.	3
Figure 2	Emplacement du pancréas par rapport au foie, à la vésicule biliaire et au Duodénum.	5
Figure 3	villosité intestinale.	6
Figure 4	Structure de la paroi du tractus gastro-intestinal.	7
Figure 5	Vue de détail d'une villosité illustrant le vaisseau chylifère, les capillaires, les glandes intestinales et les différents types de cellules.	7
Figure 6	Cyto-différenciation de l'épithélium de l'intestin grêle.	8
Figure 7	Organisation anatomique de l'intestin grêle.	9
Figure 8	Classification des pesticides.	12
Figure 9	Classification chimique des pesticides.	13
Figure 10	Exemple de cibles des pesticides conduisant à des perturbations métaboliques au niveau de l'organisme.	14
Figure11	Métabolisme de la lambda-cyhalothrine.	16
Figure12	<i>Thymus vulgaris</i> L.	20
Figure13	Aspects morphologiques de <i>Thymus vulgaris</i> L.	22
Partie pratique		
Figure 14	Lapin male « <i>Oryctolagus cuniculus</i> ».	26
Figure15	Répartition des lapins dans les cages .	26
Figure16	Température du clapier.	27
Figure 17	L'espèce de plante utilisée dans notre étude.	28
Figure 18	Identification par marquage des lapins.	29
Figure 19	Pesée des lapins et d'aliments.	30
Figure 20	Etapes de la macroscopie de l'intestin.	32
Figure 21	la mise en blocs des fragments des intestins des lapins.	34
Figure 22	Le microtome utilisé pou la réalisation des coupes.	34
Figure 23	Etalement des rubans sur un bain marie.	34
Figure 24	Etuve utilisée pour le déparaffinage.	35
Figure 25	Les colorant Hémétoxyline /Eosine.	36
Figure 26	Clevenger utilisé pour l'hydrodistillation d'huile de thym	37

LISTE DES FIGURES

Figure 27	Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traités pendant la période d'acclimatation.	40
Figure 28	Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traités pendant la période d'expérimentation	41
Figure 29	L'ETELVE Baba Ali (photo originale).	ANNEXES 1
Figure 30	Bâtiment canicule de la station expérimentale de la faculté des sciences de la nature et la vie de l'université de Blida 1 (photo originale) .	ANNEXES 1
Figure 40	Différents phénotype des lapins de notre étude (photo originale).	ANNEXES 2
Figure 41	L'aliment pour lapins (photo originale).	ANNEXES 2
Figure 42	Abreuvoir sou forme de pipette (photo originale).	ANNEXES 2
Figure 43	Gavage des lapins (photo originale).	ANNEXES 2
Figure 44	Matériel de sacrifice (photos originales).	ANNEXES 3
Figure 45	Sacrifices des lapins (photos originale).	ANNEXES 3
Figure 46	Dissection du lapin et récupération de l'intestin (photo originale).	ANNEXES 3
Figure 47	Lavage et trempage de l'intestin dans du formol (photo originale).	ANNEXES 3
Figure 48	Le formol (photo originale).	ANNEXES 3
Figure 49	Matériel de la macroscopie (Photos originales).	ANNEXES 4
Figure 50	L'automate utilisé (photo originale).	ANNEXES 4
Figure 51	Les produits utilisés dans le déparaffinage et l'hydratation (photo originale).	ANNEXES 4
Figure 52	Le montage des lames après coloration HE (photo originale).	ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Principales fonctions de l'intestin grêle	10
Tableau 2	Localisation des principales espèces du thym en Algérie.	21
Tableau 3	Classification botanique de <i>Thymus vulgaris</i> .	21
Tableau 4	Les valeurs nutritionnelles dans le <i>Thymus Vulgaris</i> .	23

LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATION	MOT
BHC	Benzène hexachloride
CPG-SM	La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.
CCK	Cholécystokinine.
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane.
FAO	Food and Agriculture Organization.
GIP	Peptide Insulino trophique Glucodépendant.
HE	Huile essentielle.
L	<i>Lamiaceae.</i>
LCT	<i>Lambda-cyhalothrine.</i>
M	Microplis.
OMS	Organisation mondiale de la Santé.
P450	Cytochromes.
S	Sécrétine.
MO	Microscope optique.
ME	Microscope électronique.

LISTE DES PLANCHES

PLANCHE 1(A)	Histologie du parenchyme duodéal montrant l'architecture normale de la paroi intestinale chez l lot témoin Gr x 10. Coloration (H&E).	42
PLANCHE 1(B)	Histologie du parenchyme duodéal chez le lot témoin. Grossissement Gr x 40. Coloration (H&E).	43
PLANCHE 2 (A)	Histologie du parenchyme duodéal montrant l'architecture désorganisée de la paroi intestinale chez le lot traité. Grossissement Gr x 10. Coloration (H&E).	44
PLANCHE 2 (B)	Histologie du duodénum des lapins traité par « lambda- cyhalothrine » Grossissement Gr x 40. Coloration (H&E).	45
PLANCHE 3(A)	Histologie du parenchyme duodéal chez le lot traité supplémenté par l'huile essentiel du thym « <i>Thymus vulgaris</i> ». Grossissement Gx 10. Coloration (H&E).	46
PLANCHE 3(B)	Histologie du parenchyme duodéal chez le lot traité supplémenté par l'huile essentiel du thym « <i>Thymus vulgaris</i> ». Grossissement Gx 40. Coloration (H&E).	47

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION.....	1
---	-------------------	---

Partie bibliographique

Chapitre I: Tube digestif et intestin grêle

1	Tube digestif et intestin grêle.....	3
1.1	Anatomie et physiologie digestive chez le lapin.....	3
1.2	Physiologie générale de la digestion.....	4
2	Intestin grele.....	4
2.1	Anatomie macroscopique Forme etstructure.....	4
2.1.1	Duodénum.....	5
2.1.2	Jéjunum.....	5
2.1.3	Iléon.....	5
2.2	Anatomie microscopique.....	6
2.3	Histologie de la paroi de l'intestin grêle.....	6
2.3.1	Types cellulaires.....	7
2.3.2	Muqueuse.....	9
2.3.3	Spécificités de la muqueuse intestinale.....	9
2.3.4	Sous-muqueuse.....	10
2.3.5	Musculeuse.....	10
2.3.6	Séreuse.....	10
2.4	Principales fonctions de l'intestin grêle.....	10

Chapitre II: Pesticides

1	Pesticides.....	11
1.1	Définition.....	11
1.2	Origine des pesticides.....	11
1.2.1	Biopesticides.....	11
1.2.2	Pesticide chimique.....	11
1.3	Classification.....	11

SOMMAIRE

1.3.1	Selon les organismes vivants ciblés	11
1.3.2	Selon la nature chimique	12
1.4	Composition des pesticides	13
1.5	Pesticides et alimentation	13
1.6	Effets des pesticides sur la santé humaine.....	14
1.7	Pyréthrinoides	15
1.8	Lambda-cyhalothrine.....	15
1.8.1	Moded'action.....	15
1.8.2	Cinétique de la lambda-cyhalothrine.....	16

Chapitre III: Huiles essentielles

1	Huiles essentielle	17
1.1	Historique	17
1.2	Définition	17
1.3	Localisation	18
1.4	Toxicité des huiles essentielles	18
1.5	Activité antioxydant	19
1.6	Activités insecticides	19
1.7	Activités biologiques.....	19
2	<i>Thymus vulgaris</i>	20
2.1	Généralités	20
2.1.1	Conditions climatiques.....	20
2.1.2	Répartition géographique.....	20
2.2	Systematique.....	21
2.3	Description morphologique	22
2.4	Composition chimique	22
2.5	Valeurs nutritionnelles de thym.....	23
2.6	Propriétés du Thym.....	24
2.6.1	Propriétés antioxydantes	24

SOMMAIRE

2.6.2	Propriétés anti-inflammatoire.....	24
2.6.3	Propriétés antibactériennes :.....	24
2.6.4	Applications médicinales.....	24

Partie pratique

Présentation de l'étude	25
--------------------------------------	----

Chapitre I : Matériel et méthodes

1 Matériel	26
1.1 Matériel biologique.....	26
1.1.1 Choix et entretien du modèle animal.....	26
1.1.2 Choix et entretien du modèle végétal.....	27
1.2 Matériel non biologique.....	28
2 Méthodes	29
2.1 Etude pharmaco-toxicologique.....	29
2.1.1..... Identification et marquage des animaux.....	29
2.1.2..... Répartition des lots.....	29
2.1.3..... Pesée des lapins, de l'aliment.....	30
2.1.4..... Traitement.....	30
2.1.5..... Sacrifice et prélèvement de l'intestin grêle.....	31
2.2 Etude histologique.....	31
2.2.1..... Fixation.....	31
2.2.2..... Circulation.....	33
2.2.3..... Confection des blocs.....	33
2.2.4..... Obtention des coupes histologiques.....	34
2.2.5..... Coloration histologique H&E.....	35
2.2.6..... Montage des lames.....	36
2.2.7..... Observation des lames.....	36
2.3 Extraction de l'huile <i>Tymus vulgaris</i>	36
2.3.1..... Méthode d'extraction.....	36
2.4 Etude statistique.....	37

Chapitre II: Résultats et discussion

1 Résultats de l'étude toxicologique (toxicité subaiguë)	39
1.1 Adaptation des lapins.....	39

SOMMAIRE

1.2	Variation du poids moyen des animaux	39
1.2.1	Période d'acclimatation (prétraitement).....	39
1.2.2	Période de traitement	40
1.3	Etude histologique du parenchyme duodéal... ..	42
1.3.1	Histologie du duodénum des lapins témoins (planche 1)	42
1.3.2	Histologie du duodénum des lapins traité par « lambda- cyhalothrine ».....	44
1.3.3	Histologie du duodénum des lapins traité par « lambda- cyhalothrine » etHE...46	
	Discussion	48
	Conclusion	54
	Références bibliographiques.	
	Annexes .	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La nutrition est la base de tout organisme vivant et l'un des facteurs importants qui déterminent la santé humaine (**Kozhabergenov et al., 2020**). La population terrestre est depuis une cinquantaine d'années, en forte progression. Nourrir toute l'Humanité devient alors un problème majeur. Alors que le monde prévoit de nourrir neuf milliards de personnes de la manière la plus durable possible d'ici 2050, la protection des cultures contre les insectes ravageurs, les maladies et les mauvaises herbes a un rôle vital dans le maintien et l'amélioration des rendements des cultures (**Hawkins et al., 2019**).

L'utilisation des pesticides pour assurer la sécurité alimentaire mondiale est la stratégie de lutte antiparasitaire la plus importante dans l'agriculture moderne (**Zhang, 2019**). Cependant, ces xénobiotiques entrent et s'accumulent dans les produits alimentaires le long d'une chaîne biologique qui assure, d'une part, l'échange de substances entre organismes vivants, d'autre part l'air, l'eau et le sol, car la chaîne alimentaire comprend toutes les étapes de la production agricole et industrielle (**Kozhabergenov et al., 2020**).

L'utilisation abusive et irrationnelle de pesticides engendre un impact négatif sur l'environnement et par ricochet sur la santé humaine (**Vincent, 2020**). Les effets indésirables de ces molécules sur la santé et leur implication dans plusieurs pathologies ; allergie, irritation, cancers, troubles de reproduction, perturbation du système endocrinien, maladies neurodégénératives et neurotoxicité ; se ressentent de plus en plus, et par conséquent certains types de pesticides ont été remplacés par d'autres (**Aouci et Boudjit, 2017**).

L'exposition aux pesticides de la famille des pyréthrinoides de synthèse provoque des altérations sévères biochimiques et histologiques sur les organes cibles (**Khaldoun et al., 2014 ; Khaldoun et al., 2015**). L'intestin grêle des mammifères, site de digestion et d'absorption des nutriments et de l'eau, permet le passage des xénobiotiques nocifs dans l'organisme (**Meradi et Flici, 2019**). Ces derniers pourraient interagir avec le microbiote du tractus gastro-intestinal humain (**FAO et OMS, 2019**). Lambda-cyhalothrine (LCT) est un insecticide pyréthroïde de type II largement utilisé dans la lutte antiparasitaire (**Kara et Rahmoni, 2017**).

L'huile essentielle de thym est utilisée de manière intensive dans plusieurs domaines, principalement dans les industries du médicament. Il est traditionnellement utilisé pour le traitement de diverses plaintes liées aux problèmes des voies respiratoires et du système digestif et pour ses effets anti-inflammatoire (**Salehi et al., 2018**). Le thym est incroyablement utile dans

INTRODUCTION

des cas d'infections et d'infestations intestinales variées (Amiri, 2012).

Dans ce contexte, le présent travail consiste d'une part à étudier les effets toxiques suite à un traitement par une formulation d'insecticide « **lambda-cyhalothrine** » (LCT) sur l'intestin grêle des lapins, et d'autre part l'évaluation de l'effet amélioratif probable de l'huile essentielle de thym suite à cette intoxication sur l'évolution pondéral et l'histopathologie de l'organe étudié.

Ce travail est réparti en deux parties :

La première partie : s'intéresse aux données bibliographiques recueillis. Elle est divisée en trois chapitres. Elle **commence** par l'anatomie et l'histologie de l'organe étudié « l'intestin ». **Se poursuit** par des généralités sur les pesticides et de notre produit « **lambda-cyhalothrine** ». **Se termine** par un chapitre sur les huiles essentielles notamment l'huile de thym « *tymus vulgaris* ».

La seconde partie est réservée à l'étude expérimentale réalisée, elle est subdivisée en deux chapitres : le premier chapitre est réservé aux méthodes et les techniques utilisées pour la réalisation de ce travail. Les résultats obtenus, suivis de leur discussion feront l'objet du second chapitre. On finit par une conclusion générale des perspectives

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

TUBE DIGESTIF ET INTESTIN GRELE

1 Tube digestif et intestin grêle

1.1 Anatomie et physiologie digestive chez le lapin

Le système digestif du lapin est adapté à un régime herbivore, avec des adaptations spécifiques, depuis la dentition jusqu'au développement d'un cæcum comme cuve de fermentation, et possédant un mécanisme de séparation des particules en fonction de leur taille dans le côlon proximal formant ainsi des cæcotrophes (**Gidene, 2005**). L'anatomie générale digestive du lapin est présentée dans la **figure 1**.

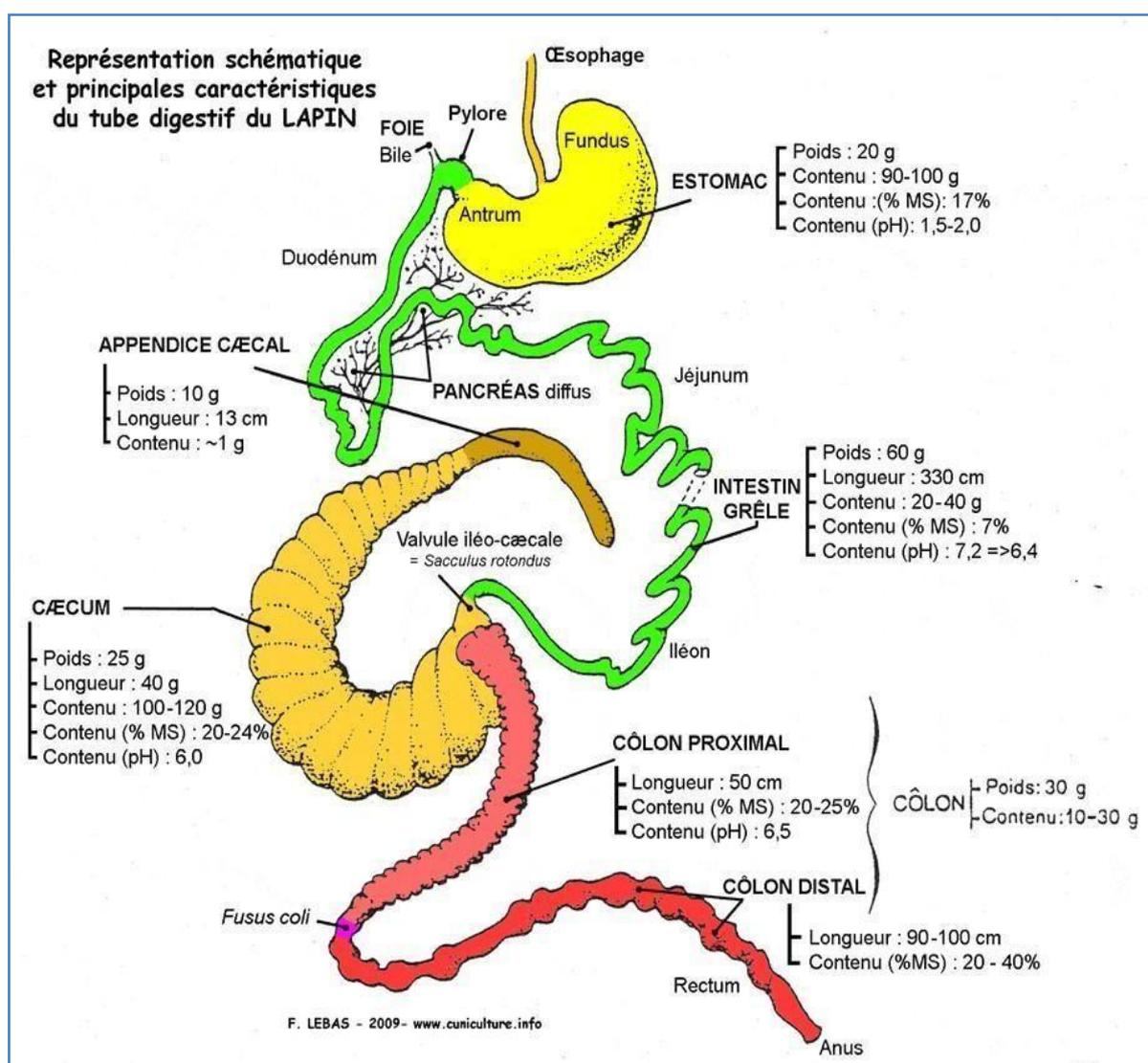


Figure 1 : Présentation schématique de l'anatomie générale et principales caractéristiques du tube digestif du lapin (**Lebas, 2009**).

Le tube digestif d'un lapin adulte (4 à 5 Kg) ou sub adulte (2.5 à 3kg) à une longueur de 5 à 7.5

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

mètre (**Gidenne, 2015**). L'appareil digestif est composé d'une succession de compartiments : bouche, oropharynx, œsophage, estomac, intestin grêle, gros intestin, côlon et anus et des organes digestifs annexes (glandes salivaires, pancréas exocrine, foie (**Sherwood, 2006**), Le système digestif du lapin est très particulier (**Snipes et Snipes, 1997**): l'intestin grêle représente une faible part du tractus digestif (56% de la longueur et 12% du volume de l'ensemble intestin grêle-cæcum-côlon), alors que le cæcum est très développé (**Martignon, 2010**).

1.2 Physiologie générale de la digestion

Les principaux mouvements de l'intestin grêle au cours de la digestion d'un repas sont des contractions de segmentation induisant des divisions du contenu intestinal et des mouvements de va-et-vient (**Ganong, 2006**).

Les organes qui accomplissent collectivement cette fonction forment le système digestif qui remplit 5 rôles: l'ingestion, le péristaltisme qui propulse la nourriture le long du tube digestif, la digestion, l'absorption, la défécation (**Jérôme, 2017**). La paroi du tube digestif comprend, à partir de l'œsophage quatre couches qui, dans leur constitution, diffèrent nettement l'une de l'autre, de l'intérieur vers l'extérieur ce sont: la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse, la séreuse (**Thiele, 2010**).

2 Intestin grêle

La fonction principale de l'intestin grêle est d'absorber les nutriments qui nous servent de calories. L'intestin grêle a une fonction immune importante puisqu'il doit faire barrière à des agents (bactéries, toxines, etc.) qui, en même temps que les nutriments absorbés, pourraient passer du monde extérieur à l'intérieur du corps, de plus, il est aussi le plus grand organe endocrinien du corps, humain (**Poitras, 2016**).

2.1 Anatomie macroscopique Forme et structure

L'intestin grêle, long de 4 à 7 m et son diamètre est d'environ 2 à 4 cm. Situé entre l'estomac et le côlon, débute au pylore pour se terminer à la valvule iléocæcale (**Poitras, 2016**). Il possède des caractéristiques anatomiques qui permettent d'augmenter l'absorption des produits de dégradation des aliments, du fait de la présence de villosités et de microvillosités, recouvertes (**Johnson 2007**).

L'intestin grêle, est divisé en trois segments successifs : duodénum, jéjunum et iléon (**Kierszenbaum, 2006**), qui se distinguent entre eux par la structure histologique de leur muqueuse (**Marieb, 2008**).

2.1.1 Duodénum

Le mot latin duodénum signifie « **douze** », car sa longueur correspond à peu près à la largeur de 12 doigts (**Tortora et Derrickson, 2018**). Le duodénum entourant la tête du pancréas (**Figure2**), mesure 20-25cm de long, sa lumière est la plus large de l'intestin grêle (**Drake et al., 2015**). En forme de C, il s'étend du Sphincter pylorique de l'estomac jusqu'au jéjunum.

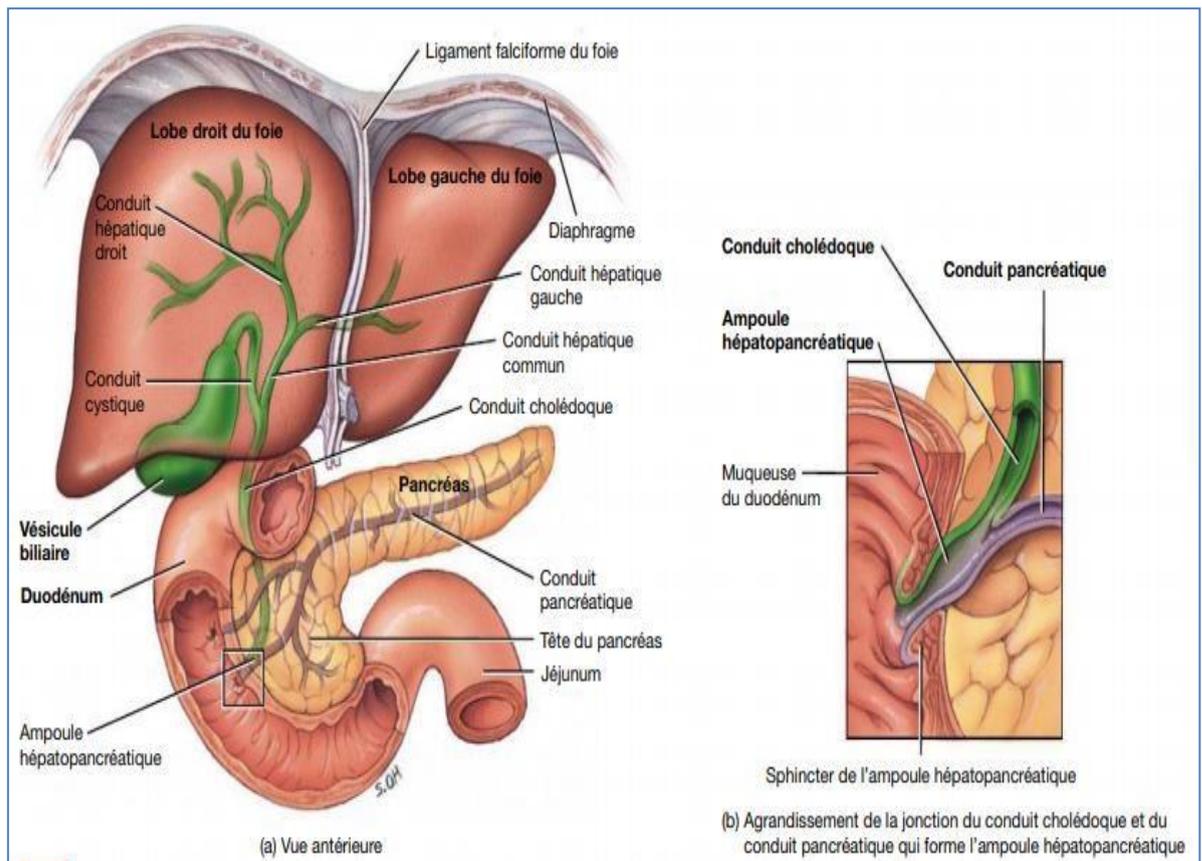


Figure 2 : Emplacement du duodénum par rapport au pancréas, à la vésicule biliaire et au foie (**Tortora et Derrickson, 2017**).

2.1.2 Jéjunum

Est situé essentiellement dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen, il possède un diamètre plus large et une paroi plus épaisse que l'iléon (**Drake et al., 2015**).

2.1.3 Iléon

Est le plus long segment de l'intestin ; il mesure environ 2 m et s'abouche au gros intestin par la valve iléocœcale (**Tortora et Derrickson, 2018**). La démarcation entre ces deux segments n'est pas nette, mais il est toutefois possible de les distinguer par le fait que l'iléon a une coloration rose pâle, alors que le jéjunum est rouge (**Marieb, 2008**).

2.2 Anatomie microscopique

La paroi épithéliale de l'intestin grêle est couverte de projections ténues, digitiformes appelées villosités qui augmentent la surface d'absorption d'environ 10 fois (Poitras, 2016). Bordant les villosités, chaque cellule épithéliale comporte à sa surface apicale des microvillosités ou bordure en brosse. Ces dernières augmentent la surface d'absorption de 20 fois pour constituer une surface d'absorption totale d'environ 300m² « soit plus que la superficie d'une court de tennis double » (Johnson et al., 2011). Certaines particularités structurelles de l'intestin grêle favorisent la digestion et l'absorption. En effet, des plis circulaires, des villosités et des microvillosités sont retrouvés (Tortora et Derrickson, 2018).

