

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de Blida 1

Faculté des Science de la Nature et de Vie

Département de Biologie et Physiologie cellulaire



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Option : **GÉNIE BIOLOGIQUE**

Thème

**Contribution à la recherche de l'effet amélioratif
des vitamines C et E combinées chez les lapins
mâles traités par lambda cyhalothrine : Etude
biochimiques et histopathologique du foie**

Réalisé par