Chaque villosité intestinale (Figure 3) se compose d'une couche d'épithélium simple prismatique entourant une *lamina propria*. Dans le centre de la *lamina propria* sont enchâssés une artériole, une veinule, un réseau de capillaires sanguins et un vaisseau chylifère (capillaire lymphatique). Les nutriments absorbés par les entérocytes qui recouvrent les villosités traversent la paroi d'un capillaire ou d'un vaisseau chylifère pour entrer dans le sang ou dans la lymphe respectivement (Tortora et Derrickson, 2017).

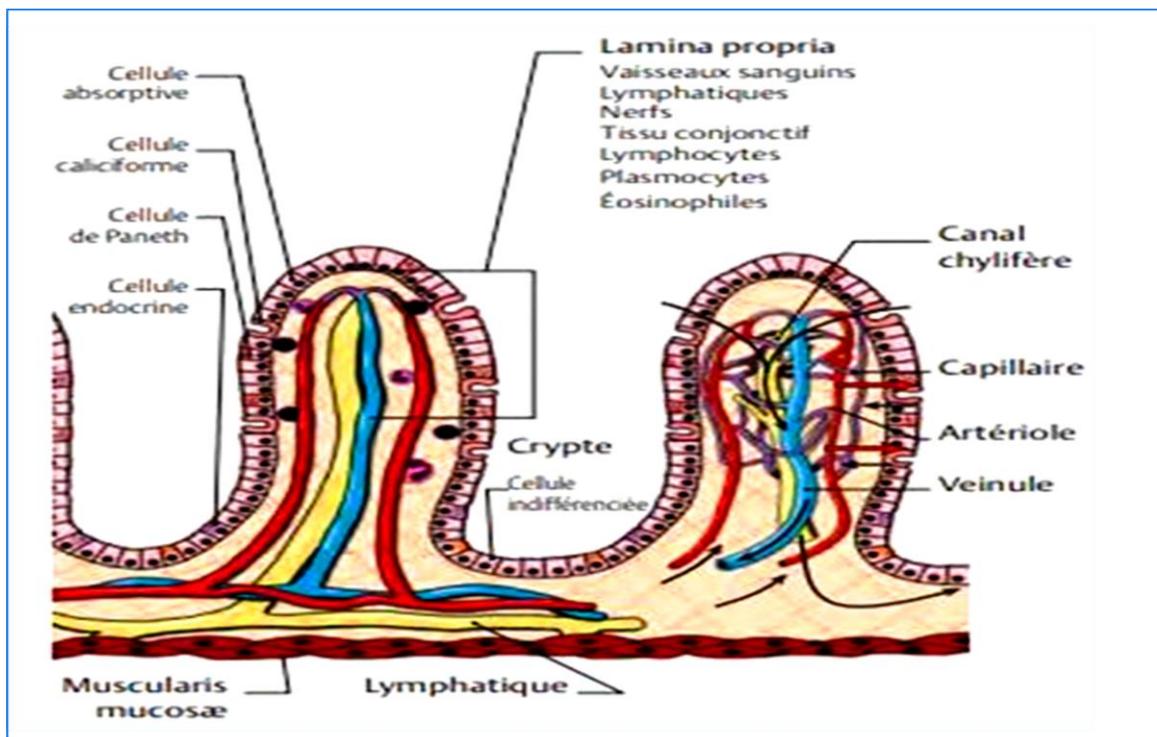


Figure 3 : Villosité intestinale (Poitras, 2016).

2.3 Histologie de la paroi de l'intestin grêle

De l'extérieur, les segments de l'intestin grêle se ressemblent beaucoup, mais ils sont en fait très différents par leur anatomie interne et microscopique. On y trouve les quatre tuniques

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

(Figure 4) qui caractérisent le tube digestif, mais la muqueuse et la sous-muqueuse présentent des modifications permettant à l'intestin d'accomplir les fonctions qui lui incombent dans les voies digestives (Marieb, 2008).

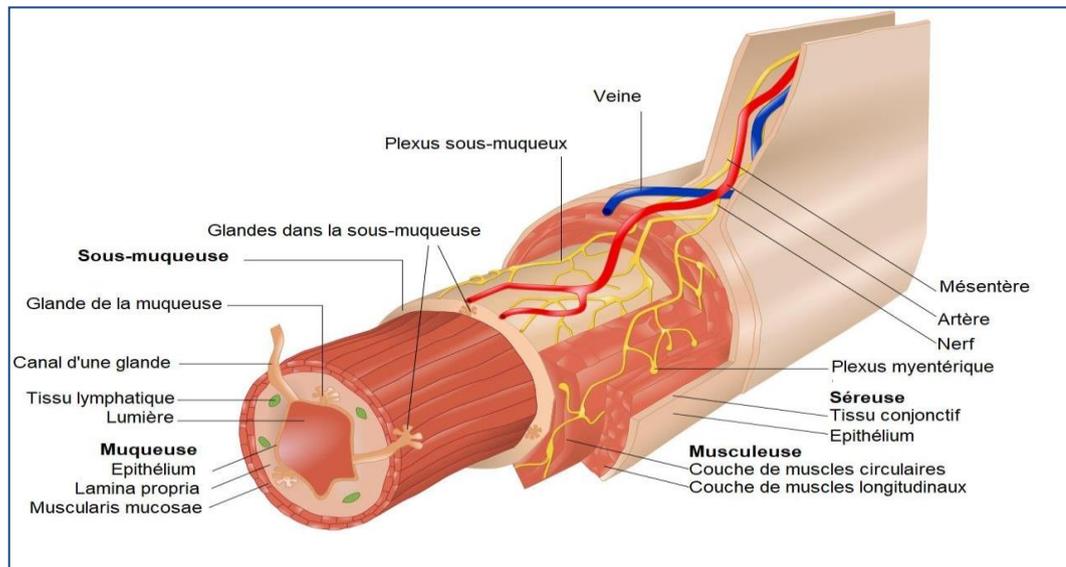


Figure 4 : Structure de la paroi du tractus gastro-intestinal (Thibodeau et al., 2002).

2.3.1 Types cellulaires

L'intestin a cinq types de **cellules épithéliales spécialisées** (Figure 5) : les **entérocytes**, les cellules de **paneth**, les **cellules à mucus**, les **cellules entéroendocrines** et les **cellules M**. Ces cellules spécialisées sont compartimentées dans les villosités ou les cryptes (Gottrand et Turck, 2016).

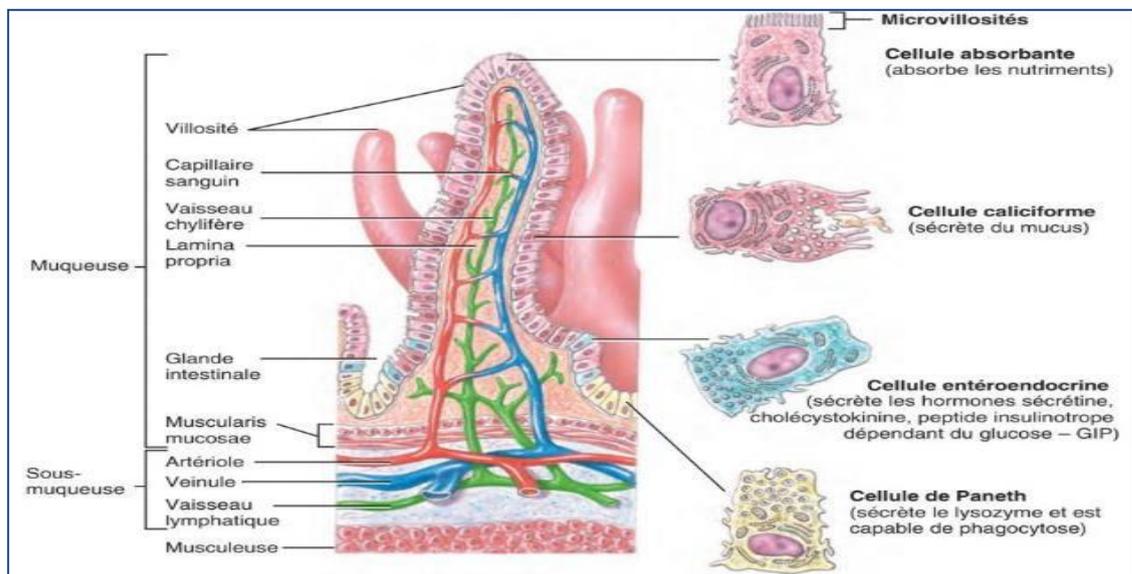


Figure 5 : Vue de détail d'une villosité illustrant le vaisseau chylifère, les capillaires, les glandes intestinales et les différents types de cellules (Tortora et Derrickson, 2018).

- **Cellule absorbante ou entérocyte** : possède un **domaine apical** muni d'une bordure en brosse. Surmontant une zone claire appelée **plaque terminale**, qui contient des filaments transversaux du cytosquelette (Kierszenbaum, 2006).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

- **Cellules caliciformes (ou cellules en gobelet ou cellules à mucus)** : sont moins nombreuses et secrètent en continu un mucus dont le rôle premier est de faciliter le glissement et la protection face aux ingesta progressant dans la lumière (**André et Poirier, 2003**).
- **Cellule de Paneth**: riche en granules apicaux éosinophiles, située à la base des cryptes de Lieberkühn, sécrétant dans la lumière des cryptes divers peptides antimicrobiens comme (lysozyme, la phospholipase A2, etc.), ils constituent la première ligne de défense antimicrobienne de la muqueuse intestinale (**Forêt, 2018**). De plus, les cellules de Paneth (**Figure 6**) jouent probablement un rôle capital dans la prolifération et la différenciation des cellules intestinales (**Poitras, 2016**).

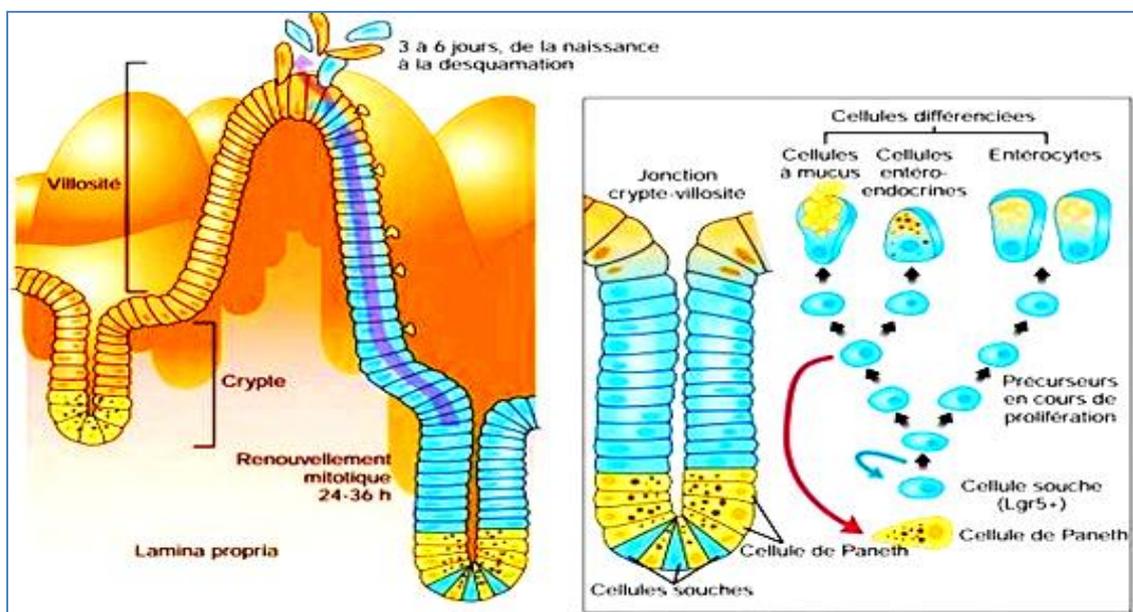


Figure 6 : Cyto-différenciation de l'épithélium de l'intestin grêle (**Larsen et al., 2017**).

- **Cellules entéroendocrines** : représentent une minorité des cellules de l'épithélium intestinal. Elles sont responsables de la production d'une trentaine d'hormones régulant la satiété, la motilité, l'immunité, et l'inflammation. Les cellules entérochromaffines, sécrétant principalement la sérotonine, sont les cellules entéroendocrines les plus représentées de la muqueuse intestinale (**Noah et al., 2011**).

Les glandes intestinales de l'intestin grêle contiennent trois types de cellules endocrines qui sécrètent des hormones dans la circulation sanguine: les **cellules S** sécrètent la **sécrétine**, les **cellules CCK** sécrètent la **cholécystokinine (CCK)** et les **cellules K** sécrètent le **peptide insulino trophique glucodépendant (GIP)** (**Tortora et Derrickson, 2017**).

- **La cellule M** : ou cellules à microplis, sont principalement retrouvées dans l'épithélium recouvrant les plaques de Peyer, et dans une moindre mesure, entre les autres types cellulaires différenciés des villosités (**Balbinot, 2017**).

2.3.2 Muqueuse

La muqueuse intestinale est composée de 3 couches : l'**épithélium**, la *lamina propria* (conjonctif), la *muscularis mucosæ*. Les villosités sont des replis de l'épithélium sur un axe de lamina propria. Les **cryptes** (Figure7) « ou glandes de Lieberkühn » (Poitras, 2016).

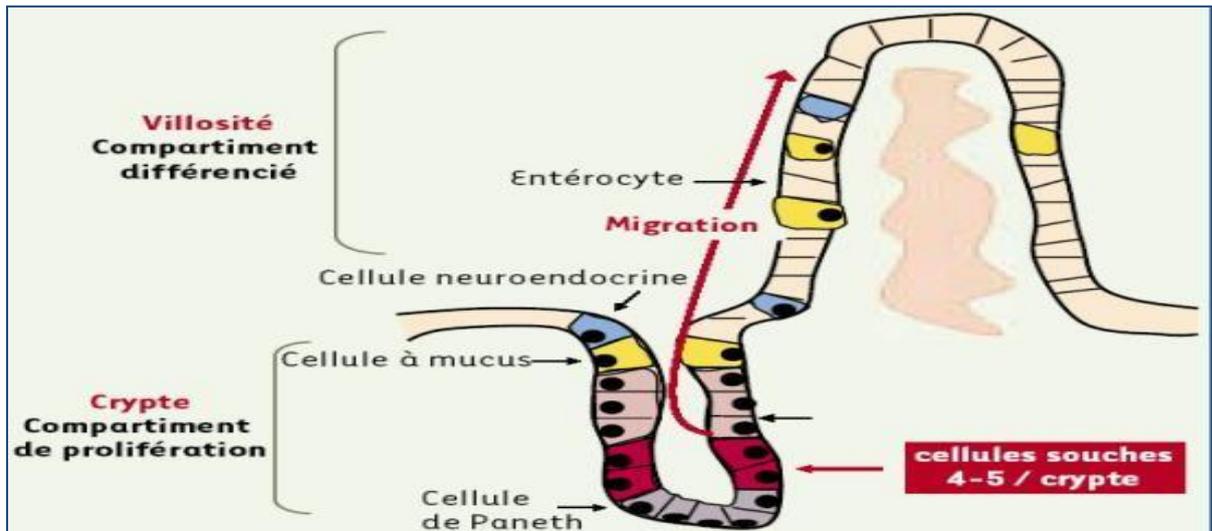


Figure 7 : Organisation anatomique de l'intestin grêle (Andreu et al., 2006).

Epithélium des villosités intestinales : Les villosités sont tapissées par une couche continue de cellules prismatiques reposant sur une lame basale qui les sépare du chorion. Ces cellules sont principalement de trois types inégaux en nombre : les entérocytes ou cellules absorbantes sont les plus nombreuses, les cellules caliciformes dispersées parmi les précédentes dans une proportion d'environ 1 pour 4 et les cellules entérochromaffines (Coujard et Poirier, 1980).

2.3.3 Spécificités de la muqueuse intestinale

La muqueuse contient à la fois des **follicules lymphoïdes individuels** et des **follicules lymphoïdes agrégés**, ou les **plaques de Payer** : sont situées surtout dans la *lamina propria*, mais elles sont parfois saillie dans la sous-muqueuse se trouvant au-dessous. Le nombre de follicules lymphoïdes agrégés augmente vers l'extrémité distale de l'intestin grêle (Marieb, 2008).

Cryptes de Lieberkühn, ou glandes intestinales, sont des glandes tubuleuses simples qui augmentent la surface de l'intestin. Les cryptes sont formées par des invaginations de la muqueuse entre les villosités intestinales adjacentes (Kierszenbaum, 2006).

Chorion (*lamina propria*) : est une couche de tissu conjonctif située entre les cellules épithéliales ci-haut décrites et la *muscularis mucosæ*, une mince couche musculaire séparant la muqueuse de la sous-muqueuse. Le chorion contient différentes cellules immunes (**lymphocytes, mastocytes, macrophages, etc.**) agissant comme un système de défense contre des agents agresseurs qui pourraient avoir traversé la couche épithéliale de surface (Poitras, 2016).

2.3.4 Sous-muqueuse

Se caractérise par la présence de tissu conjonctif lâche aréolaire. Des glandes muqueuses complexes, les **glandes duodénales**, ou **glandes de Brunner**, se rencontrent uniquement dans la sous-muqueuse duodénale. Ces glandes produisent un mucus alcalin (**riche en bicarbonate**), qui neutralise le chyme acide provenant de l'estomac et crée un milieu favorable à l'action des enzymes du pancréas. Lorsque cette barrière muqueuse est insuffisante, la paroi intestinale s'érode et il en résulte des ulcères duodénaux (**Marieb, 2008**).

2.3.5 Musculeuse

Elle est composée de deux plans de fibres : l'un superficiel, l'autre profond. Le plan superficiel, qui est le plus mince, est formé de fibres disposées suivant la longueur de l'intestin ou de fibres longitudinales qui entourent l'intestin de la manière la plus régulière, et forment un plan continu (**Cruveilhier, 1837**).

2.3.6 Séreuse

La séreuse est constituée d'une couche de cellules méso épithéliales constituant le péritoine viscéral qui encercle l'intestin grêle dans sa portion jéjunale et iléale, et qui recouvre la portion antérieure du duodénum (**Poitras, 2016**).

La connaissance de l'anatomie de l'intestin grêle est essentielle pour comprendre ses rôles dans l'absorption des nutriments, ou dans la défense immunitaire de l'organisme (**Poitras, 2016**).

2.4 Principales fonctions de l'intestin grêle

L'activité motrice de l'intestin grêle a pour fonction de faciliter le mélange des aliments avec les sécrétions, le contact de chyme avec la muqueuse et sa progression vers le colon. De plus, elle assure une fonction de « nettoyage » en période de jeûne. Elle est sous la dépendance de l'activité électrique des cellules musculaires lisses (**Tableau 1**) (**Thiebault et Sprumont, 2005**).

Tableau 1 : Principales fonctions de l'intestin grêle (**Tortora et Derrickson, 2017**).

Fonctions de l'intestin grêle
1. Mélange le chyme aux sucs digestifs à l'aide de la segmentation et met les aliments en contact avec la muqueuse pour qu'ils y soient absorbés; pousse le chyme vers l'intestin grêle à l'aide du péristaltisme.
2. Termine la digestion des glucides (amidon), des protéines et des lipides; amorce et termine la digestion des acides nucléiques.
3. Absorbe environ 90% des nutriments et de l'eau.

PESTICIDES

1 Pesticides

1.1 Définition

Les pesticides sont des substances ou des combinaisons de substances utilisées dans de nombreux domaines de l'agriculture et de l'industrie (Cabry *et al.*, 2020). Le terme «**pesticide**», est un mot dérivé de l'anglais «**pest**» signifiant «**ravageur, nuisible**» et du suffixe latin «**cide**» : «**tuer**». Les pesticides correspondent à des substances destinées à combattre ou détruire les organismes jugés indésirables, provenant du règne animal, végétal, mycologique, parasitaire ou bien encore bactériologique (Girard *et al.*, 2019).

1.2 Origine des pesticides

Les pesticides constituent un groupe très hétérogène de substances qui peuvent avoir deux origines: naturelles (biopesticides) et de synthèse (Pesticides chimiques) (Kaur *et al.*, 2019).

1.2.1 Biopesticides

Les biopesticides se réfèrent à l'utilisation d'organismes biologiques vivants (champignons, bactéries, virus d'insectes, organismes génétiquement modifiés, ennemis naturels, etc.) ou de leurs bio-métabolites capables de tuer ou d'inhiber les ravageurs (Butu *et al.*, 2020). Ils ont tendance à poser moins de risques que les pesticides chimiques conventionnels (Kumar *et Singh*, 2015).

1.2.2 Pesticide chimique

Est un composé chimique qui repousse, détruit ou contrôle les organismes considérés comme nocifs ou parasites pour une culture. Les pesticides peuvent augmenter le rendement, réguler la croissance des plantes, réduire la perte de fruits due à la chute ou assurer la qualité pendant le stockage ou le transport (Pham *et al.*, 2020).

1.3 Classification

Il existe de nombreuses classifications des pesticides (**Figure 8**), en fonction de l'organisme visé (**1^{er}** système de classification) (Yilmaz *et al.*, 2020), de la structure chimique du composé utilisé ou de la nature chimique de la principale substance active (**2^{ème}** système de classification) (Pham *et al.*, 2020).

1.3.1 Selon les organismes vivants ciblés

Ils sont généralement classés en trois principaux types d'application : insecticides herbicides et fongicides (Fuhrmann *et al.*, 2020).

❖ **Fongicides** : sont l'un des pesticides les plus couramment utilisés (Zhang *et al.*, 2019). Ce sont des composés chimiques biocides (Çelik *et al.*, 2019).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Herbicides** : l'utilisation d'herbicides est utile pour détruire les plantes indésirables, ce qui autrement créerait des obstacles à la croissance normale de la culture souhaitée (**kumar et al., 2020**).
- ❖ **Insecticides** : Sont des produits utilisés pour lutter contre les insectes. En général, les insecticides sont les pesticides les plus toxiques car ils peuvent affecter les muscles et le système nerveux des organismes vivants (**Pham et al., 2020**).
- ❖ À celles-ci s'ajoutent des produits divers tels que les **acaricides** (contre les acariens), les **nématicides** (contre les nématodes), les **rodenticides** (contre les rongeurs), les **taupicides** (contre les taupes), les **molluscicides** (contre les limaces et les escargots), les **corvicides** et les **corvifuges** (contre les corbeaux et les oiseaux ravageurs de culture) (**El Bakouri, 2006**).

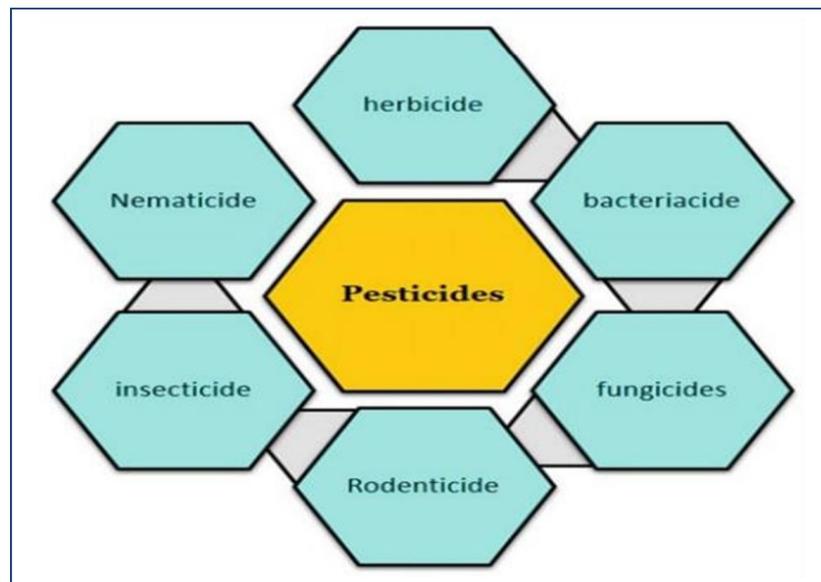


Figure 8: Classification des pesticides (**Remya et al., 2020**).

1.3.2 Selon la nature chimique

La méthode de classification des pesticides la plus courante et la plus utile est basée sur leur composition chimique et la nature des ingrédients actifs (**Kaur et al., 2019**). Ils peuvent être classés en trois grandes catégories :

- ❖ **Pesticides inorganiques** : ont une structure plus simple, avec un aspect cristallin semblable à un sel et sont facilement solubles dans l'eau (**Leong et al., 2020**).
- ❖ **Pesticides organométalliques** sont des pesticides dont la molécule est constituée par un complexe fait d'un métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate (exemple : mancozèbe avec le zinc, manèbe avec le manganèse) (**Alili et Hamache, 2015**).
- ❖ **Pesticides organiques** : ont le carbone comme base de leur structure moléculaire. Ils sont structurellement plus complexes et sont généralement insolubles dans l'eau (**Leong et al., 2020**).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Ces derniers sont très nombreux et appartiennent eux-mêmes à plusieurs grandes familles chimiques (**figure 09**) comme telles que les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les sulfonyleurées, les triazines, les chloroacétanilides, etc (**Vagi et Petsas, 2020**).

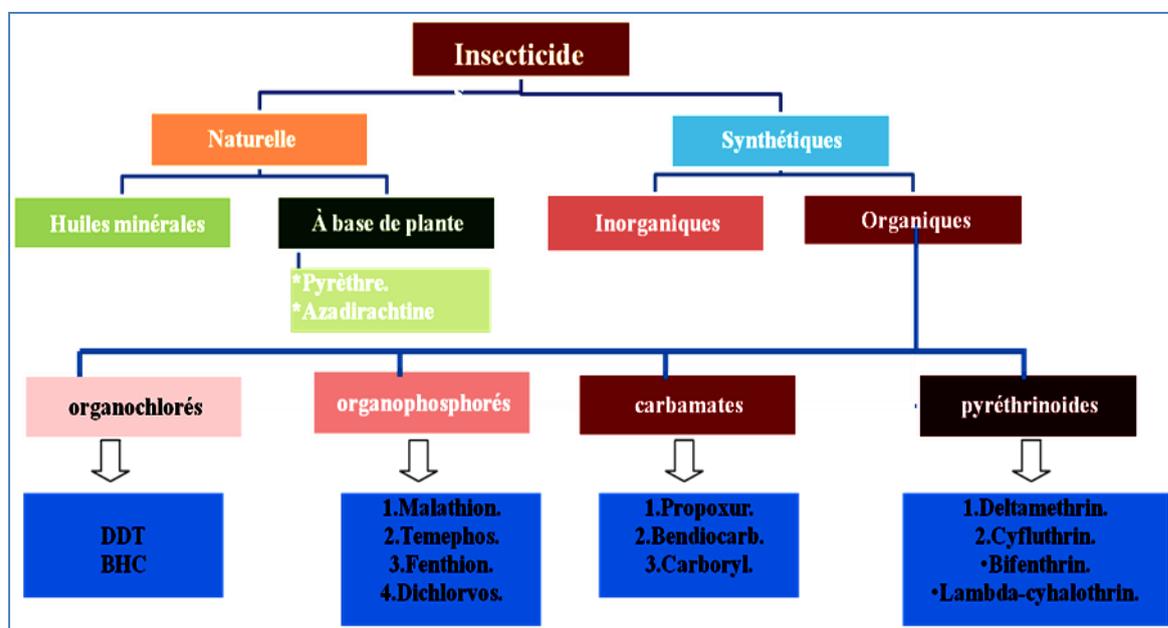


Figure 9: Classification chimique des pesticides (**Kaur et al., 2019**).

1.4 Composition des pesticides

Les formulations de pesticides commerciales ne sont pas des molécules uniques, mais des mélanges. Certains des composés utilisés dans la formulation des pesticides à usage final sont réglementés comme «**actifs**», tandis que d'autres composés sont classés comme «**inertes**». Ces ingrédients inertes sont diversement appelés «**co-formulants**», «**adjuvants**» ou «**autres ingrédients**» (**Mesnager et al., 2019**).

- ❖ **Composé actif** : Un composé est classé comme «**actif**» lorsqu'il est intentionnellement ajouté pour être toxique pour les espèces cibles. Sous forme pure, les ingrédients actifs ne conviennent pas à l'application. Cela est dû à l'effet toxique élevé de la forme concentrée, car beaucoup d'entre eux ne se mélangent pas efficacement avec l'eau, ils sont également difficile à manipuler, à stocker, à transporter et instable (**Remya et al., 2020**).
- ❖ **Composé inerte** : La composition des ingrédients inertes dépend du type de pesticides, ils n'ont aucune activité pesticide (**Remya et al., 2020**). Ils sont spécifiquement ajoutés pour augmenter l'efficacité de l'ingrédient actif et ne sont «**inertes**» que par rapport au mode d'action du pesticide ciblant une classe donnée d'organismes nuisibles (**Mesnager et al., 2019**).

1.5 Pesticides et alimentation

Les produits phytosanitaires sont communément utilisés au cours du processus de production, récolte et conservation de nombreux fruits, légumes, céréales (utilisés ou non pour l'élevage) (**Duarte-Hospital, 2019**).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

L'alimentation consiste alors une autre voie par laquelle on peut absorber des petites quantités de pesticides sur une longue période de temps. Une culture qui a été traitée contient des résidus de pesticides (Boland *et al.*, 2004).

1.6 Effets des pesticides sur la santé humaine

L'utilisation abusive et irrationnelle de pesticides engendre un impact négatif sur l'environnement et par ricochet sur la santé humaine (figure 10) (Vincent, 2020). En dehors des effets cancérogènes, les pesticides possèdent trois types d'effets qui font l'objet d'une attention particulière : les troubles neurologiques, les troubles de la reproduction et du développement, les perturbations endocriniennes (De Jaeger *et al.*, 2012).

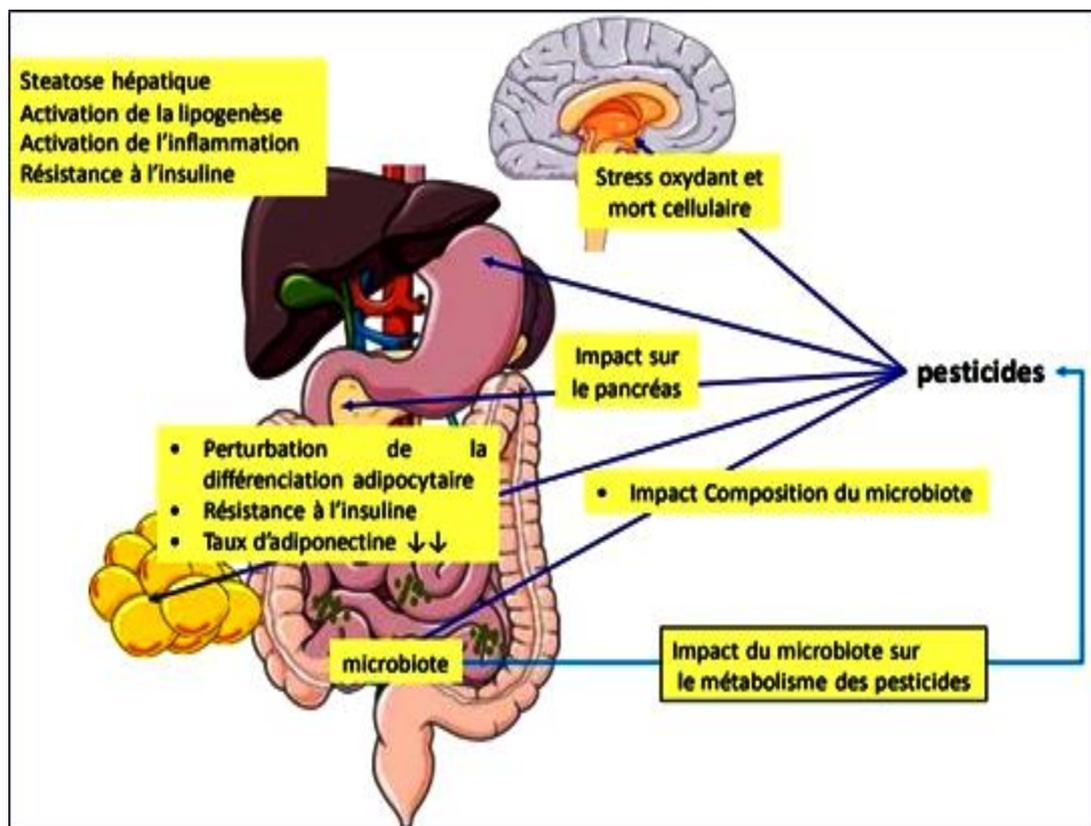


Figure 10 : Exemple de cibles des pesticides conduisant à des perturbations métaboliques au niveau de l'organisme (Payrastre, 2019).

1.7 Pyréthrinoides

Les pyréthrinoides sont des insecticides largement utilisés dans la production agricole partout dans le monde. Ces insecticides lipophiles sont appliqués en remplacement des organophosphorés, en raison de leur plus faible volatilité et leur inactivation métabolique rapide (Khemiri, 2018).

Avec une structure chimique et un mécanisme similaires, les pyréthrinoides sont la version synthétique des pyréthrines, un insecticide naturel (Garcia et al, 2012) isolés des fleurs naturelles des pyrèthres (*Chrysanthemum Coccineum* et *Chrysanthemum cinerariaefolium*) (Abubakar et al., 2020).

Cette classe d'insecticides est divisée en deux grands groupes en fonction de l'absence (**type I**) ou de la présence (**type II**) d'un groupement **nitrile** sur le carbone alpha de la molécule (Hénault-Ethier et al., 2016).

Les pyréthrinoides sont dits neurotoxiques parce qu'ils interfèrent avec la propagation des signaux neuronaux : en maintenant l'ouverture des canaux sodiques des neurones, ils permettent des influx nerveux à répétition, ou encore une dépolarisation, qui engendre différents symptômes comme des tremblements, des mouvements involontaires et la salivation chez les animaux (Kadala, 2011).

Les symptômes d'intoxication aiguë aux pyréthrinoides observés chez les animaux incluent les tremblements, la salivation excessive et la choréoathétose (contractions musculaires irrégulières) (Soderlund et al., 2002). Des sensations faciales anormales (paresthésie) ont également été rapportées chez les travailleurs exposés (Bradberry et al., 2005).

1.8 Lambda-cyhalothrine

La lambda-cyhalothrine (LCT), un pyréthrinoides synthétique de type II, est utilisée dans le monde entier pour lutter contre les ravageurs de diverses cultures (Ghosh et al., 2016). Cette substance active est constituée de deux des quatre formes énantiomères de la cyhalothrine. Il s'agit d'une molécule à large spectre contre les insectes ravageurs des cultures (Fetoui et al., 2009).

1.8.1 Mode d'action

Cette matière active agit par contact et ingestion sur un grand nombre d'insectes à des doses très faibles, puis continue à protéger les cultures sur une période de 2 semaines même en conditions chaudes et ventées. Elle est active sur le système nerveux et provoque la paralysie et la mort des insectes. Elle présente une action freinatrice sur les acariens phytophages ainsi qu'une action ovicide sur les œufs de lépidoptères (papillons). Elle est dangereuse pour les poissons (RECA, 2013).

1.8.2 Cinétique de la lambda-cyhalothrine

Selon les études disponibles chez le rat, la lambda-cyhalothrine est rapidement scindée dans l'organisme, par les carboxylestérases et les cytochromes P450, pour générer plusieurs métabolites (**Figure 11**). Ces derniers sont excrétés dans l'urine et les fèces quelques jours après une exposition, la demi-vie d'élimination plasmatique du composé parent a été établie à 7,5 et à 10 h suivant une injection intraveineuse et une administration orale chez le rat, respectivement (**Anadon et al., 2006**). Quatre métabolites ont été identifiés comme métabolites majeurs dans l'urine, dans ces études animales (**Aouey et al., 2017**).

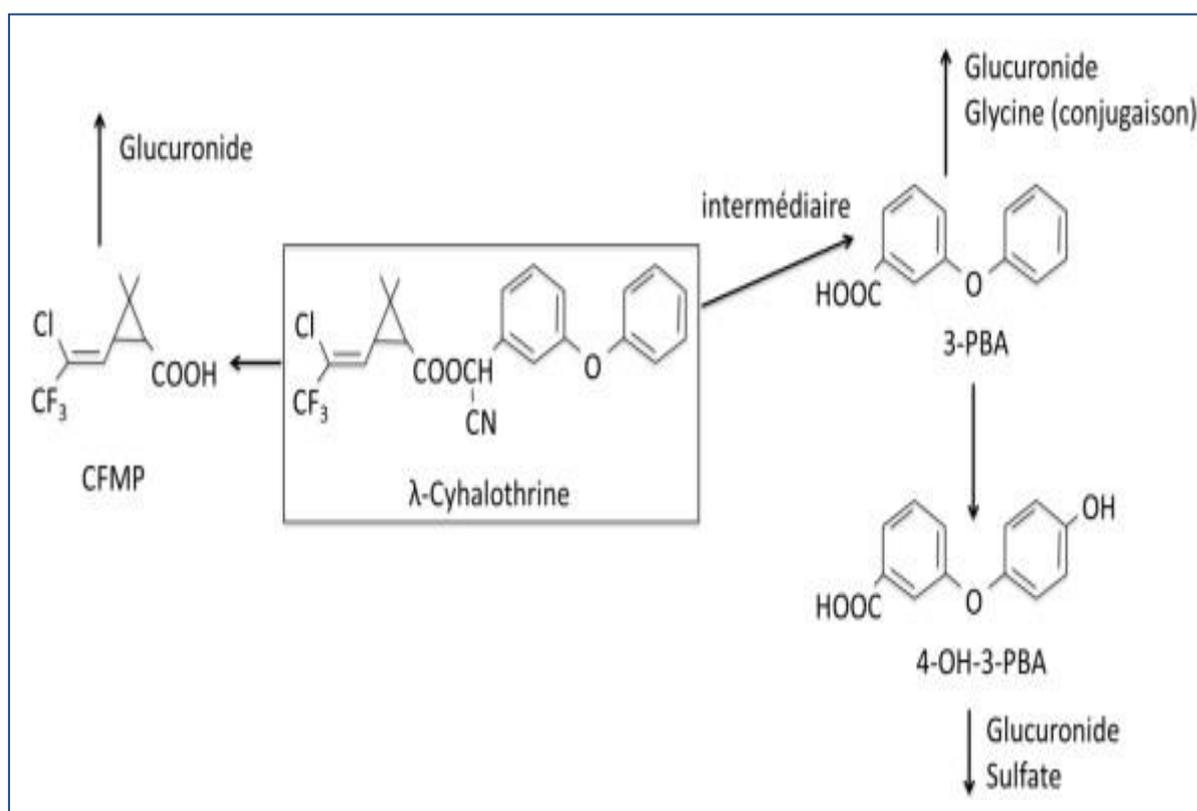


Figure 11: Métabolisme de la lambda-cyhalothrine (**Bouchard et al., 2019**).

HUILES ESSENTIELLES

1. Huiles essentielles

1.1 Historique

Les huiles essentielles ont été dans la pratique, dans presque toutes les civilisations anciennes connues à la race humaine (**Jessica, 2010**).

L'extraction des huiles essentielles, se fait par distillation à la vapeur d'eau sous basse pression, pour la majeure partie des plantes et par expression des zestes pour les agrumes (**Zhiri et Baudoux, 2005**).

La science des huiles essentielles prit ensuite le large pour gagner l'Europe au cours des croisades durant le XIII^{ème} siècle. Le développement des procédés de production et des connaissances de ces extraits fut alors majoritairement mené par des pharmaciens. Durant les siècles qui suivirent, les huiles essentielles étaient principalement utilisées pour leurs vertus thérapeutiques et ne nécessitaient qu'une production minimale, ce qui n'est plus le cas de nos jours.

Les huiles essentielles font désormais partie de notre quotidien, leurs utilisations s'étant généralisées dans de nombreux domaines, des industries pharmaceutiques et cosmétiques à l'agro-alimentaire, en passant par l'aromathérapie et les parfums d'ambiance, mais également en agriculture où elles sont utilisées en tant que pesticides naturels (**CAMARA, 2009**).

1.2 Définition

Le terme « **huile** » s'explique par la propriété que présentent ces composés de se solubiliser dans les graisses et par leur caractère hydrophobe. Le terme « **essentielle** » fait référence au parfum, à l'odeur plus ou moins forte dégagée par la plante (**Bouamer et al., 2004**). Selon **Padrini et Lucheroni (1996)**, les huiles essentielles, appelées aussi essences, sont des mélanges de substances aromatiques produites par de nombreuses plantes et elles sont présentes en petites quantités par rapport à la masse du végétal. Elles sont odorantes et très volatiles. Ces huiles peuvent être stockées dans divers organes : fleurs (origan), feuilles (citronnelle, eucalyptus), écorces (cannelier), bois (bois de rose, santal), racines (vétiver), rhizomes (acore), fruits (badiane) ou grains (carvi) (**Bardeau, 2009**).

1.3 Localisation

Les huiles essentielles sont largement répandues dans le règne végétal. Plusieurs familles botaniques sont capables d'élaborer les constituants qui composent les huiles essentielles (**Benkada, 1990**).

Il est intéressant de remarquer que les organes d'une même espèce peuvent renfermer des huiles essentielles de composition différente selon la localisation dans la plante (**Belkou et al., 2005**). Les HE n'ont pas une présence générale chez les végétaux. Environ 1% des espèces élaborent des essences (**Benayad, 2008**).

Les huiles essentielles sont des mélanges de substances de très faible masse moléculaire (**Degryse et al., 2008**). Elles sont généralement sous forme liquides à température ambiante et leur grande volatilité les oppose aux "huiles fixes" (lipides). Elles ne sont que très peu solubles ou pas du tout dans l'eau. Par contre, elles sont solubles dans les alcools, les huiles végétales et dans la plupart des solvants organiques usuels (**Bruneton, 1999**).

Ce sont des mélanges complexes et variables de différents composés chimiques dissous l'un dans l'autre formant des solutions homogènes (**Dorosso Sonate, 2002**), de composants appartenant principalement à deux groupes, caractérisés par des origines biogénétiques apparentes dont les terpinoïdes et les composés aromatiques dérivés du phénylpropane (**Bruneton, 1993**).

1.4 Toxicité des huiles essentielles

L'étude de la toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et bien d'autres.

Les études scientifiques montrent que les huiles essentielles peuvent présenter une certaine toxicité. Il faut cependant remarquer que celle-ci varie selon la voie d'exposition et la dose prise (**Degryse et al., 2008**). Les huiles essentielles semblent n'être toxiques par ingestion que si celle-ci est faite en de grandes quantités et en dehors du cadre classique d'utilisation. Les huiles ne seront toxiques par contact que si des concentrations importantes sont appliquées (**Degryse et al., 2008**). Certaines huiles essentielles sont dangereuses lorsqu'elles sont appliquées sur la peau en raison de leur pouvoir irritant (huiles riches en thymol ou en carvacrol), allergène (huiles riches en cinnamaldéhyde (**Smith et al., 2000**) ou phototoxique (huiles de citrus contenant des furocoumarines) (**Naganuma et al., 1985**). D'autres huiles essentielles ont un effet neurotoxique. Les cétones sont particulièrement toxiques pour les tissus nerveux (**Franchomme et al., 1990**). Il existe aussi quelques huiles essentielles dont certains composés sont capables d'induire la formation de cancers (**Homburger et al., 1968**).

1.5 Activité antioxydant

Quelques récentes publications ont rapporté que certaines de ces huiles essentielles sont plus efficaces que quelques antioxydants synthétiques (**Hussain et al., 2008 ; Hussain et al., 2010**). Leurs effets antioxydants sont dus principalement à la présence des groupes d'hydroxyle dans leur structure chimique (**Hussain, 2009**).

1.6 Activités insecticides

Les plantes doivent faire face à de nombreux prédateurs, nombre d'entre eux étant des insectes. Mais leur immobilité les empêche de choisir la fuite comme moyen de défense : il leur reste donc l'offensive ou la dissuasion. C'est dans ces deux buts précis que sont produits la majorité des composés d'une huile essentielle. En effet, certains d'entre eux ont une toxicité qui va tuer le nuisible cherchant à se nourrir de la plante et les autres vont avoir une action simplement répulsive (**Murray, 2000**).

1.7 Activités biologiques

Les plantes aromatiques et épices sont utilisées depuis des siècles dans les préparations alimentaires non seulement pour la saveur qu'elles apportent mais également pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques. Origan, thym, sauge, romarin, clou de girofle sont autant de plantes aromatiques fréquemment utilisés comme ingrédients alimentaires. Les huiles essentielles de ces plantes ont toutes une particularité commune: elles sont riches en composés phénoliques comme l'eugénol, le thymol et le carvacrol. Ces composés possèdent une forte activité antibactérienne. Le carvacrol est le plus actif de tous, reconnu pour être non toxique, il est utilisé comme agent de conservation et arôme alimentaire dans les boissons, friandises et autres préparations. Le thymol est l'ingrédient actif des rince-bouches et l'eugénol est utilisé dans les produits cosmétiques, alimentaires, et dentaires. Ces trois composés ont un effet antimicrobien contre un large spectre de bactéries: *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Clostridium jejuni*, *Lactobacillus sake*, *Staphylococcus aureus* et *Helicobacterpyroli* (**Fabian et al., 2006**).

2 *Thymus vulgaris*

2.1 Généralités

Thymus vulgaris L., communément appelé thym de jardin ou thym commun (**figure 12**), est un composé naturel (**Shmeit et al., 2020**) dérivé du métabolisme secondaire des plantes aromatiques vivaces de la famille des *Lamiaceae* fréquemment cultivée pour ses usages ornementaux, culinaires et médicinaux. Il possède des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes et antifongiques (**Da Rosa et al., 2020**).

Grâce à ses propriétés, l'huile essentielle de thym est utilisée de manière intensive dans plusieurs domaines, principalement dans les industries du médicament, de l'agriculture et de l'agroalimentaire. Il est traditionnellement utilisé pour le traitement de diverses plaintes liées aux problèmes des voies respiratoires et du système digestif et pour ses effets anti-inflammatoire (**Salehi et al., 2018**).

2.1.1 Conditions climatiques

Le thym pousse bien dans un climat tempéré à chaud, sec, ensoleillé et partout où les plantes ne semblent pas être ombragées. Il désire le plein soleil pour grandir à son meilleur potentiel. Le thym n'aime pas l'humidité excessive en raison de son état, il attrapera des maladies de pourriture. Le thym préfère les sols légers et bien drainés avec un pH de 5,0 à 8,0. Les espèces de thym font mieux dans les sols grossiers et rugueux qui peuvent ne pas convenir à plusieurs plantes alternatives (**Prasanth Reddy et al., 2014**).



Figure 12: *Thymus vulgaris* L (Iserin, 2001).

2.1.2 Répartition géographique

Dans le monde, Le thym est une plante originaire des régions méditerranéennes (**Salehi et al., 2018**). Selon (**Dob et al. 2006**), il existe près de 350 espèces de thym réparties entre l'Europe, l'Asie de l'ouest et la méditerranée (environ 110 espèces différentes). C'est une plante très répandue dans le nord ouest africain (Maroc, Tunisie, Algérie et Libye), elle pousse également sur les montagnes d'Ethiopie et d'Arabie du sud ouest en passant par la

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

péninsule du Sinaï en Egypte. On peut la trouver également en Sibérie et même en Himalaya. L'Algérie est connue par sa richesse en plantes médicinales en regard de sa superficie et sa diversité bioclimatique. Le thym comprend plusieurs espèces botaniques qui ne se prêtent pas aisément à la détermination en raison de leur variabilité et leur tendance à s'hybrider facilement (**Tableau 02**). Elles sont réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu'aux zones arides (**Zianechaouche et Seffah, 2019**)

Tableau 2 : Localisation des principales espèces du thym en Algérie (**Nouiri et Touahri, 2016**)

Espèce	Localisation	Nom local
<i>Thymus capitatus</i>	Région de Tlemcen	Zaâteur
<i>Thymus fontanasii</i>	Commun dans le Tell et endémique de l'est de l'Algérie	Zaâteur
<i>Thymus commutatus</i>	Endémique d'Oran	Zaâteur
<i>Thymus guyonii</i>	Le sous-secteur des Hauts plateaux algéro-oranais	Tizaâtarte
<i>Thymus lancéolatus</i>	Le sous-secteur de l'atlas tellien (Terni de Médéa Benchicao) et le sous-secteur des Hauts plateaux algéro-oranais (Tiaret) et constantinois	Zaâteur
<i>Thymus pallidus</i>	Le sous-secteur de l'Atlas Saharien et constantinois	Tizerdite
<i>Thymus hirtus</i>	Commun sauf sur le littoral	Djertil, Hamrya
<i>Thymus vulgaris</i>	Les lieux arides, caillouteux et ensoleillés des bords de la mer à la montagne	Zaatar

2.2 Systématique

Ce classement se réfère à la classification botanique antérieure (**Morales, 2002**) synthétisée dans le **tableau 3**.

Tableau 03: Classification botanique de *Thymus vulgaris* (**Morales, 2002**)

Règne	Plantes
Sous règne	Plantes vasculaires
Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Dialypétales
Ordre	Labiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Thymus</i>
Espèce	<i>Thymus vulgaris</i> L.

2.3 Description morphologique

*Thymus vulgaris*L. est un arbuste touffu (Akbar, 2020) aromatique à tiges ramifiées, pouvant atteindre 40 cm de Hauteur (Yakhlef, 2010). Ses tiges sont dressées, ligneuses, rameuses et tortueuses à la base et ses racines sont assez robustes, (Prasanth et al., 2014). Les feuilles sont aromatiques et recouvertes de glandes (Charles, 2012) appelés trichomes (Morales, 2002).

Les fleurs sont de petite taille (4 à 6 mm de long), de couleur blanche à rose, bilabiées, zygomorphes (figure 13). Le fruit est un tétramère brun clair à brun foncé qui renferme à maturité 4 minuscules graines (1mm). La période de floraison de l'espèce a lieu, mai à août (Prasanth et al., 2014).

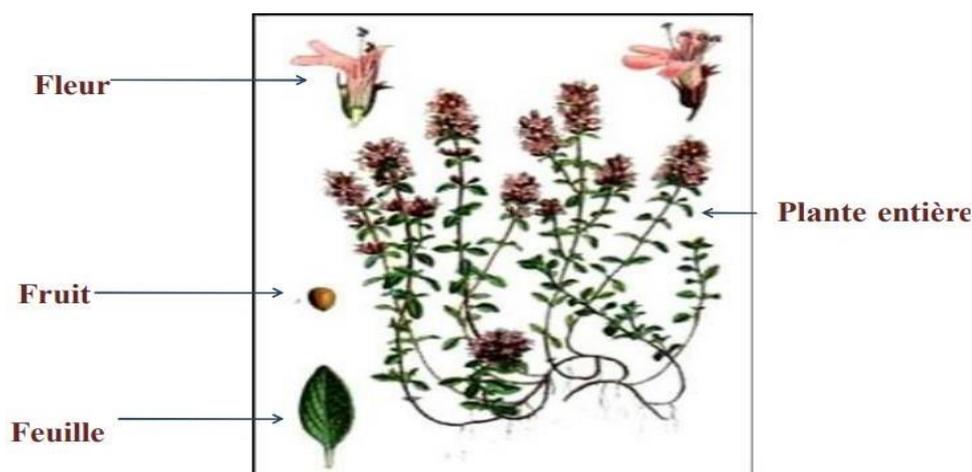


Figure 13 : Aspects morphologiques de *Thymus vulgaris*L. (Iserin, 2001)

2.4 Composition chimique

De nombreuses études ont révélé que les parties aériennes de *Thymus vulgaris* sont très riche en plusieurs constituants dont la teneur varie selon la variabilité des conditions géographiques, climatiques, de séchage, de stockage et des méthodes d'études (extraction et détection). L'hybridation facile de l'espèce mène à une grande variabilité intra-spécifique, qui affecte l'homogénéité du rendement d'extrait et sa composition en produits chimique (Benmadi et Abida, 2018).

L'huile essentielle de *Thymus vulgarisa* été analysée par Chromatographie sur phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Les résultats de l'analyse par CPG-SM montrent que les composants majeurs de *Thymus vulgaris* sont le γ -terpinène (22,25 %) et le thymol (41,39%) (El Ouali Lalami et al., 2013).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

2.5 Valeurs nutritionnelles de thym

Les avantages étonnants du thym peuvent être attribués à sa riche valeur nutritive. Les nutriments contenus dans le thym ont des propriétés de prévention des maladies et de promotion de la santé. Cette herbe aromatique regorge de phytonutriments, de minéraux et de vitamines essentiels à une bonne santé. Le profil nutritionnel détaillé de cette plante est expliqué dans le **tableau 4 (Dauqan et Abdullah, 2017)**.

Tableau 4: Les valeurs nutritionnel dans le *Thymus Vulgaris* (Dauqan et Abdullah, 2017).

Herbe de thym (Thymus vulgaris), Feuilles fraîches, Valeur nutritive par 100 g.		
Principe	Substance nutritive	Pourcentage de RDA
d'acide nicotinique	1.824 mg	11 %
acides Pantothenic	0.409 mg	8 %
Pyridoxine<	0.348 mg	27 %
de riboflavine	0.471 mg	36 %
Thiamine	0.48 mg	4 %
Vitamine-A	4751IU	158 % IU
Vitamine-c	160.1mg	266
Electrolytes	/	/
Sodium	9 mg	0.5%
Potassium	609 mg	13 %
Minéraux	/	/
Calcium	405 mg	40.5 %
Repassez	17.45 mg	218%
Magnésium	160 mg	40 %
Manganèse	1 .719 mg	75 %
Zinc	1.81 mg	16.5 %
carotène –B	2851 µg	/
Phyto-substances nutritives	/	/

2.6 Propriétés du Thym

2.6.1 Propriétés antioxydantes

Le thym contient de nombreux flavonoïdes, des antioxydants phénoliques comme lazéaxanthine, la lutéine, la pigénine, la naringénine, la lutéoline et la thymonine. L'herbe de thym frais a l'un des niveaux d'antioxydants les plus élevés parmi les herbes. Les thymol sont les principaux composants phénoliques qui sont principalement responsables en activité antioxydante (**Sharangi et Guha, 2013**). Le thym est également une bonne source de vitamines. Elle est particulièrement riche en vitamine A et en vitamine C. La vitamine A est un antioxydant, vital pour le maintien des muqueuses et de la peau saines ainsi que pour une bonne vision (**Dauqan et Abdullah, 2017**). La vitamine C offre une résistance contre les maladies infectieuses et combat les radicaux libres pro-inflammatoires nocifs (**NIH, 2016**).

2.6.2 Propriétés anti-inflammatoire

L'huile de *Thymus vulgaris* est une combinaison de monoterpènes. La plupart des composés de cette huile sont le thymol terpénoïde naturel et son composé chimique phénol carvacrol (**Nickavar, 2005**) qui ont des effets antioxydants, antimicrobiens, médicamenteux, antitussifs, antispasmodiques et antibactériens (**Taylor, 2000**). Les huiles essentielles sont également utilisées en milieu clinique pour soigner des maladies inflammatoires telles que les rhumatismes, les allergies ou l'arthrite (**Bourkhiss et al., 2010**).

2.6.3 Propriétés antibactériennes :

Les polyphénols notamment les flavonoïdes et les tannins sont reconnus par leur toxicité vis-à-vis des microorganismes. Le mécanisme de toxicité peut être lié à l'inhibition des enzymes hydrolytiques ou d'autres interactions pour inactiver les adhésines microbiens, les protéines de transport et d'enveloppe cellulaire (**Benmadi et Abida, 2018**).

2.6.4 Applications médicinales

Le thym a été considéré comme antiseptique, antimicrobien, médicament, astringent, anthelminthique, médicament, carminatif, désinfectant, médicament et tonique (**Prasanth et al., 2014**). Le thym est incroyablement utile dans des cas d'infections et d'infestations intestinales variées, comme les ankylostomes, les ascarides, les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, les champignons et les levures ainsi que *Candida albicans*. Son principe actif, le thymol, est actif contre les entérobactéries et les cocci (**Amiri, 2012**). Il peut également améliorer le fonctionnement du foie et agir comme un stimulant de l'appétit. Il sera utilisé dans le traitement des infections du tube (tissu) cartilagineux, bronchiques et urinaires (**Hosseinzadeh et al., 2015**).

PARTIE

PRATIQUE

Présentation de l'étude

Notre travail porte sur l'impact toxicologique d'un pesticide lambda cyhalothrine sur l'intestin grêle du lapin et l'effet amélioratif possible d'une supplémentation de l'huile essentielle de Thym « *Thymus vulgaris* ».

Le présent travail a été réalisé durant la période allant du 15 décembre 2019 au 15 mars 2020 (4 mois) au sein :

- **Bâtiment d'élevage cunicole (Clapier), de la station expérimentale** de la faculté SNV de l'université de Blida 1, où nous avons réalisé une étude toxicologique sur des lapins (adaptation, traitement des lapins par lambda- cyhalothrine et supplémentation par l'huile de thym ; puis dissection et prélèvement des organes à étudier).
- **Laboratoire PFE réservé pour les étudiants de Master 2** au niveau de notre faculté SNV où nous avons réalisé l'extraction de l'huile essentielle de thym «*Thymus vulgaris* » par la méthode d'hydrodistillation.
- **Laboratoire d'anatomie pathologie** EHS Salim Z'mirli El-Harrach, Alger. Pour mettre en évidence microscopiquement les effets toxiques engendrés par la formulation insecticides étudiée et l'effet amélioratif probable de l'huile de thym sur le parenchyme intestinal des lapins.

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

- Variation du poids des animaux
- Histopathologie du parenchyme intestinale des lapins traités par l'insecticide et supplémentés par l'huile essentielle de thym, pendant 28 jours.

Matériel et Méthodes

1.1 Matériel biologique

1.1.1 Choix et entretien du modèle animal

Notre étude a porté sur 15 lapins mâles d'une souche synthétique provenant du l'ITELV Baba Ali, dont le poids moyen varie entre 2.5 et 3 Kg. Les lapins ont été mis dans des cages en métal dans le clapier de la station expérimentale et ont été répartis en trois lots comme suit : 05 témoins et 10 traités.

La position taxonomique du lapin (*Oryctolagus cuniculus*) est la suivante (Lebas et al., 1984)

- Règne : Animale
- Embranchement : Vertébrés
- Classe : Mammifères
- Super ordre : Glires
- Ordre : Lagomorphes
- Famille : Léporides (lièvre et lapin)
- Sous-famille : Leporinae
- Genre : *Oryctolagus*
- Espèce : *Oryctolagus cuniculus*



Figure 14 : Lapin male « *Oryctolagus cuniculus* »

Les animaux sont élevés dans des cages (Figure 15) aux conditions de l'animalerie suivantes :

- un régime alimentaire équilibré ➡ Aliment sous forme de granulés dans chaque mangeoire (Annexe 2).
- L'eau du robinet distribué à l'aide des abreuvoirs sous forme de pipettes (Annexe 2).
- Température entre 15 et 25°C en période d'hiver on a utilisé une résistance pour la maintenir stable (figure16).



Figure15 : Répartition des lapins dans les cages (photo originale).

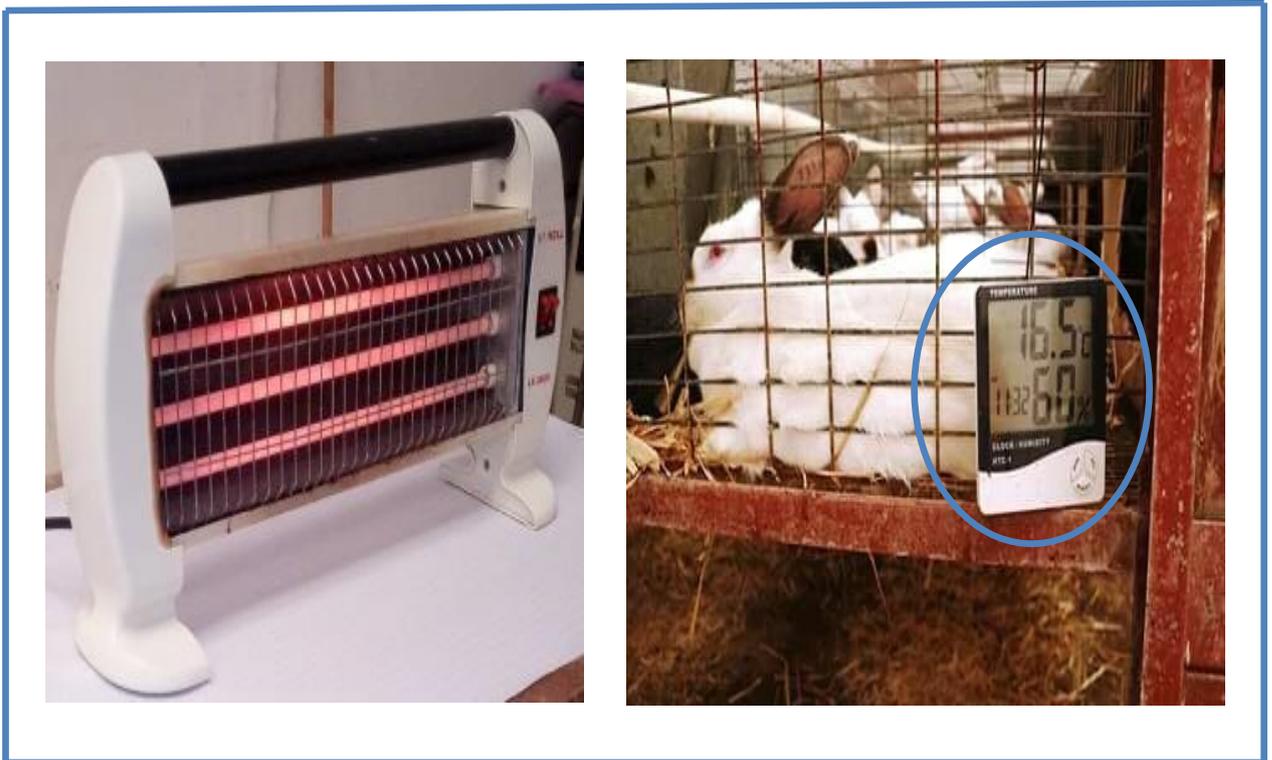


Figure16 : Température du clapier (photo originale).

1.1.2 Choix et entretien du modèle végétal

Pour notre expérimentation nous avons utilisé une plante médicinale qui est le thym *Thymus vulgaris* (Figure17). Cette plante est nommée localement en Amazigh : **Azukni**, Tazuknite, en Arabe : Ziitra, **Zaatar**.

Le thym est un petit arbrisseau couramment appelé thym ou serpolet, forme des touffes compactes de 10 à 30 cm de hauteur. Ses tiges sont ramifiées, sessiles, petites et étroite de forme lancéolée, de couleur bleu vert. Les fleurs (roses pâles ou blanches) réunies en épis au sommet des branches. Le fruit est formé de quatre akènes marron et presque ronds.

Le *thymus vulgaris* cultivé a été récolté le mois de février dans la région de Kabylie. La plante a été nettoyée des débris, puis séchée dans un endroit sec et aéré, à l'abri des rayons solaires et de l'humidité pendant au moins 10 jours.

L'extraction a été réalisée par **hydrodistillation** dans un appareil de type cleverger.



Figure17 : L'espèce de plante utilisée dans notre étude (photos originale).

1.2 Matériel non biologique

Deux principaux produits ont été testés à savoir la formulation insecticide dont la matière active est lambda cyhalothrine (**LCT**), et l'huile essentielle de thym (**HE**), l'eau distillé (**H₂OD**) a été administré pour le lot témoin.

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

2 Méthode

2.1 Etude pharmaco-toxicologique

2.1.1 Identification et marquage des animaux :

Les lapins sont identifiés par un marquage spécifique, référence individuelle pour chaque lapin au niveau de l'oreille (**Figure18**).



Figure18 : Identification par marquage des lapins (**photo originale**)

2.1.2 Répartition des lots

Les 15 lapins mâles ont été repartis en trois lots comportant cinq lapins par lot comme suit :

LOT	1er Lot: Témoin	2ème Lot : LCT	3ème Lot : LCT+HE
Nombre	5	5	5

-**1^{er} lot** control négatif : lot témoin recevant de l'eau distillée.

-**2^{ème} lot** control positif : lapin traité par lambda cyhalothrine (**LCT**)

-**3^{ème} lot** : lot traité par lambda cyhalothrine + huile essentielle de thym (**HE**)

❖ Les lapins ont passé **15 jours d'acclimatation** afin de s'adapter aux conditions du clapier et aux manipulateurs, pour éviter que ces derniers ne soient des facteurs de variation durant notre étude toxicologique

2.1.3 Pesée des lapins et de l'aliment:

➤ Période d'acclimatation

Pendant toute la période d'adaptation, les lapins sont pesés 3 fois par semaine. Et l'aliment et l'eau sont donnés à volonté.

➤ Période de traitement

Les lapins ont été pesés tous les jours durant la période de traitement (**Figure19**) afin de suivre l'évolution pondérale de l'animal et de l'aliment consommé.

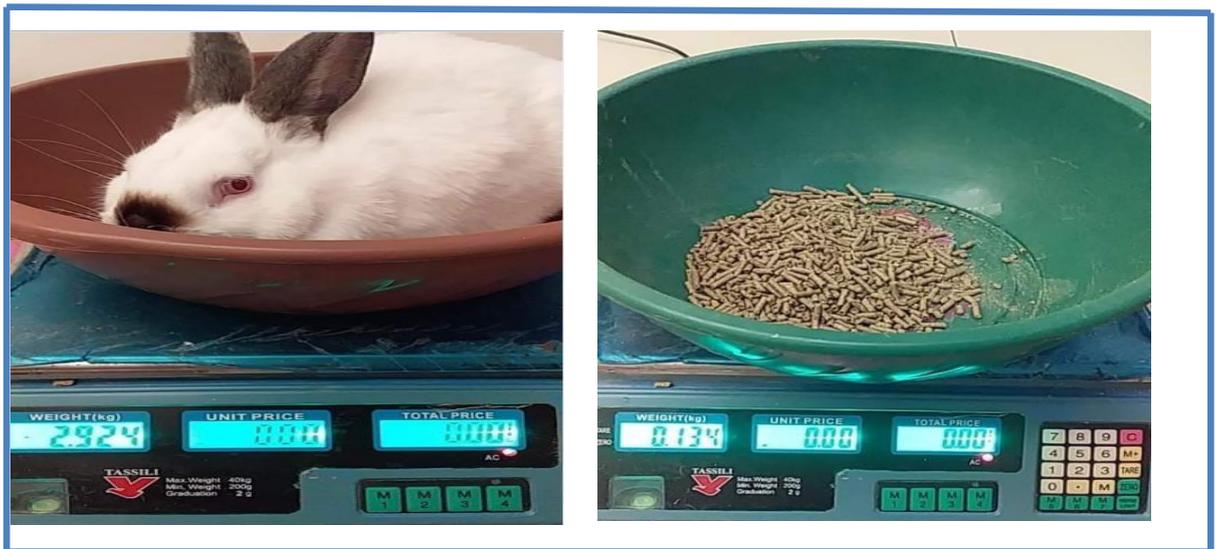


Figure19 : Pesée des lapins et d'aliments (photo originale).

2.1.4 Traitement

Pour l'évaluation de la toxicité de lambda cyhalothrine et l'étude de l'effet amélioratif de l'huile de thym, nous avons réalisé une étude de toxicité subaiguë pendant 28 jours durant laquelle les lapins ont été traités par l'insecticide seul (lot LCT), traités par l'insecticide et supplémentés par l'huile de thym (lot LCT + HE), traités par H₂O Distillée (lôt témoin).

➤ Gavage (Annexe)

- 1- le lapin est placé contre le corps de l'opérateur.
- 2- La tête de l'animal est maintenue dans la paume de la main gauche (pour les droitiers), pouce et index se plaçant aux commissures des lèvres et soulevant légèrement celles ci pour permettre le passage de la seringue.
- 3- La seringue est introduite dans la bouche en passant latéralement juste en arrière des incisives. Le produit est poussé doucement dans la cavité buccale. La distribution est facilitée par l'emploi d'une seringue à insuline dont nous sectionnons l'extrémité pour permettre un passage facile du produit (**Annexe 2**).

2.1.5 Sacrifice et prélèvement de l'intestin grêle

Le sacrifice des lapins se fait après environ 12 heures de jeûne. Ce processus nécessite une trousse de dissection. À la fin de l'expérience (**28jours**), les lapins ont été euthanasiés par décapitation cervicale, la dissection des lapins est suivie par le prélèvement de l'intestin.

L'intestin rapidement retiré et lavé à l'eau puis plongé dans des piluliers référencier pour chaque animal contenant du formol à 10 % qui est un liquide fixateur permettant la protection et la préservation des structures tissulaires dans un état proche que l'état vivant pour l'étude histologique .

2.2 Etude histologique

Pour rendre visible ce que nous voulons observer, il est nécessaire de mettre en œuvre des techniques diverses (préparation des échantillons) que nous appliquons au matériel. Pour l'observation en MO ou en ME, les coupes examinées sont le fruit de procédures techniques qui requièrent plusieurs étapes successives : fixation, inclusion, coupe, coloration et montage.

2.2.1 Fixation

La fixation a pour but la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, avec arrêt de toutes activités mitotique et enzymatique. Ainsi que le durcissement de la pièce anatomique. 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).

- Mettre la pièce de l'intestin dans un bain de formol à 10%.
- Il faut veiller à préparer un bain qui représente 10 fois la masse de la pièce à fixer.

La macroscopie : Prélever un fragment de l'intestin, Le positionner dans une cassette spéciale à parois trouées afin de permettre le passage des liquides au cours des manipulations qui suivent **(Figure 20 A/B/C/D/E/F)**.

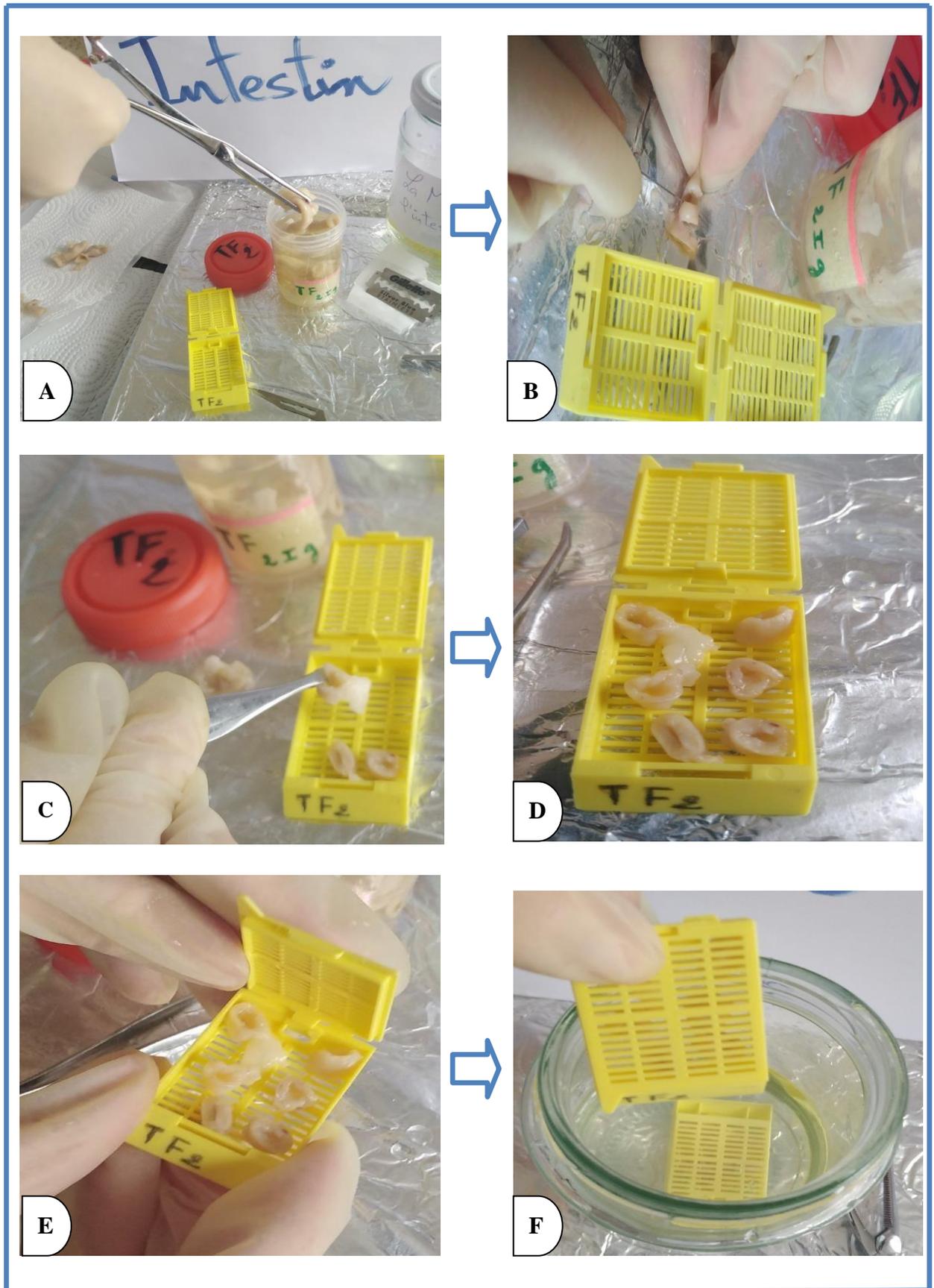


Figure 20 A/B/C/D/E/F : Etapes de la macroscopie de l'intestin (photo originale)

2.2.2 Circulation

Étape consistant à faire pénétrer la paraffine au sein du tissu d'une façon automatique à l'aide d'un appareil de traitement de tissus réglé sur un cycle de 14 h ou ce passe un panier chargé par les cassettes, pour subir plusieurs étapes successives :

- Déshydratation

Comme la paraffine est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation. Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, pour pouvoir réaliser une coupe fine par la suite sans perdre la structure cellulaire initiale au moment de la rupture de la membrane plasmique (sortie d'eau brutale). Ceci par passage du prélèvement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (**de l'alcool à dilué 70° jusqu'à l'alcool absolu à 100°**) pendant ½ heure par bain. Cette étape prépare l'inclusion.

❖ Imprégnation dans le xylène

Par le passage du prélèvement dans un liquide intermédiaire afin d'en éliminer les traces d'alcool absolu. Nous utilisons dans cette étape d'imprégnation le **xylène** ou le toluène (3 bains de xylène), un solvant intermédiaire favorable aux échanges membranaires entre l'alcool / xylène d'une part et xylène / paraffine d'autre part.

❖ Imprégnation dans la paraffine:

La paraffine doit être chauffée pour se liquéfier, la cassette passe dans deux bain successifs de paraffine pure fondue à 60°C, à fin d'éliminer le xylène.

2.2.3 Confection des blocs

Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines (d'une épaisseur de 2 à 5 µm) et régulières. Le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine. Les cassettes à inclusion sont constituées d'un bac métallique muni d'une logette (**figure21**), le fragment disposé dans la logette du moule à été orienté selon le plan de coupe à réaliser avant d'être recouverte de paraffine liquide (60°C) contenant dans un distributeur de paraffine. L'ensemble est laissé à une température ambiante pendant quelques heures. Cette étape est effectuée dans un automate d'inclusion, la partie froide de l'automate à inclusion permet de refroidir les blocs rapidement.



Figure 21 : la mise en blocs des fragments des intestins des lapins (photo originale)

2.2.4 Obtention des coupes histologiques

Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome (**figure 22**) permettant de réaliser des tranches de section (coupes, rubans) de 2 à 5 μm d'épaisseur.



Figure 22 : Le microtome utilisé pour la réalisation des coupes (photo originale).

Pendant quelques secondes, ces rubans sont placés dans un bain marie (**figure 23**) chauffée à 45°C.

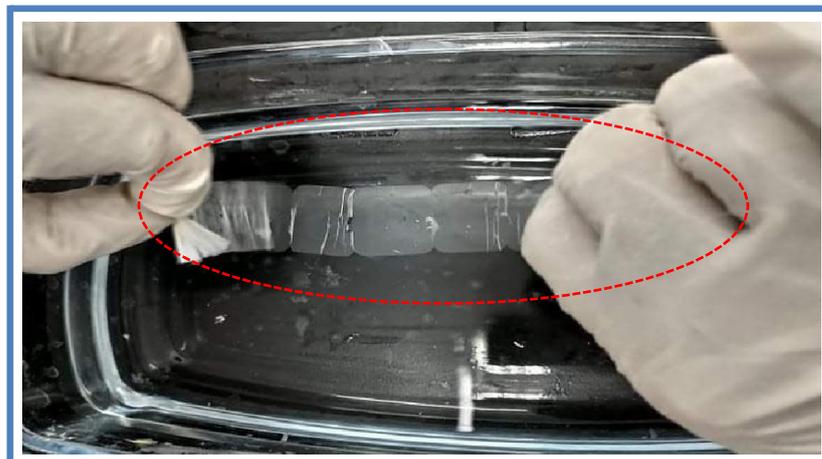


Figure 23 : Etalement des rubans sur un bain marie (photo originale).

Les rubans sont recueillis sur des lames, ensuite séchées dans une étuve (**Figure24**) afin de permettre un déparaffinage



Figure 24 : Etuve utilisée pour le déparaffinage (photo originale).

2.2.5 Coloration histologique

Une coloration histologique nécessite les étapes suivantes

- ❖ **déparaffinage** : a pour but d'enlever la paraffine du tissu pour permettre au colorant de pénétrer, nous faisons passer les lames dans 4 bains de xylène pendant 3 à 5 minutes par bain.
- ❖ **Hydratation** : sert à retirer le xylène du tissu et le faire remplacer par de l'eau. L'agent utilisé est l'alcool (3 bains de 2 minutes chacun à concentrations décroissantes 100°, 90°, 70°). Suivi d'un rinçage de 3 à 5 minutes à l'eau courant et enfin nous passons à la coloration.
- ❖ **Coloration Hématoxyline –Eosine aqueuse à 2 % (HE)**

La coloration d'hématoxyline –éosine (**Figure 25**) est la coloration usuelle adoptée en anatomie pathologique. La coloration passe par les étapes suivantes :

- ✚ Un bain d'hématoxyline de Harris (un colorant basique nucléaire) pour la coloration des noyaux en bleu pendant 6 minutes.
- ✚ Rinçage à l'eau courant.
- ✚ Coloration avec l'éosine (un colorant acide cytoplasmique) pour la coloration de cytoplasme en rose pendant 1 minute.
- ✚ Rinçage à l'eau courant.
- ✚ Après la coloration, nous procédons à un séchage dans l'étuve.



Figure25 : Les colorant Hémétoxyline /Eosine –HE- (photo originale).

2.2.6 Montage des lames

Le montage est la dernière étape de la préparation des lames pour la lecture au microscope. La protection des coupes colorées est réalisée grâce à des lamelles en utilisant l'Eukitt qui favorise le collage de la lamelle sur la lame. Il a pour but la protection des coupes contre la dégradation chimique des colorants qui s'oxyde facilement à l'air. Après montage, les lames sont séchées sur papier absorbant et nettoyées au xylène. Elles sont alors prêtes à l'observation microscopique.

2.2.7 Observation des lames

Nous utilisons le microscope optique pour observer les résultats par différents Grossissement : Gr x (10, 40).

2.3 Extraction de l'huile *Tymus vulgaris*

L'extraction des HEs est liée généralement, à l'appareil utilisé et au procédé suivi dans des conditions opératoires bien définis, à savoir la durée d'extraction et la forme de la plante.

2.3.1 Méthode d'extraction

L'extraction a été réalisée par hydrodistillation dans un appareil de type Clevenger (**figure26**), qui consiste à immerger directement le matériel végétal (20g), (entier ou éventuellement broyé) dans un ballon rempli avec une quantité d'eau distillée suffisante, pour recouvrir la matière végétale (266mL), qui est ensuite portée à ébullition à l'aide d'un chauffe ballon.

Lors du chauffage, l'HE va être entraînée avec la vapeur d'eau, ce mélange monte alors dans le clevenger et passe ensuite dans le réfrigérant qui est en permanence refroidi par une circulation d'eau. Au contact des parois froides les vapeurs sont refroidies et sont condensées dans l'ampoule à décanter. L'huile essentielle ainsi obtenue est mise dans des tubes en verre couverts en aluminium et conservée au réfrigérateur à 4°C jusqu'à l'analyse.

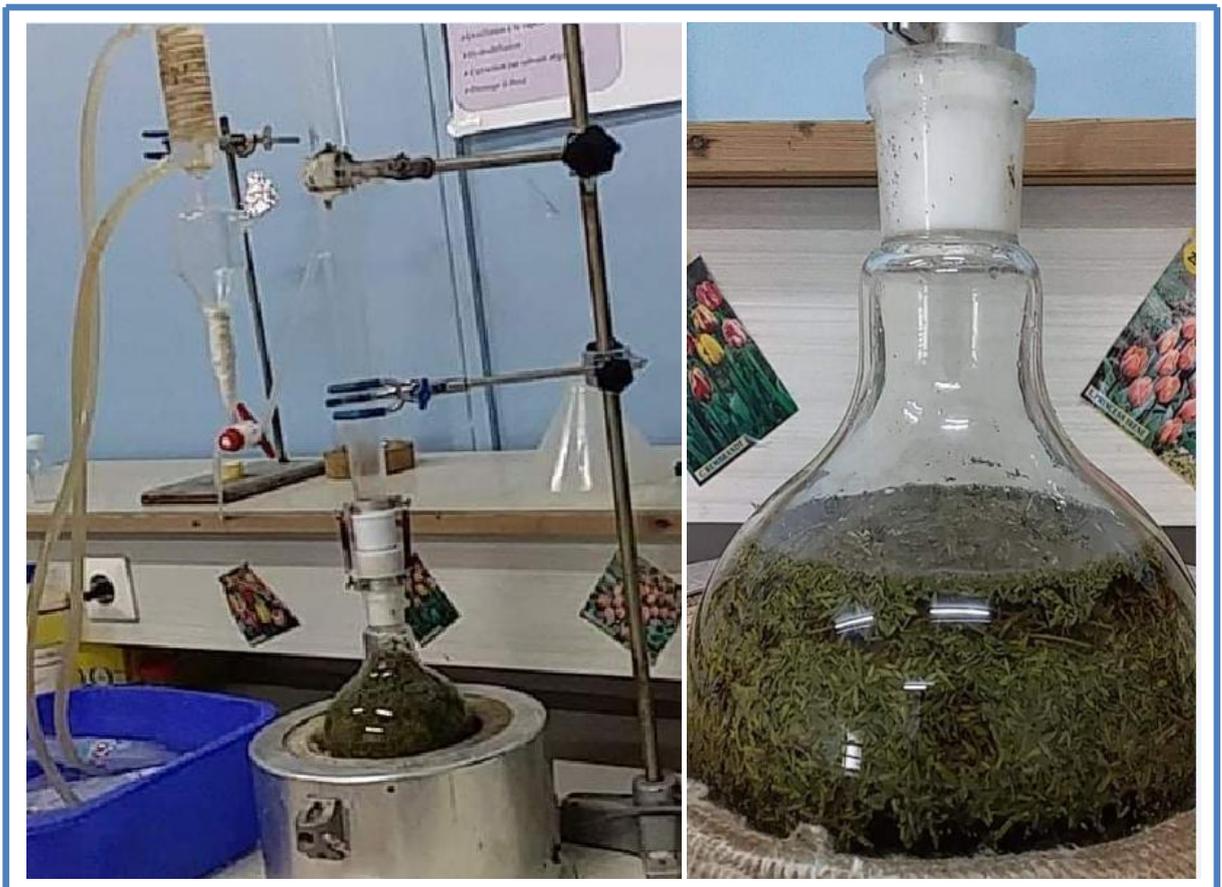
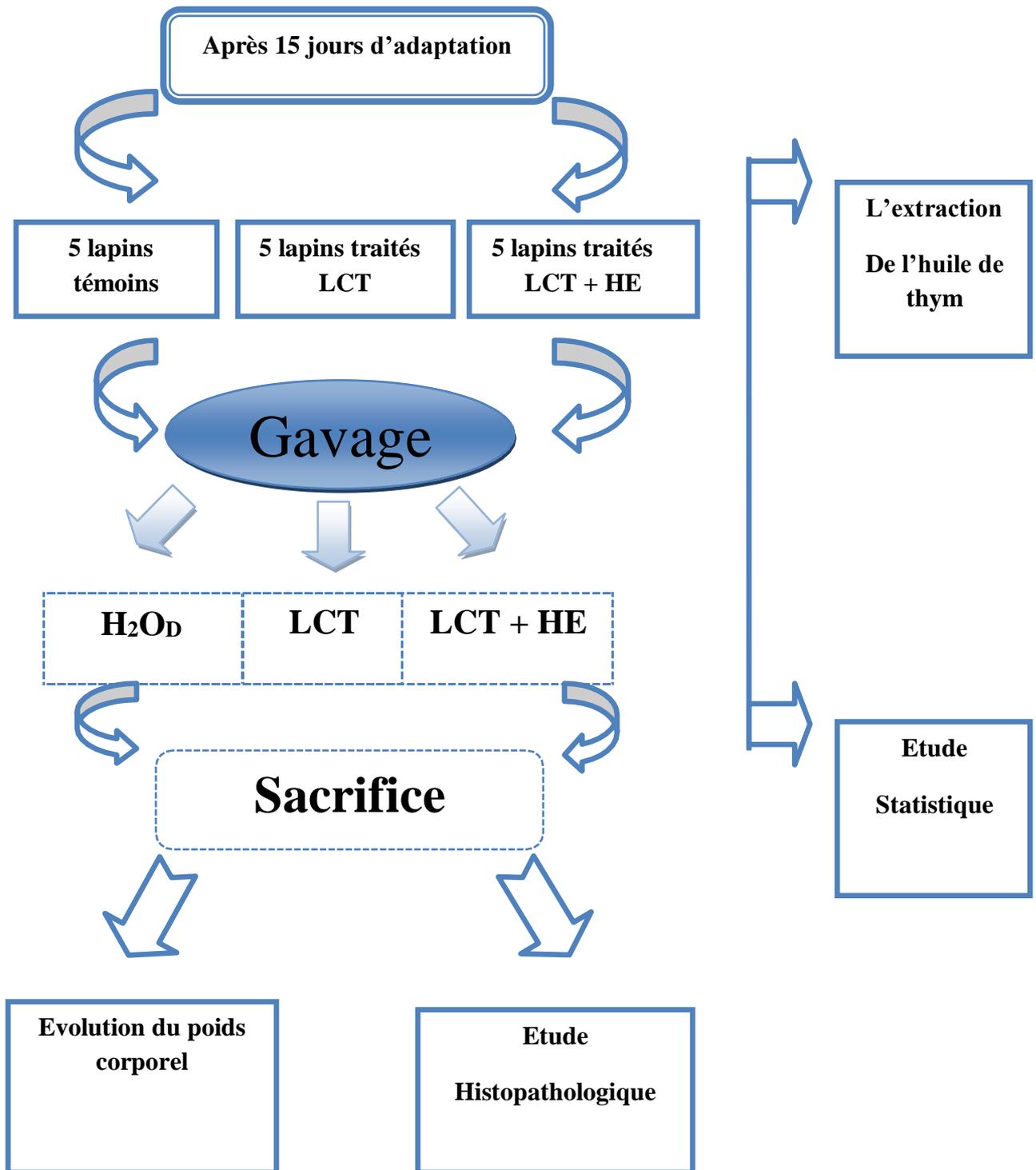


Figure 26 : Clevenger utilisé pour l'hydrodistillation d'huile de thym (photos originales).

2.4 Etude statistique

Les données obtenues pour les différentes mesures ont été soumises à l'analyse statistique par le test ANOVA au moyen du logiciel STATISTICA en comparant le lot témoin à chacun des lots traités. Les résultats obtenus ont été représentés graphiquement.



Organigramme de l'expérimentation

RESULTATS
ET
DISCUSSION

Présentation de l'étude

Notre étude toxicologique, s'intéresse à la recherche des effets de la toxicité subaiguë d'une formulation insecticide de la famille des pyréthrinoïdes dont la matière active est « **lambda-cyhalothrine** » chez des lapins mâles, suite à une administration par voie orale pendant 28 jours tout en démontrant l'effet amélioratif probable d'une supplémentation par l'huile essentielle de thym « *Thymus vulgaris* » sur les paramètres suivants :

- ❖ Adaptation des lapins.
- ❖ Comportement des lapins pendant le traitement.
- ❖ Variation du poids des animaux.
- ❖ Variation histologiques au niveau du parenchyme duodénal chez le lapin témoin en comparaison avec le traité par LCT et celui traité par LCT et co-administré par HE.

1 Résultats de l'étude toxicologique (toxicité subaiguë)

1.1 Adaptation des lapins

Après une semaine d'acclimatation nous avons constaté que les lapins s'adaptent mieux aux conditions de l'animalerie, ils deviennent plus calmes et moins agressifs pendant les différentes manipulations notamment lors de la pesée.

1.2 Variation du poids moyen des animaux

Le suivi de l'évolution pondérale s'est effectué en deux périodes :

- Une période d'acclimatation (prétraitement) de 15 jours : avant gavage de **LCT**, et la supplémentation par **HE**.
- Une période expérimentale de 28 jours : traitement par **LCT** et supplémentation par **HE**.

1.2.1 Période d'acclimatation (prétraitement)

Les résultats de l'évolution pondérale pendant la période d'acclimatation sont représentés dans la **figure 27** ci-dessous :

Nos résultats montrent, une prise de poids homogène observée chez l'ensemble des lapins témoins et traités au cours des deux semaines d'acclimatation. Cette croissance corporelle est normale pendant l'engraissement.

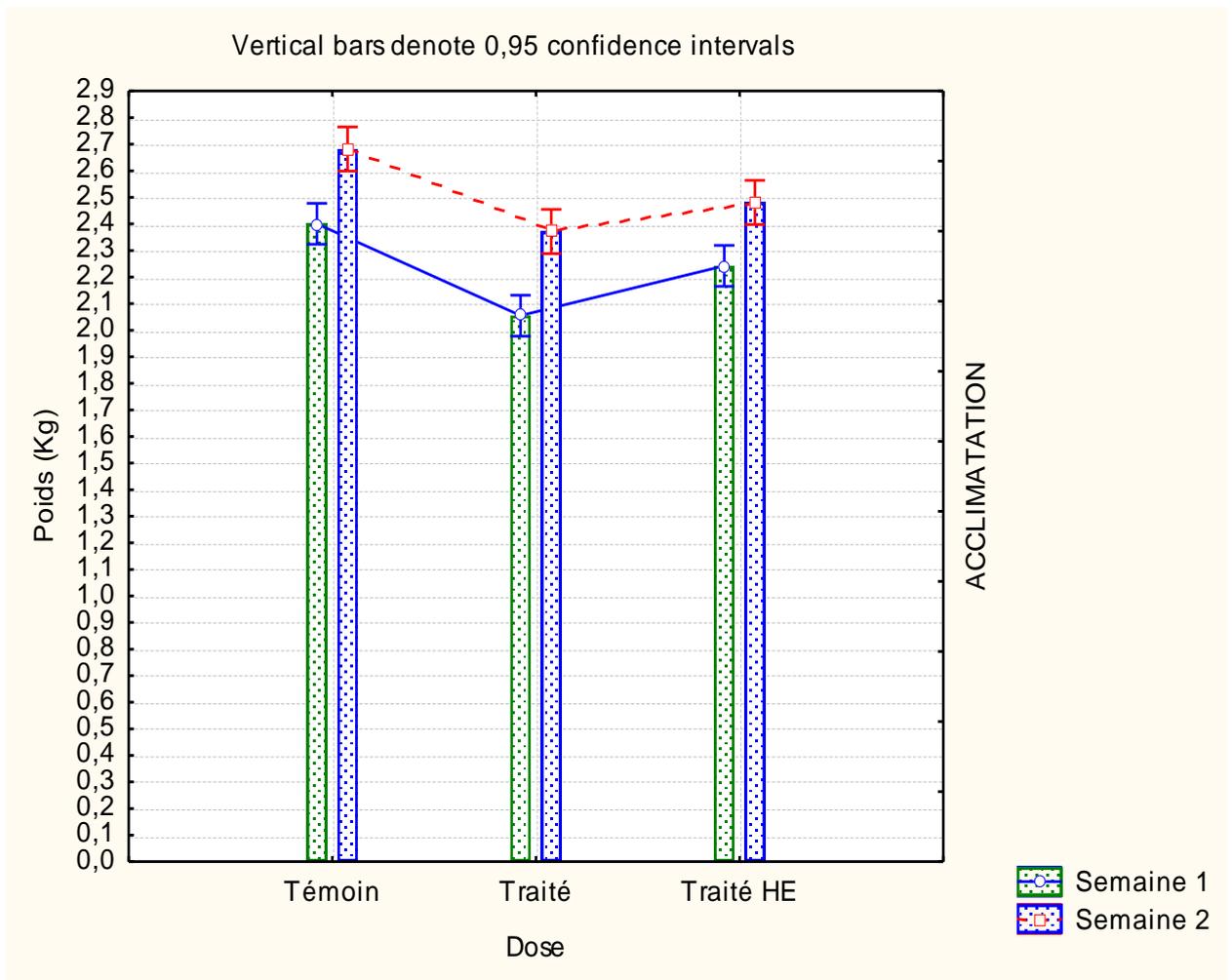


Figure27: Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traités pendant la période d’acclimatation.

1.2.2 Période de traitement

Durant la période d’expérimentation nous avons constaté que (**figure28**) :

- Le poids des lapines du lot témoin reste supérieur à ceux des deux lots traités (LCT/LCT + HE).
- Une faible évolution du poids corporel chez les deux groupes traités a été observée par rapport au groupe témoin ou une augmentation hautement significative du poids à été enregistrée.
- Les lapins du lot LCT + HE présentent un gain de poids légèrement supérieur a celui des lapins traités uniquement par LCT.

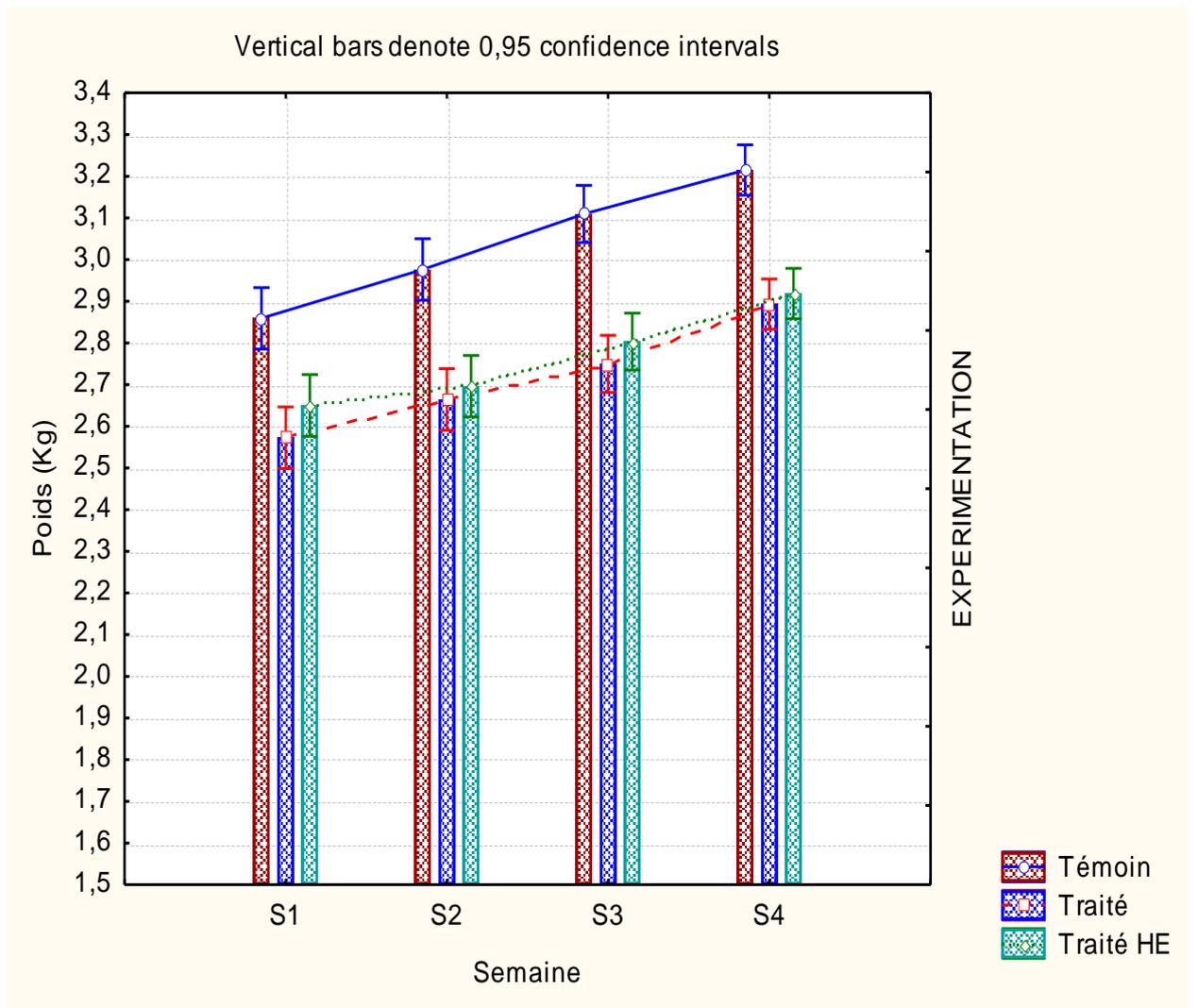


Figure 28 : Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traités pendant la période d'expérimentation.

L'évolution pondérale montre des différences significative entre les lots. Ceci permet de conclure que le traitement par « Lambda cyhalothrine » perturbe le poids des animaux, alors que l'huile essentielle de thym « *Thymus vulgaris* » n'influence pas vraiment la prise de poids.

1.3 Etude histologique du parenchyme duodéal

Pour mettre en évidence les différentes structures et constituants du parenchyme duodéal, nous avons réalisé une coloration histologique topographiques **Hématoxyline Eosine (H&E)**.

1.3.1 Histologie du duodénum des lapins témoins (planche 1)

L'observation des coupes histologique du parenchyme duodéal des lapins témoins (**Planche 1**) au faible (**Gr X 10**) (**A**) et au fort grossissement (**Gr X 40**) (**B**) révèle la présence d'une architecture normal. Aucun changement histopathologique n'a été observé.

L'observation d'une coupe histologique montre la présence de quatre tuniques concentriques. Depuis la lumière intestinale (**LI**) vers l'épithélium :

- **Muqueuse (M)** : constituée d'un épithélium à cellules caliciformes, des villosités (**V**) et des cryptes (**C**) peu profondes.
- **Sous muqueuse (SM)** caractérisée par la présence de glandes de Brunner (**GB**).
- **Muscleuse** constituée d'une couche musculuse circulaire interne (**CMC**) et d'une couche musculuse longitudinale externe (**CML**).
- **Séreuse** constitué d'un tissu conjonctif l'adventice qui recouvre l'ensemble.

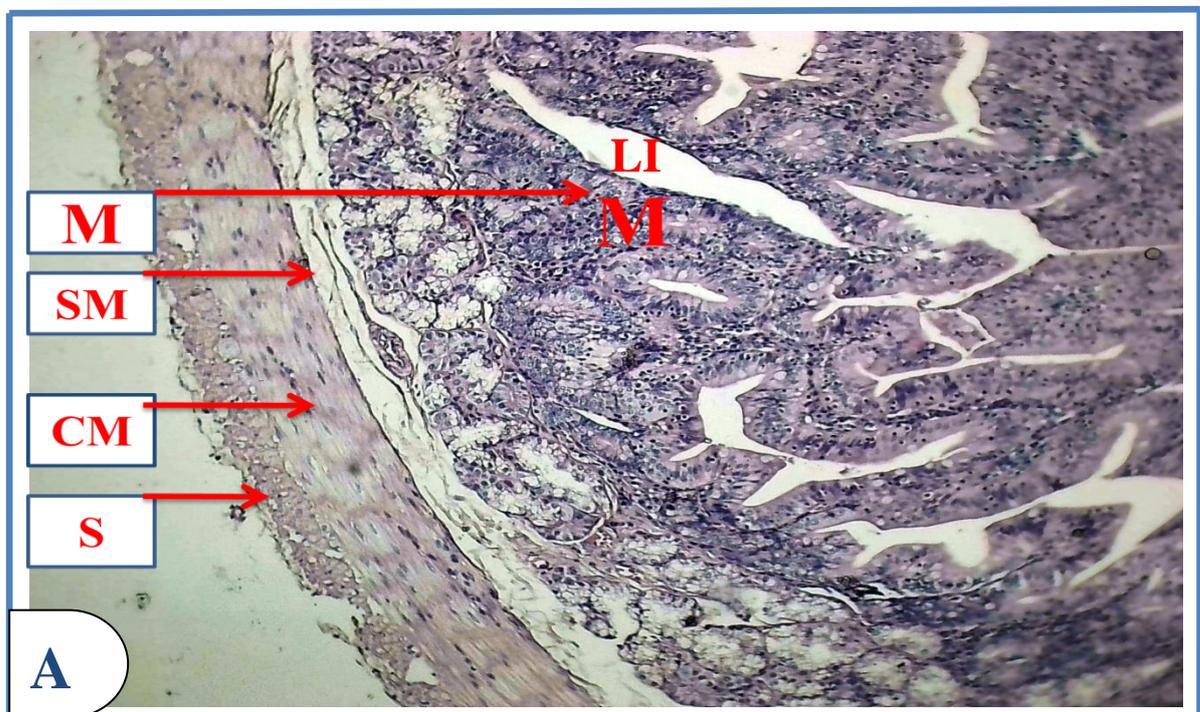


PLANCHE 1: histologie du parenchyme duodéal montrant l'architecture normale de la paroi intestinale chez le lot témoin. Grossissement Gr x 10. Coloration HE.

LI : lumière intestinale, **M** : la muqueuse, **SM** : sous muqueuse, **CM** : couche musculuse, **S** : Séreuse.

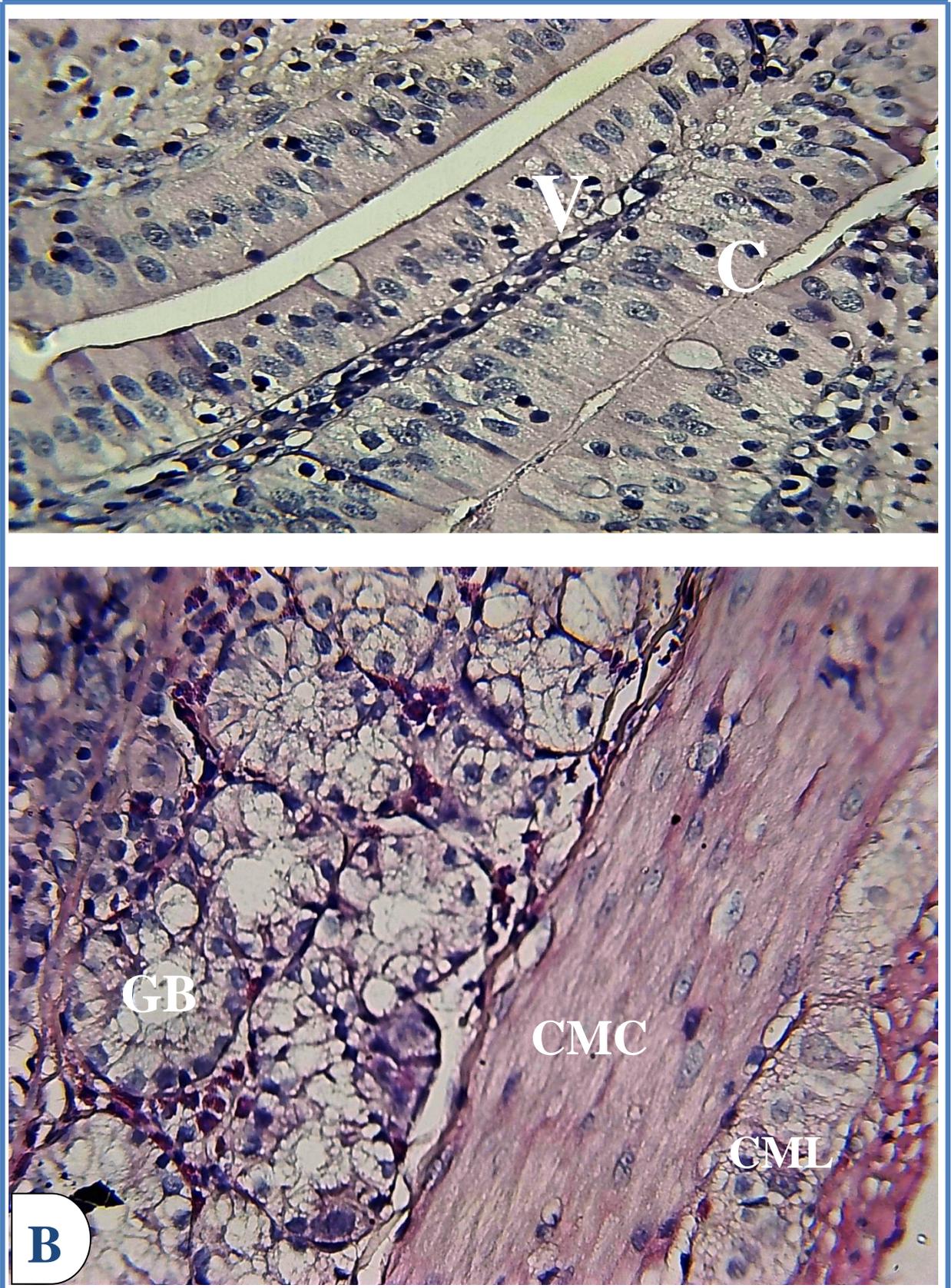


PLANCHE 1: histologie du parenchyme duodéal chez le lot témoin.

Grossissement **Gr x 40**. Coloration **(H&E)**.

GB : glandes de Brunner, **C** : crypte, **CMC** : couche circulaire interne, **CML** : couche longitudinale externe

1.3.2 Histologie du duodénum des lapins traité par « lambda- cyhalothrine » (coloration (H&E))

L'observation des coupes histologiques du parenchyme duodénal des lapins traités par lambda cyhalothrine (LCT) (**Planche 2**) au faible (**Gr X 10**) et au fort grossissement (**GrX40**) nous permet de voir les atteintes histologiques causées par l'exposition des lapins à un traitement subaiguë de LCT pendant 28 jours.

- Avec un faible grossissement (**GrX10**) (**A**) montrant l'architecture désorganisé de la paroi intestinale (**DPI**), la lumière intestinale (**LI**) s'est rétrécie.
- Avec un fort grossissement (**GrX40**) (**B**) nous observons la présence de plusieurs lésions au niveau de la muqueuse (**M**) et de la sous muqueuse intestinale duodénale (**SM**) principalement une hyperplasie des glandes de Brunner (**HGB**) un aplatissement de l'épithélium avec une désorganisation des villosités (**DVI**) et des deux couches musculaire interne et externe de la paroi intestinale ainsi qu'une inflammation (**IF**) au niveau de la sous muqueuse et une hémorragie (**Planche 2**).

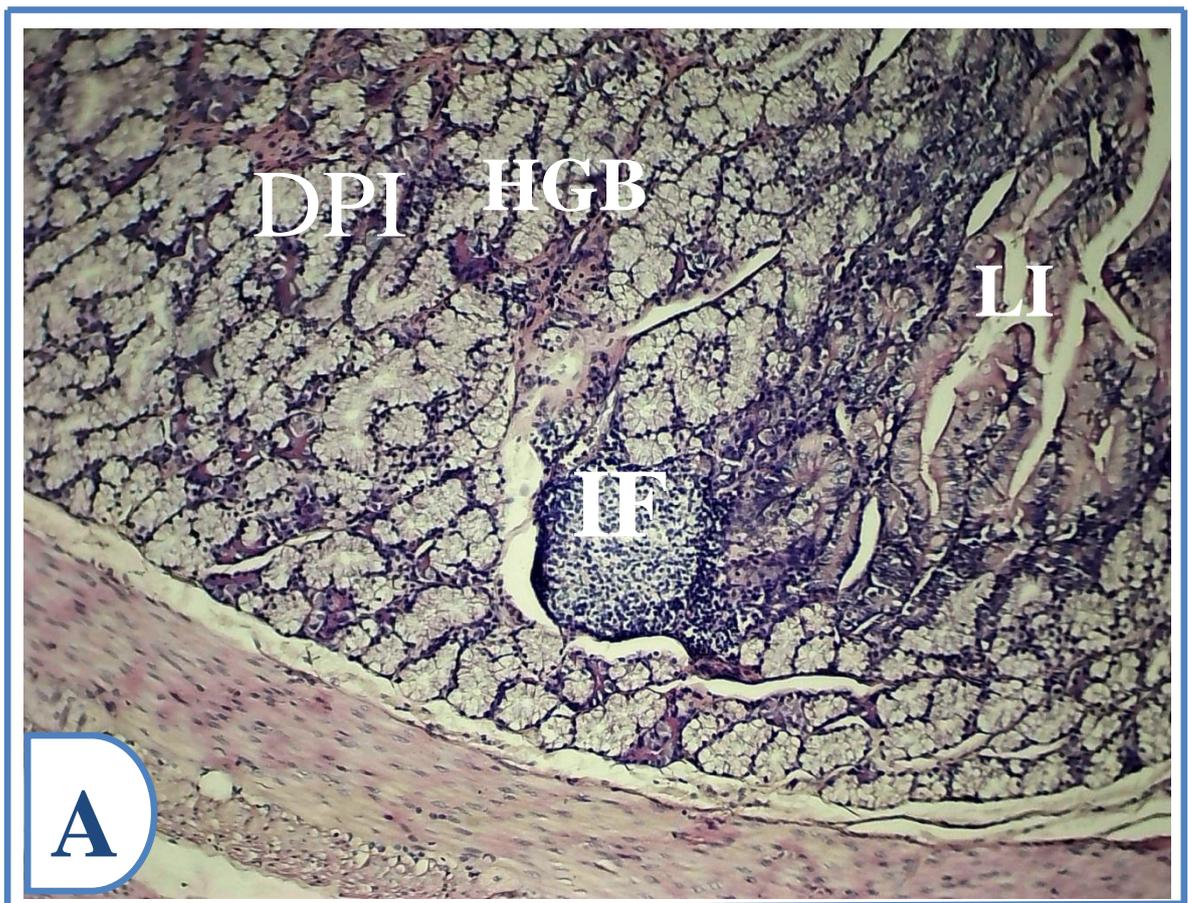


PLANCHE 2 A: histologie du parenchyme duodénal montrant l'architecture désorganisée de la paroi intestinale chez le lot traité. Grossissement **Gr x 10**. Coloration (**H&E**).

LI : Lumière intestinale, **DPI :** désorganisation de la paroi intestinale.

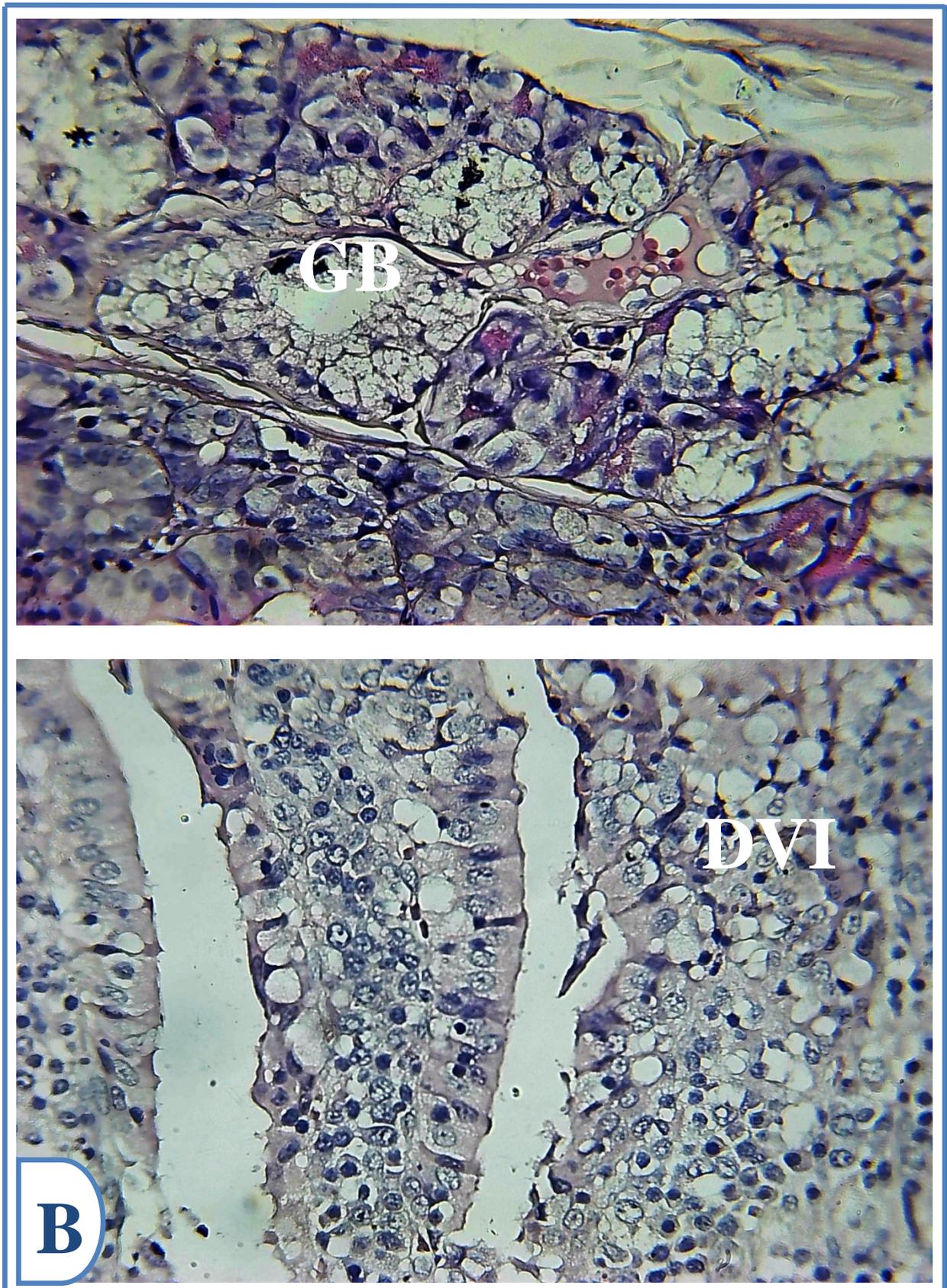


PLANCHE 2 (B) : Histologie du duodénum des lapins traité par « lambda- cyhalothrine »

Grossissement **Gr x 40**. Coloration **(H&E)**.

DVI : désorganisation des villosités intestinales. **IF :** inflammation

1.3.3 Histologie du duodénum des lapins traité par « lambda- cyhalothrine » et supplémentés par l'huile de thym. (Coloration H&E)

L'examen microscopique de la **planche 3** montre que la co-administration de l'huile de thym avec le traitement par la LCT pendant 28 jours à restauré les effets causés par ce dernier.

- **A un faible grossissement (GrX10) (A)** nous observons que la coupe présente un parenchyme duodéal moins altérée, une réorganisation architecturale de la paroi intestinale, des villosités avec un épithélium épais et la lumière intestinale reprend sa taille initiale.
- **Le fort grossissement (GrX40) (B)** nous permet de voir une réorganisation architecturale des villosités intestinales (**RVI**). nous avons constaté que l'épithélium des villosités commence à se régénéré.
 - Nous observons aussi une réorganisation architecturale des glandes de Brunner (**RGB**) (absence d'hyperplasie) et des couches musculouse circulaire (**RCMC**) et longitudinale (**RCML**) de la paroi intestinale.

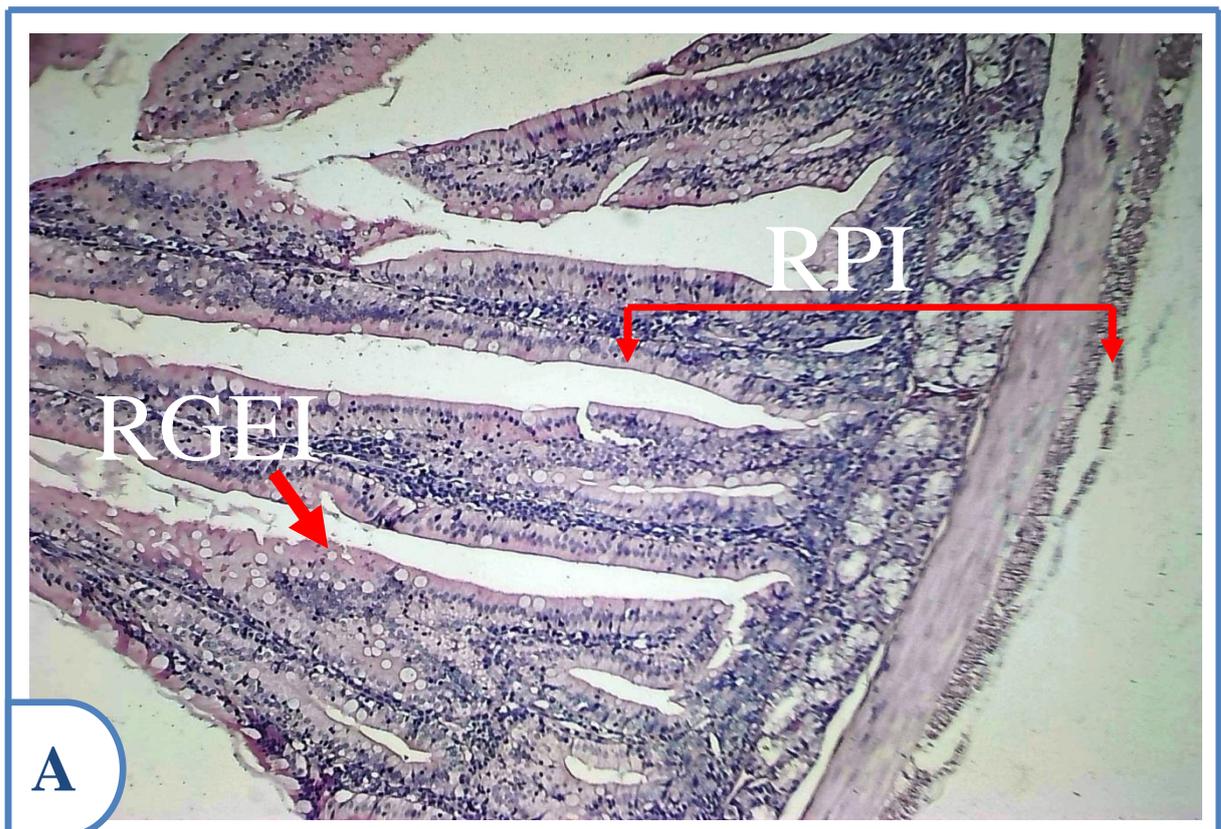


PLANCHE 3 A: Histologie du parenchyme duodéal chez le lot traité supplémenté par l'huile essentiel du thym « *Thymus vulgaris* ». Grossissement **Gx 10**. Coloration (**H&E**). .

RPI : réorganisation de la paroi intestinale, **RGEI** : régénération de l'épithélium intestinale

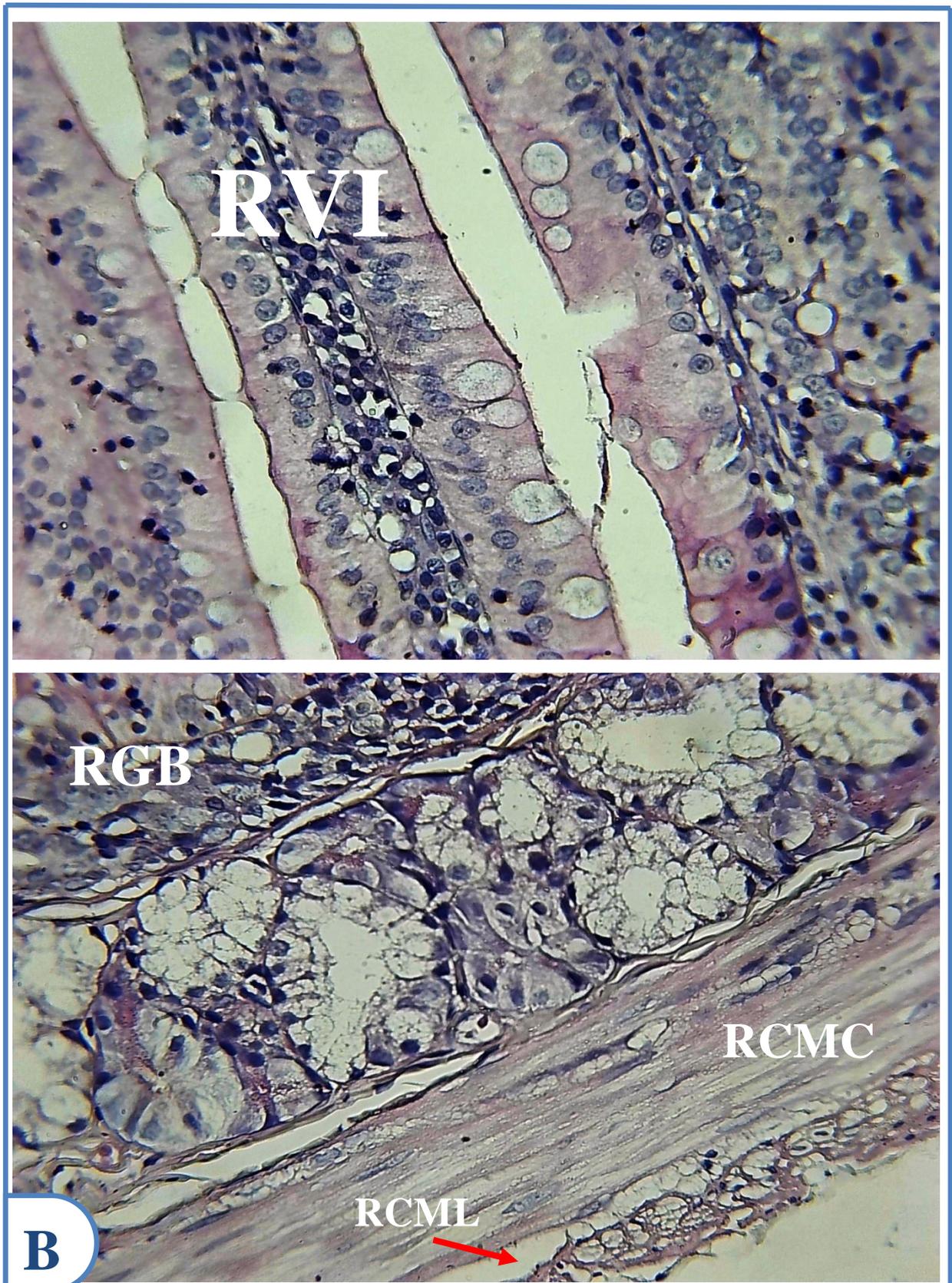


PLANCHE 3 B: Histologie du parenchyme duodéal chez le lot traité supplémenté par l'huile essentiel du thym « *Thymus vulgaris* ». Grossissement **Gx 40**. Coloration (**H&E**).

RVI : réorganisation des villosités intestinales, **RGB** : réorganisation des glandes de Brunner, **RCMC/ RCML** : réorganisation couches musculieuse circulaire et longitudinale.

2 Discussion

Notre présente étude a pour objectif d'évaluer l'effet histopathologique d'une toxicité subaiguë (pendant 28 jours) par un pyréthrinocide de synthèse LCT sur le parenchyme duodénal des lapins, en parallèle à démontrer l'effet amélioratif possible de la co-administration de l'huile essentielle de thym « *Thymus vulgaris* »

Dans ce cadre, le comportement des lapins, l'évolution pondérale, et l'histologie du parenchyme duodénal sont évalués. Les résultats obtenus ont pu mettre en évidence les effets toxiques de LCT et l'effet amélioratif de *thymus vulgaris*.

❖ Le choix de l'animal

Notre travail a été réalisé sur 15 lapins mâles *Oryctolagus cuniculus*. Depuis toujours, les chercheurs semblent s'intéresser aux lagomorphes. En effet, le lapin est un modèle essentiel en recherche scientifique, il convient relativement bien, car il est phylogénétiquement plus proche de l'homme. Sa manipulation est aisée, et sa taille permet d'obtenir facilement des échantillons tissulaires, sanguins et de produire des antisérums (Dewre et Drion, 2006). Nous avons constaté qu'une période d'acclimatation supérieure à 7 jours est nécessaire pour une bonne acclimatation des animaux et qui permet une adaptation aux conditions de l'animalerie.

❖ Effet du traitement sur le comportement des animaux

Les principales manifestations de toxicité observées suivant l'administration par gavage de LCT dans notre expérimentation se résument comme suit : des troubles dans le comportement des lapins traités uniquement par LCT à savoir : une augmentation de l'activité, agitation et chute de poils. Ces observations sont en accord avec ceux rapportées par Soderlund et al., (2002) sur les Effets aigus et chroniques des pyréthrinocides la famille chimique de **lambda cyhalothrine**. Les effets toxiques des pyréthrinocides ont été confirmés par plusieurs travaux ; une étude pathologique du cerveau suite à un traitement par LCT a montré une congestion des vaisseaux sanguins méningés, une agrégation lymphocytaire, des changements dégénératifs des fibres nerveuses et une fragmentation et des changements nécrotiques de certains neurones selon El-Bendary et al., (2010).

D'après l'étude Guedegba et al., (2019), des changements de comportement des poissons sont apparus dès la première minute d'exposition dans tous les traitements contenant des insecticides. Les réponses comportementales à la lambda-cyhalothrine n'apparaissent qu'après 30 minutes d'exposition. Des altérations telles qu'une hyperactivité, une perte d'équilibre, une

augmentation de l'activité en profondeur, une augmentation de l'activité operculaire et une nage irrégulière ont été observées chez les poissons traités par rapport aux témoins.

En revanche, nous avons constaté que le comportement des lapins traités par LCT et co-administrés par l'huile de thym «*Thymus vulgaris* » été un peu plus stable par rapport à celui observé chez les lapins traités uniquement par LCT. Nos résultats sont similaires à ceux de **Khalil et al. (2020)**, qui ont attesté des signes cliniques à savoir la perte d'équilibre, augmentation des mouvements operculaires et une nage irrégulière ont été observés chez les poissons exposés à la LCT, comparativement aux témoins. Dans la présente étude, l'étendue de ces signes a été légèrement diminuée dans le groupe traité par LCT et co-administré par huile de *Thymus vulgaris*.

❖ Effet du traitement sur le poids corporel des animaux

Le suivi régulier des lapins et la variation de leur masse corporelle constituent l'un des paramètres important dans les études toxicologiques. Nos résultats relatifs à l'évolution pondérale suite au traitement des lapins par la LCT, ont fait ressortir à première vue, un retard de la croissance notable chez les deux lots traités par rapport au lot témoin. En comparant les deux lots traités nous constatons un léger gain de poids chez les lapins traités par LCT et HE par rapport à celui observé chez les lapins traités uniquement par LCT.

Des résultats semblables ont été rapportés par **Khalil et al. (2020)** qui ont enregistré de mauvaises performances de croissance chez les poissons exposés à LCT, et l'administration concomitante d'HE et de LCT chez les poissons a considérablement normalisé leur croissance.

La réduction du taux de gain de poids corporel est utilisée comme indicateur de toxicité et de détérioration de l'état de santé générale des lapins traités. Le produit administré agit significativement sur la perturbation du poids. La baisse de prise de poids corporel est positivement corrélée à la baisse de la prise de nourriture chez lapins traités.

Des résultats similaires sont rapportés par **Khaldoun et al. (2015)** où la consommation alimentaire quotidienne moyenne et le gain de poids corporel ont été significativement réduits chez les rats gavés avec des doses moyennes et élevées de lambda cyhalothrine (LCT) pendant 28 jours de traitement.

Plusieurs autres études ont évalué l'effet de lambda cyhalothrine (LCT) sur le poids corporel chez les animaux. Une étude d'**Al-Amoudi (2018)** où les rats qui étaient traités par Lambda-cyhalothrine seul ont montré une diminution significative du poids corporel par rapport aux rats témoins. Une autre étude de **Khaldoun (2014)** sur des rats mâle albinos traités par LCT

montre que la prise de poids a régressé en fonction du temps et de la toxicité de la dose. Ainsi que les travaux reporté par **Fetoui et al., (2009)** et qui ont montrés que lambda cyhalothrine agit sur l'évolution pondérale chez le rat de souche Wistar.

Nos résultats semblent significatifs, puisqu'une baisse significative a été observée chez le groupe traité par LCT. Cette diminution est peut être due à l'effet de LCT sur le tractus gastro-intestinal par perte de l'appétit et / ou une mauvaise absorption des aliments provoquant ainsi une réduction dans la consommation d'aliments et de l'eau chez les lapins traités. Alors que le gain de poids chez le lot co-traité par HE est dû à l'effet du thym. La baisse de prise de poids corporel est positivement corrélée à la baisse de la prise de nourriture chez lapins traités.

Fetoui et al. (2008) a démontré que la perte d'appétit en raison de l'exposition au LCT peut expliquer la réduction du poids corporel. Cependant, **Yousef (2010)** a aussi signalé que les animaux traités par LCT ont montré une baisse de la consommation d'aliment. Alors que **zadeh et al. (2015)** affirment que le thym agit comme un stimulant de l'appétit.

Selon **El-kaiaty et al. (2020)** le poids vif moyen des lapins affecté par l'utilisation d'extrait d'huile de thym et de probiotiques, tous deux comme additifs alimentaires, a montré que le thym avait la valeur la plus élevée pour le poids vif. L'ensemble de nos résultats sur l'histopathologie de la toxicité de LCT sur l'intestin grêle du lapin ont permis de confirmer l'hypothèse précédente.

❖ Effet du traitement sur la structure histologique de l'intestin

Le choix de l'épithélium intestinal est principalement dû à plusieurs raisons. Car l'intestin est un organe extrêmement complexe, comportant les deux tiers de cellules immunitaires, il abrite un système nerveux indépendant, des milliards de bactéries, ce que nous appelons le microbiote intestinale et une vingtaine d'hormones...etc **Giulia Enders, (2007)**

L'intestin grêle des mammifères, site de digestion et d'absorption des nutriments et de l'eau, il est le premier organe à entrer en contact avec des contaminants d'origine alimentaire (**Braunbeck et Appelbaum, 1999**) ; il permet le passage des xénobiotiques nocifs dans l'organisme (**Meradi Et Flici, 2019**). Ces derniers pourraient interagir avec le microbiome du tractus gastro-intestinal humain (**FAO et OMS, 2019**).

Nos résultats de l'examen microscopique des coupes histologiques réalisé au niveau du parenchyme duodéal ont révélé :

***Chez le lot témoin** : une architecture histologique reconnaissable du parenchyme duodéal constituée de 5 tuniques concentriques qui sont à partir de la lumière : une muqueuse intacte,

une sous muqueuse, une couche musculuse constituée d'une couche musculuse circulaire interne et d'une couche musculuse longitudinale externe et une séreuse. Nos résultats sont compatibles avec ceux de **Thibodeau et al. (2002)** et **Marieb, (2008)** qui décrivent l'Histologie de la paroi de l'intestin grêle.

***Chez le lot traité par LCT:** nous avons remarqué une désorganisation tissulaire du parenchyme duodéal. L'administration de lambda cyhalothrine a provoqué plusieurs lésions histologiques au niveau de la muqueuse et de la sous muqueuse duodénale principalement un infiltrat inflammation au niveau de l'axe conjonctif des villosités intestinales; une hyperplasie des glandes du Brunner et un aplatissement de l'épithélium des villosités. Une désorganisation des deux couches musculaire interne et externe intestinale la paroi intestinale.

La toxicité des pyréthrinoides pour les mammifères a reçu beaucoup d'attention ces dernières années. Nos résultats sont identiques à ceux de plusieurs études qui ont été réalisées à savoir :

L'étude de **Velmurugan et al. (2007)** ayant montré l'effet de **lambda-cyhalothrine** sur le tissu intestinal du poisson *Cirrhinus mrigala*. Les poissons ont été exposés expérimentalement à des concentrations sublétales (0,3 ppb et 0,6 ppb) de LCT pendant 10 jours. Dans les tissus intestinaux des poissons exposés à 0,3 ppb ont été observés une infiltration d'éosinophiles dans la *lamina propria*. En outre, une atrophie des cellules épithéliales a été observée après exposition à 0,6 ppb. Selon **El-Bendary et al. (2010)** des éruptions de la muqueuse avec des réaction inflammatoire dans le tractus gastro-intestinal ont été signalées après un traitement par **LCT**.

Une autre étude de **Cengiz et Unlu, (2006)**, sur l'effet histologique de la **deltaméthrine** un composé chimique de la famille des pyréthrinoides sur l'intestin de *Gambusia affinis*. Les poissons ont été exposés à deux concentrations sublétales de deltaméthrine (0,25-0,50 µg / l) pendant des périodes de 10, 20 et 30 jours. Les changements intestinaux les plus courants à toutes les doses de deltaméthrine étaient : des infiltrations de leucocytes mononucléaires et d'éosinophiles vers la *lamina propria*, des nécroses ont été détectées dans les tissus intestinaux.

Nos résultats sont en accord avec **Velmurugan et al. (2007)** qui ont examinés les modifications histopathologiques du **fenvalérate** un autre insecticide pyréthrinoides sur l'intestin de *Cirrhinus mrigala*. Les poissons ont été exposés à deux concentrations sublétales de fenvalérate (1,5 à 3,0 ppb). Les changements intestinaux les plus courants à toutes les concentrations de fenvalérate étaient : une atrophie des cellules épithéliales, une nécrose des cellules épithéliales, une desquamation de l'épithélium muqueux et une infiltration de lymphocytes dans la lamina propria ont été détectées.

Khan et al. (2018) ont réalisé une enquête pour expliquer les effets létaux de la **cyperméthrine (CYP)** ; un pyréthrianoïde actif, largement utilisé contre une vaste gamme de ravageurs en agriculture. Dans cette étude *Labeorohita Hamilton* a été soumis au traitement par trois doses sublétales (0,50, 1,00 et 1,5 ppb) de CYP pendant une période totale de 96 h. Les résultats obtenus indiquent un stress important chez le poisson. L'intestin était caractérisé par des symptômes histopathologiques : nécrose, hémorragie, surproduction de cellules caliciformes dans les villosités, désintégration, fusion et raccourcissement des villosités.

Les insecticides sont les pesticides les plus toxiques car ils peuvent affecter les muscles et les systèmes nerveux des organismes vivants (**Pham et al, 2020**), plusieurs recherches ont été élaborées pour mettre en évidence leurs toxicités :

Cakici et Akat, (2012) ont étudié les effets histopathologiques du **carbaryl** : un insecticide sur le système digestif du lézard. La dégénérescence des cellules épithéliales a été observée pour la première fois à dose moyenne. Une perturbation des villosités et une hémorragie proéminente ont été observées dans le groupe à dose élevée.

Chez les lapins traités par lambda cyhalothrine et supplémenté par l'huile essentielle de thym : l'examen des coupes histologiques révèle une réorganisation architecturale du parenchyme duodénal, une réorganisation architecturale des villosités intestinales, des glandes de Brunner et des couches circulaire et longitudinale de la paroi intestinale.

L'examen microscopique montre que la co-administration de l'huile de thym après traitement par LCT pendant 28 jours a restauré les effets causés par ce dernier. Nos résultats sont compatibles avec ceux rapportés par **Amiri, (2012)** ayant affirmé que le thym est incroyablement utile dans des cas d'infections et d'infestations intestinales variées. En effet, de nombreuses études indiquent qu'il existe une association entre l'altération des systèmes de défense antioxydants et le développement de plus de 200 physiopathologies différentes comme les maladies inflammatoires (**Desmier, 2016**). L'effet antioxydant du thym est démontré par **Sharangi et Guha, (2013)** qui affirme que le thym contient de nombreux flavonoïdes, des antioxydants phénoliques comme la zéaxanthine, la lutéine, la pigénine, la naringénine, la lutéoline et la thymonine de plus le thym est également une bonne source de vitamines. Il est particulièrement riche en vitamine A et en vitamine C. La vitamine A est un antioxydant, vital pour le maintien des muqueuses et de la peau saines (**Dauqan et Abdullah, 2017**). La vitamine C offre une résistance contre les maladies infectieuses et combat les radicaux libres pro-inflammatoires nocifs (**NIH, 2016**).

D'après l'étude de **Khalil et al. (2020)**, le niveau de capacité antioxydante (TAC) totale chez les poissons nourris à 2% par la poudre de *Thymus vulgaris* seul était significativement amélioré par rapport au niveau témoin. En revanche, le niveau de capacité antioxydante le plus bas a été trouvé dans le groupe exposé à la LCT. Lors de l'administration concomitante de la poudre de *Thymus vulgaris* et de LCT, la diminution du taux de TAC a montré une amélioration significative.

L'étude d'**Awad et al. (2019)**, montre que *thymus vulgaris* est riche en flavonoïdes de rutine et de quercétine, qui ont des propriétés immunomodulatrices grâce à l'amélioration des paramètres immunitaires adaptatifs humoraux et non spécifiques. Dans différentes études, dans lesquelles les poulets de chair ont été nourris avec un mélange végétal contenant du thym, une augmentation de la hauteur des villosités et de la profondeur de la crypte a été observée (**Dong et al., 2016 ; Zdunczyk et al., 2013**)

Nos résultats obtenus dans l'expérience actuelle sont en accord avec ceux de **Lange et al. (2010)** qui ont rapporté que les huiles essentielles amélioreraient les paramètres de performance non seulement en contrôlant les agents pathogènes intestinaux, mais aussi en augmentant l'appétence du régime alimentaire, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du poids corporel des lapins.

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

Les produits chimiques sont classés en fonction des propriétés toxiques qui les rendent efficaces pour lutter contre les ravageurs. Ces mêmes propriétés les rendent potentiellement dangereux pour l'homme. Depuis une dizaine d'années, un grand intérêt est attribué aux huiles essentielles principalement utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques.

Le choix de ce sujet fut tout naturel, car il est à l'origine même de notre orientation en filière Sciences Agro-alimentaire. Dans la diversité d'offre que la médecine naturelle propose, nous nous sommes particulièrement intéressées à démontrer les vertus thérapeutiques probables de l'huile de *Thymus vulgaris* suite à une intoxication par un insecticide sur le parenchyme duodéal des lapins mâles.

A la lumière de tous les résultats obtenus, il s'avère que lambda cyhalothrine entraîne des signes de toxicité subaigüe telle que, la diminution de l'activité, agitation et tremblement, chute de poils, un retard de croissance notable ainsi qu'une perte de l'organisation structurale de la paroi duodénale, des lésions au niveau de la muqueuse et de la sous muqueuse intestinale particulièrement un infiltrat inflammatoire au niveau des villosités intestinales; une hyperplasie des glandes de Brunner et un aplatissement de l'épithélium des villosités.

Alors que la co-administration de l'huile de thym permet d'améliorer ces signes surtout sur le plan histologique ou nous avons constaté une réorganisation architecturale du parenchyme duodéal, une réorganisation architecturale des : villosités intestinales, des glandes de Brunner et des couches circulaire et longitudinale de la paroi intestinale.

Après une corrélation entre tous ces données, cette étude nous a permis de mettre en évidence d'une part la toxicité de lambda cyhalothrine et d'autre part l'effet bénéfique de la co-administration de l'huile de thym chez les lapins mâles.

Notre étude reste à développer par des études plus approfondies à fin de mieux comprendre l'effet protecteur de *Thymus vulgaris* après exposition aux pesticides.

Pour cela, il nous incite donc à approfondir notre recherche et nous orienté vers les perspectives suivantes :

- Tester notre produit avec des temps d'exposition plus longs, des concentrations administrées différentes avec un nombre d'animaux plus important incluant les femelles.
- Testé les effets endocriniens, reprotoxicité et neurotoxicité.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- Tester d'autres molécules impliquées dans l'effet protecteur, améliorant régénératif et antioxydant telles que la vitamine E, C et A.
- Etudier la toxicocinétique pour connaître le devenir de ce xénobiotique dans l'organisme.

Références

bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

-A-

- **Abubakar, Y., Tijjani, H., Egbuna, C., Adetunji, C. O., Kala, S., Kryeziu, T. L., et Patrick-Iwuanyanwu, K. C. (2020).** Pesticides, History, and Classification. In *Natural Remedies for Pest, Disease and Weed Control* (pp. 29-42). Academic Press.
- **Akbar, S. (2020).** *Thymus vulgaris* L.(Lamiaceae). In *Handbook of 200 Medicinal Plants* (pp. 1795-1810). Springer, Cham..
- **Alili,S., Hamache , S. (2015).** Etude de la libération contrôlée de pesticides. Mémoire de fin de cycle. Université A.Mira Bejaia, Bejaia .74P.
- **Amiri, H. (2012).** Essential oils composition and antioxidant properties of three thymus species. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- **Anadón, A., Martínez, M., Martínez, M. A., Diaz, M. J., & Martínez-Larranaga, M. R. (2006).** Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. *Toxicology Letters*, 165(1), 47-56.
- **Andreu, P., Perret, C., Romagnolo, B. (2006).** Wnt et cellules souches intestinales: des liaisons dangereuses. *M/S: médecine sciences*, 22(8-9), 693-695.
- **André, J. M., Poirier, J. (2003).** Cours d'Histologie, l'appareil digestif, PCEM2, service.
- **Aouci, R., Boudjit, M. (2017).** Effet des pesticides sur le comportement/mémoire dans un modèle murin. Mémoire de Master, Université de Bejaia, Bejaia. 52P.
- **Aouey, B., Derbali, M., Chtourou, Y., Bouchard, M., Khabir, A., & Fetoui, H. (2017).** Pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin and its metabolites induce liver injury through the activation of oxidative stress and proinflammatory gene expression in rats following acute and subchronic exposure. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(6), 5841-5856

-B-

- **Balbinot, C. (2017).** Fonction et mode d'action du gène homéotique intestinal *Cdx2* dans les cancers de l'intestin. Thèse de doctorat, université de Strasbourg, Strasbourg.
- **Bardeau, F (2009).** Les Huiles Essentielles. Ed. LANORE, France. 305p.
- **Belkou H, Beyoud F.et TalebBahmed Z, (2005).** Approche de la composition biochimique de la menthe verte (*mentha spicata* L) dans la région d'Ouargla, Mémoire, Université Ouargla. 261P.
- **Benayad N. (2008).** Les huiles essentielles extraites des plantes médicinales marocaines : moyen efficace de lutte contre les ravageurs des denrées alimentaires stockées. Rapport d'étude, 61.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Benmadi, Z., abida, H. (2018).** Effet des extraits de *Thymus vulgaris* chez *Escherichia coli* Responsable des infections uro-génitales. Mémoire fin d'étude, Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem. 57P
 - **Benkada. (1990).** Isolation des huiles essentielles de la menthe uaveolens, ehrh (Bous Domrane) de la région de Tlemcen et leur analyse par différents méthodes chromatographique mise en évidence du composé majoritaire «la pulégone», Thèse Magister.Unive.Tlemcen, pp 42,76.
 - **Bouamer A .Bellaghit M.et MollayAmera (2004).** Etude comparative entre l'huile essentielle de la menthe vert et lamenthe poivrée de la région de Ouargla; Mémoire DES .Unive. Ouargla, p 2-5.
 - **Boland, J., Koomen, I., van Lidth de Jeude, J., et Oudejans, J. (2004).** Les pesticides: composition, utilisation et risques. Wageningen: Agrodok.
 - **Bouchard, M., Côté, J., Khemiri, R. (2019).** La lambda-cyhalothrine comme insecticide en milieu agricole. IRSST -Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail,, Québec . Rapports scientifiques.65P.
 - **Bourkhiss, M. B., Hnach, M., Paolini, J., Costa, J., Farah, A., Satrani, B. (2010).** Propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des huiles essentielles des différentes parties de *Tetraclinis articulata* (Vahl) Masters du Maroc.Bulletin de la société royale des sciences de liège.
 - **Bradberry, S.; Cage, S.; Proudfoot, A.; Vale, J. A. (2005).** Poisoning due to Pyrethroids. *Toxicological Reviews*. 24, (2),93-106
 - **Bruneton , J. (1993).** Pharmacognosie. Phytochimie, plantes médicinales. Tec. & Doc. Lavoisier, 2ème édition, Paris.915p.
 - **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie. Phytochimie, plantes médicinales. Tec. & Doc. Lavoisier 3ème édition, Paris.10; 19;21-22.
 - **Bruneton , J. (2008) .** Pharmacognosie – Phytochimie, Plantes médicinales, 2^{ème} éd., Paris, Tec & Doc - Editions médicales internationales, p1188.
 - **Butu, M., Stef, R., Grozea, I., Corneanu, M., & Butnariu, M. (2020).** Biopesticides: Clean and Viable Technology for Healthy Environment. In *Bioremediation and Biotechnology* (pp. 107-151). Springer, Cham.
- C-
- **Cabry, R., Merviel, P., Madkour, A., Lefranc, E., Scheffler, F., Desaillood, R., Bach,V., Benkhalifa, M. (2020).** The impact of endocrine disruptor chemicals on oocyte/embryo and clinical outcomes in IVF. *Endocrine Connections*, 9(6), R134-R142.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Camara, A., (2009).** Lutte contre *Sitophilusoryzae* L.(Coleoptera: Curculionidae) et *Triboliumcastaneum*Herbst(Coleoptera: Tenebrionidae) dans les stocks de riz par la technique d'étuvage traditionnelle pratiquée en BasseGuinée et l'utilisation des huiles essentielles végétales. Thèse de doctorat, Université du Québec, Montréal. 154 P.
- **Çelik, A., Güler, G., Aktaş, C., Yalin, S. (2019).** Genotoxic action of Luna Experience-SC 400 fungicide on rat bone marrow. *Biomarkers*, 1–6.
- **Charles, D. J. (2012)** .Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. Springer Science & Business Media. New York Heidelberg Dordrecht London .p588.
- **Coujard, R., et Poirier, J. (1980).** Précis d'histologie humaine. Presses Université Laval, 752 p, Québec.
- **Cruveilhier, J. (1837).** Anatomie descriptive (Vol. 1). Meline, Cans et Compagnie. 628 p, Bruxelles.

-D-

- **Da Rosa, C. G., de Melo, A. P. Z., Sganzerla, W. G., Machado, M. H., Nunes, M. R., Maciel, M. V. D. O. B., Barreto, P. L. M. (2020).** Application in situ of zein nanocapsules loaded with *Origanum vulgare* Linneus and *Thymus vulgaris* as a preservative in bread. *Food Hydrocolloids*, 99, 105339.
- **Dauqan, E. M., & Abdullah, A. (2017).** Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 5(2), 17-22.
- **Degryse A.C., Delpla I. &Voinier M.A., (2008).** Risques et bénéfices possibles des huiles essentielles. *Atelier santé environnement -IGS- EHESP*,87p.
- **De Jaeger, C., Voronska, E., Fraoucene, N., Cherin, P. (2012).** Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. *Médecine & Longévité*, 4(2), 75-92.
- **Dob, T., Dahmane, D., Benabdelkader, T., Chelghoum, C. (2006).** Studies on the essential oil composition and antimicrobial activity of *Thymus algeriensis* Boiss. et Reut. *International Journal of Aromatherapy*, 16(2), 95-100.
- **Dorosso Sonate J, (2002).** Composition chimique des huiles essentielles extraites de plantes aromatiques de la zone soudanienne du Burkina Faso : valorisation. Université Ouagadougou.
- **Drake, R. L., Duparc, F., Duparc, J., Mitchell, A. H. G., Vogl, A. W., Scott, J. (2015).** Gray'sAnatomie pour les étudiants. Elsevier Masson ,1128 pages, France

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Duarte-Hospital, C., Huc, L., Bortoli, S., & Coumoul, X. (2019).** Les xénobiotiques, quel impact sur les maladies métaboliques?. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 54(5), 286-293.

-E-

- **EL Bakouri H (2006)** Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des substances organiques naturelles. These de doctorat. Université Abdelmalel Essaadi, faculté des sciences et techniques. Tanger. 203 p
- **El Ouali Lalami, A., El-Akhal, f ., Ouedrhiri, W., Ouazzani Chahdi, F., Guemmouh ,R., Greche, H. (2013).** Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles de deux plantes aromatiques du centre nord marocain: *Thymus vulagris* et *Thymus satureioïdis*. *Les technologies de laboratoire*, 8(31).
- **Enders, G. (2015).** *Le Charme discret de l'intestin (édition augmentée): Tout sur un organe mal aimé.* Éditions Actes Sud.

-F-

- **Fabian, D.; Sabol, M.; Domaracké, K.; Bujnéková, D. (2006).** Essential oils - their antimicrobial activity against *Escherichia coli* and effect on intestinal cell viability. *Toxicol.in vitro* 20, 1435-1445.
- **FAO et OMS. (2019).** Résidus de pesticides dans les aliments 2018 - Rapport 2018 - Réunion conjointe FAO / OMS sur les résidus de pesticides. Étude FAO Production végétale et protection des végétaux. 234. Rome. 668 pp.
- **Fetoui, H., Garoui el, M., Zeghal, N. (2009).** Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: ameliorative effect of ascorbic acid. *Exp Toxicol Pathol*, 61(3), 189-196. doi: 10.1016/j.etp.2008.08.002.
- **Forêt, R. (2018).** Dictionnaire des sciences de la vie. De Boeck Supérieur, 1424 p, Paris.
- **Franchomme, P.; Péroël, D. (1990).** L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles. Roger Jallois éditeur. Limoges. 445 p.
- **Fuhrmann, S., Klánová, J., Příbylová, P., Kohoutek, J., Dalvie, M. A., Rössli, M., Degrendele, C. (2020).** Qualitative assessment of 27 current-use pesticides in air at 20 sampling sites across Africa. *Chemosphere*, 127333.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-G-

- **Gagnon, M., E. E. Kheadr, N. Dabour, D. Richard et I. Fliss (2006).** Effect of Bifido bacterium thermacidophilum probiotic feeding on enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 infection in BALB/c mice. *International journal of food microbiology*, vol. 111, no 1, p. 26–33.
- **Garcia, F.P., Ascencio, S.Y., Oyarzun, J.C., Hernandez, A.C., Alavarado, P.V. (2012)** . Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks. *J. Res. Environ. Sci. Toxicol.* 1 (11), 279–293.
- **Ghosh, R., Das, T., Paramanik, A., Maiti Choudhury, S. (2016).** Lambda cyhalothrin elicited dose response toxicity on haematological, hepatic, gonadal and lipid metabolic biomarkers in rat and possible modulatory role of taurine. *Toxicol Forensic Med Open J*, 1(2), 42-51.
- **Gidenne, T., Lebas, F. (2005).** Le comportement alimentaire du lapin. *Proc.: 11èmes Journées de la Recherche cunicole*, 29-30.
- **Gidenne, T. (2015).** Le lapin: De la biologie à l'élevage. Quae.270P. France.
- **Girard, L., Reix, N., Mathelin, C. (2020).** Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 48(2), 187-195.
- **Gottrand, F., Turck, D. (2016).** Gastroentérologie pédiatrique. Doin-John LibbeyEurotext, 390 p, Paris

-H-

- **Hawkins, N. J., Bass, C., Dixon, A., & Neve, P. (2019).** The evolutionary origins of pesticide resistance. *Biological Reviews*, 94(1), 135-155.
- **Hénault-Ethier, L., Soumis, N., Bouchard, M. (2016).** Impacts des insecticides pyréthrinoides sur la santé humaine et environnementale: ce que l'on sait, ce qu'on ignore et les recommandations qui s'y rapportent. *Équiterre*.
- **Homburger, F.; Boger, E. (1968).** The carcinogenicity of essential oils, flavors and spices: A review. *Cancer Res.* 28, 2372-2374.
- **Hosseinzadeh, S., Jafarikukhdan, A., Hosseini, A., & Armand, R. (2015).** The application of medicinal plants in traditional and modern medicine: a review of *Thymus vulgaris*. *International Journal of Clinical Medicine*, 6(09), 635.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Hussain A.I., Anwar F., T.H.S. Sherazi and Przybylski R., (2008).** Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations. *Food Chemistry*. 108:pp.986-995.

-I-

- **Iserin P. (2001)** Encyclopédie des plantes médicinales. 2^{ème} Ed. Larousse. Londres Pp : 143 et 225-226.

-J-

- **Jérôme K (2016-2017).** Anatomie et physiologie du tube digestif.
- **Johnson L. R. (2007).** "Gastrointestinal Physiology, 7th Edition,.". Mosby, 176 p, Amérique.
- **Philadelphia, PA: Mosby. Joly F., Mayeur C., Bruneau A., Noordine M. L., Meylheuc T., Langella P., Messing B., Duée P. H., Cherbuy C. and Thomas M. (2010).** "Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome." *Biochimie* 92(7): 753-761.
- **Johnson, G. B., Losos, J. B., Raven, P. H., & Singer, S. R. (2011).** Biologie-Version luxe. De Boeck Supérieur.

-K-

- **Kadala P.A., (2011).** Action des pyréthrinoïdes sur le canal sodique activé par le potentiel des neurones du système olfactif de l'abeille domestique *Apis mellifera*. Thèse de doctorat en Sciences biologiques, L'Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse.
- **Kara, R., Rahmoni, R. (2017).** Contribution à la recherche de l'effet amélioratif de la vitamine C et la vitamine E chez le lapin traité par lambda cyhalothrine. Etude Biochimique et Histopathologique du Rein. Mémoire fin d'étude. Université Blida 1, Blida. 115P
- **Kaur, R., Mavi, G. K., Raghav, S., Khan, I. (2019).** Pesticides classification and its impact on environment. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci*, 8, 1889-1897.
- **Khaldoun, H ., Daoudic, N. Z., Mouniab, B., Yacinea, O., & Djennasd, N. (2015).** Hematological and histopathological changes in the testes and seminal vesicle of rats following repeated exposure to lambda-cyhalothrin. *Agriculture and Food*, 3, 375-85.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **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*, 4(1), 8-13.
- **Khemiri, R. (2018).** La lambda-cyhalothrine comme pesticide privilégié en milieu agricole: étude la toxicocinétique des biomarqueurs pour le suivi de l'exposition chez des volontaires.mémoire fin d'étude. Université de Montréal.canada.77P.
- **Kierszenbaum, A. L. (2006).** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. De Boeck Supérieur. 619 p.
- **Kozhabergenov, A. T., Muratkyzy, K., et Sh, D. B. (2020).** Pesticides in the food. In АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ КАК ФУНДАМЕНТ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОРЫВА (pp. 3-8).
- **Kumar, V., Vaid, K., Bansal, S. A., Kim, K. H. (2020).** Nanomaterial-based immunosensors for ultrasensitive detection of pesticides/herbicides: Current status and perspectives. *Biosensors and Bioelectronics*, 112382.

-L-

- **Lange, J. M., Martinand, J. L. (2010).** Éducation au développement durable et éducation scientifique: balises pour un curriculum. Enjeux contemporains de l'éducation scientifique et technologique. Ottawa: Presses de l'Université, 165-178.
- **Larsen, W., Brauer, P. R., Schoenwolf, G. C., & Francis-West, P. (2017).** Embryologie humaine. De Boeck Supérieur, 560 p, Paris.
- **Lebas, R., Menard, T., Beau, P. A., Berlemont, A., et Demoulin, F. X. (2009).** Numerical simulation of primary break-up and atomization: DNS and modelling study. *International Journal of Multiphase Flow*, 35(3), 247-260.
- **Leong, W. H., Teh, S. Y., Hossain, M. M., Nadarajaw, T., Zabidi-Hussin, Z., Chin, S. Y., Lim, S. H. E. (2020).** Application, monitoring and adverse effects in pesticide use: The importance of reinforcement of Good Agricultural Practices (GAPs). *Journal of environmental management*, 260, 109987.

-M-

- **Marieb, E. N. (2008).** Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie. Pearson Education France. ERPI, 631 p. France.
- **Martignon, M. (2010).** Conséquences d'un contrôle de l'ingestion sur la physiopathologie digestive et le comportement alimentaire du lapin en croissance .Thèse de doctorat, université de Toulouse, Toulouse. 195P .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Meradi, A., Flici, L. (2019).** Expression de quelques Marqueurs de Prolifération Cellulaire (p53, Bcl-2), au Niveau de l'intestin de lapin traité par un Insecticide Avermectine et Co- supplémenté par le vitamines C et E Etude immunohistochimique et Bioinformatique. Mémoire fin d'étude. Université Blida-1, Blida. 96P.
- **Mesnager, R., Benbrook, C., & Antoniou, M. N. (2019).** Insight into the confusion over surfactant co-formulants in glyphosate-based herbicides. *Food and Chemical Toxicology*, 128, 137-145.
- **Morales, R. (2002).** The history, botany and taxonomy of the genus *Thymus*. In : *Thyme : the genus Thymus*. Ed. Taylor & Francis, London. pp. 1-43.
- **Murray B. I (2000).** Plant essential oils for pest and disease management, *Crop Protection*, vol. 19, pp.603-608.

-N-

- **Naganuma, M.; Hirose, S.; Nakayama, Y.; Nakajima, K.; Someya, T. (1985)** .A study of the phototoxicity of lemon oil. *Arch. Dermatol. Res.* 278, 31-36.
- **National Institutes of Health. (2016).** Vitamin B6. U.S. Department of Health & Human Services. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>.
- **Nickavar, B., Mojab, F. and Dolat-Abadi, R. (2005)** Analysis of the Essential Oils of two *Thymus* Species from Iran. *Food Chemistry*, 90, 609-611.
- **Nih, L. R., Carmichael, S. T., Segura, T. (2016).** Hydrogels for brain repair after stroke: an emerging treatment option. *Current opinion in biotechnology*, 40, 155-163
- **Noah, T. K., Donahue, B., Shroyer, N. F. (2011).** Intestinal development and differentiation. *Experimental cell research*, 317(19), 2702-2710.
- **Nouiri, F. , Touahri, H. (2016).** Contribution à l'étude de l'activité fongicide des huiles essentielles des lamiacées (*Thymus* du fraisier, *Mentha spicata*) sur *Botrytis cinerea* agent de la pourriture grise. Mémoire fin d'étude. université djilali bounaama khemis miliana. Ain Defla.81P.

-O-

- **Oularbia, H. K., Daoudic, N. Z., Mouniab, B., Yacinea, O., Djennas, N. (2015).** Hematological and histopathological changes in the testes and seminal vesicle of rats following repeated exposure to lambda-cyhalothrin. *Agriculture and Food*, 3, 375-85.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-P-

- **Padrini, F., Lucheroni, M.T (1996).** Le grand livre des huiles essentielles : Guide pratique pour retrouver vitalité, bien-être et beauté avec les essences et l'aromomassage énergétique avec plus de 100 photographies. Ed. De Vecchi, 15 p.
- **Payrastre, L. (2019).** Impact des mélanges de pesticides. Innovations Agronomiques, INRA, 73, p 51-59.
- **Pham, T. H., Bui, H. M., Bui, T. X. (2020).** Advanced oxidation processes for the removal of pesticides. In Current Developments in Biotechnology and Bioengineering (pp. 309-330). Elsevier.
- **Poitras, P. (2016).** L'appareil digestif: Des sciences fondamentales à la clinique. 2e édition revue et augmentée. Les Presses de l'Université de Montréal.
- **Prasanth Reddy, V., Ravi Vital, K., Varsha, P. V., & Satyam, S. (2014).** Review on Thymus vulgaris traditional uses and pharmacological properties. Med Aromat Plants, 3(164), 2167-0412.

-R-

- **Remya, V. R., George, J. S., & Thomas, S. (2020).** Manufacturing of Slow-and Controlled-Release Pesticides. In Controlled Release of Pesticides for Sustainable Agriculture (pp. 127-139). Springer, Cham.
- **Réseau National des Chambres d'Agriculture du Niger. (2013).** Fiche conseil pour la matière active : Lambda cyhalothrine (insecticide) Famille : pyréthriinoïdes.5P.

-S-

- **Salehi, B., Mishra, A.P., Shukla, I., Sharifi-Rad, M., Contreras, M., del, M., SeguraCarretero, A., Fathi, H., Nasrabadi, N.N., Kobarfard, F., Sharifi-Rad, J., (2018).** Thymol, thyme, and other plant sources: health and potential uses. Phytotherapy Research, 32(9), 1688-1706.
- **Sharangi, A. B., & Guha, S. (2013).** Wonders of leafy spices: Medicinal properties ensuring Human Health. Science International, 1(9), 312-317.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Sherwood, B., Ding, L., Chabay, R., Beichner, R. (2006).** Evaluating an electricity and magnetism assessment tool: Brief electricity and magnetism assessment. *Physical review special Topics-Physics education research*, 2(1), 010105.
- **Shmeit, Y. H., Fernandez, E., Novy, P., Kloucek, P., Orosz, M., & Kokoska, L. (2020).** Autopolyploidy effect on morphological variation and essential oil content in *Thymus vulgaris* L. *Scientia Horticulturae*, 263, 109095.
- **Smith, C.K. Moore, C.A. Alahi, E.N. Smart, Â,T. Hotchkiss, S.A. (2000).** Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde and cinnamic alcohol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 168 p:189-99.
- **Snipes, R. L. et H. Snipes (1997).** Quantitative investigation of the intestines in eight species of domestic mammals. *International Journal of Mammalian Biology* 62(6): 359-371.
- **Soderlund, D.M.; Clark, J. M.; Sheets, L. P.; Mullin, L. S.; Piccirillo, V.J.; Sargent, D.; Stevens, J.T.; Weiner, M.L. (2002).** Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 2002, 171,(1),3-59.

-T-

- **Taylor, L. (2000).** Plant based drugs and medicines. Rain tree Nutrition Inc, 1-5.
- **Thibodeau G. A. and Patton K. T. (2002).** "Anatomy and physiology." St. Louis, MO: Mosby: 1354-1372.
- **Thiebault, C. M., & Sprumont, P. (2005).** Le sport après 50 ans. De Boeck Supérieur, 432 p, Canada.
- **Thiele, C. (2010).** Anatomie et physiopathologie humaines de poche. De Boeck Supérieur. 907 p, Belgique.
- **Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017).** *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines.* De Boeck supérieur, 678, Canada.
- **Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018).** *Anatomie et physiologie.* De Boeck supérieur 824 pages, Canada

-V-

- **Vagi, M. C., & Petsas, A. S. (2020).** Recent advances on the removal of priority organochlorine and organophosphorus biorecalcitrant pesticides defined by Directive 2013/39/EU from environmental matrices by using advanced oxidation processes: An overview (2007–2018). *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(1), 102940.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Vincent, M. K. K. (2020).** Utilisation des produits phytosanitaires dans les cultures maraichères et risques pour l'environnement et la santé à Azaguié (Côte d'Ivoire).

-Y-

- **Yakhlef, G., (2010).** Etude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *Thymus vulgaris* L. ET *Laurus nobilis* L. Mémoire fin d'étude. Université EL HADJ LAKHDAR –BATNA–Batna, 78 P.
- **Yilmaz, F., Bereli, N., Derazshamshir, A., Çimen, D., Akgönüllü, S., Saylan, Y., ... & Denizli, A. (2020).** Molecularly Imprinted Sensors for Detecting Controlled Release of Pesticides. In *Controlled Release of Pesticides for Sustainable Agriculture* (pp. 207-235).

-Z-

- **Zadeh, G., Aldape, K., Mansouri, S., Reifenberger, G., & von Deimling, A. (2015).** Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta neuropathologica*, 129(6), 829-848.
- **Zhang, Q., Zhu, D., Ding, J., Zheng, F., Zhou, S., Lu, T., et Qian, H. (2019).** The fungicide azoxystrobin perturbs the gut microbiota community and enriches antibiotic resistance genes in *Enchytraeus crypticus*. *Environment international*, 131, 104965.
- **Zhiri A., Baudoux D. (2005)** Huiles essentielles chémotypées et leurs synergies, Aromathérapie scientifique. Luxembourg, Inspir Développement.
- **Ziane chaouche ,H., Seffah ,M.(2019).** Etude ethnobotanique de *Thymus fontanesii* Boiss et Reut. Mémoire fin d'étude. Université Djilali Bounaama khemis miliana. Ain Defla. 55P.

ANNEXES

ANNEXES 1



Figure 29 : L'ETELVE Baba Ali.



Figure 30 : Bâtiment canicule de la station expérimentale de la faculté des sciences de la nature et la vie de l'université de Blida 1

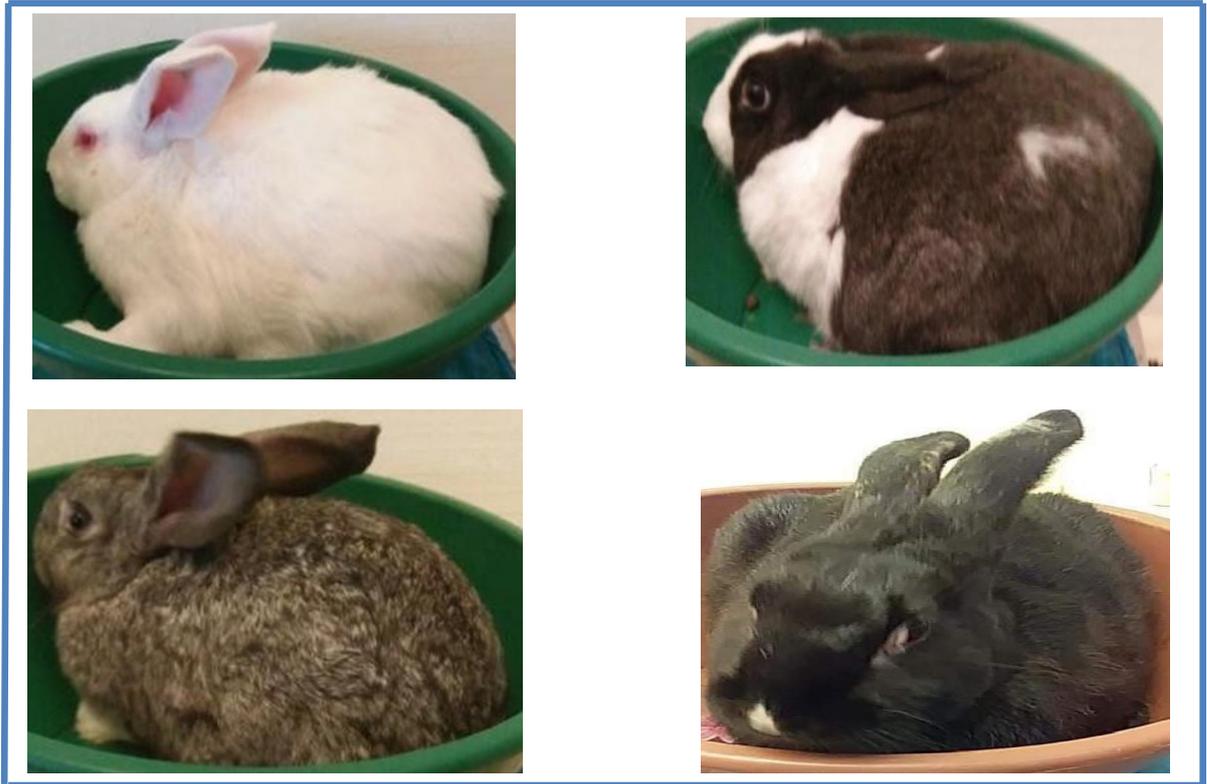


Figure 40: Différents phénotype des lapins de notre étude (photo originale).



Figure 41: L'aliment pour lapins (photo originale)

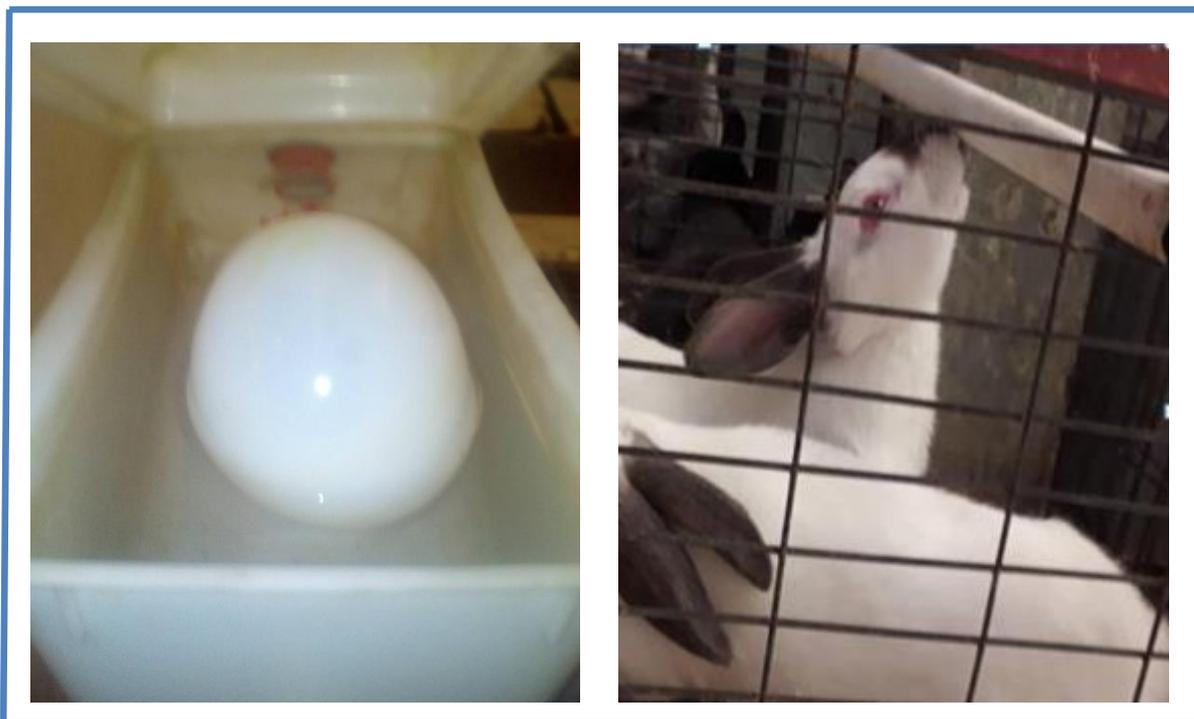


Figure 42 : Abreuvoir sou forme de pipette (photo originale)

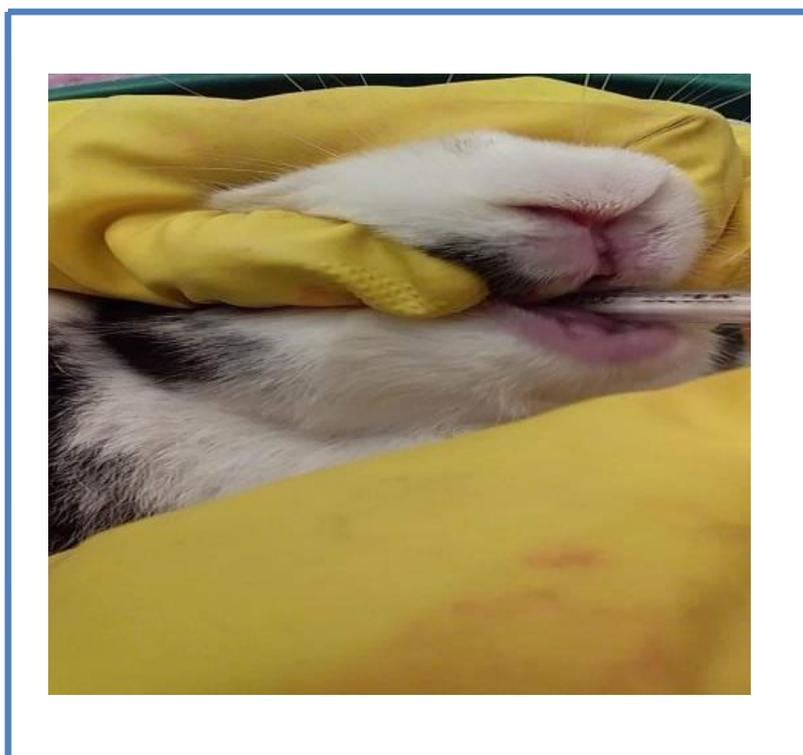


Figure 43 : Gavage des lapins (photo originale)

ANNEXES 3



Figure 44 : Matériel de sacrifice (photos originales).



Figure 45: Sacrifices des lapins (photos originale).



Figure 46 : Dissection du lapin et récupération de l'intestin (photo originale).



Figure 47: Lavage et trempage de l'intestin dans du formol (photo originale).



Figure 48 : Le formol (photo originale).



Figure 49 : Matériel de la macroscopie (Photos originales).



Figure 50 : L'automate utilisé (photo originale).

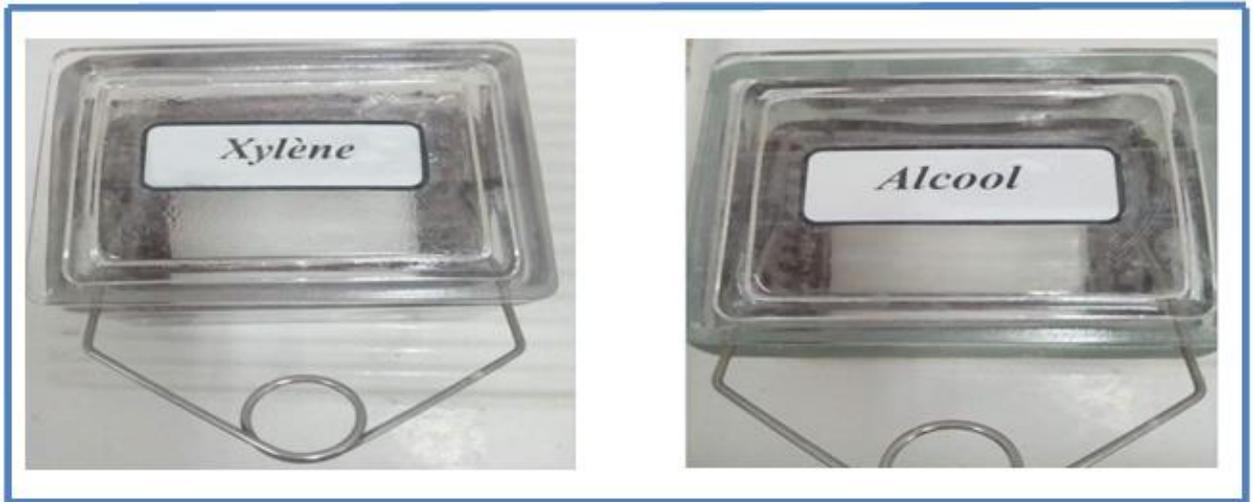


Figure 51 : Les produits utilisés dans le déparaffinage et l'hydratation (**photo originale**).

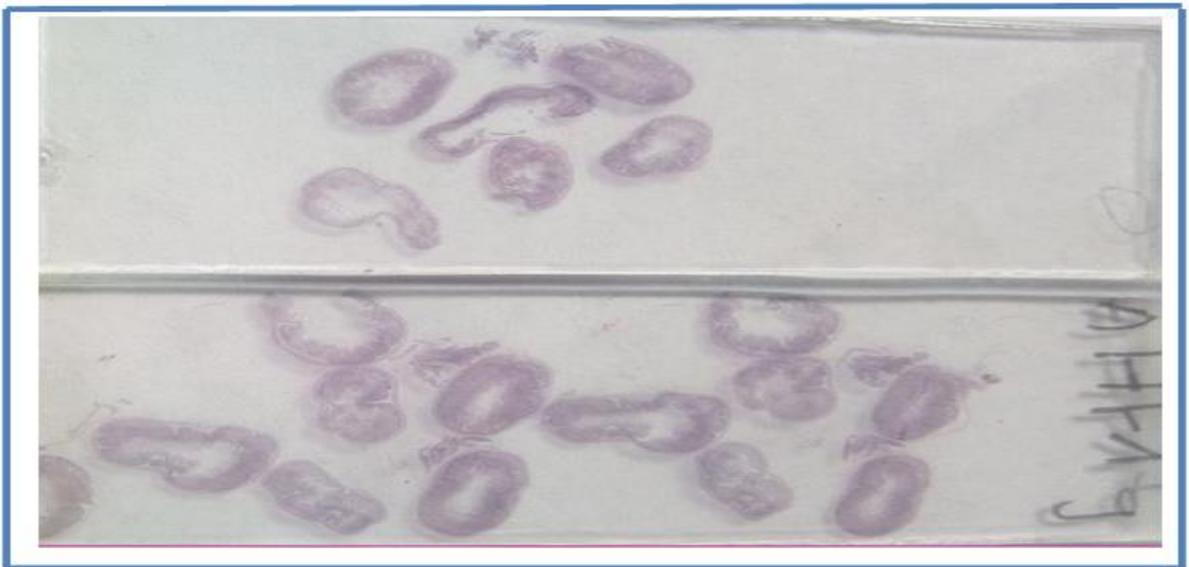


Figure 52 : Le montage des lames après coloration HE (**photo originale**).

ANNEXES
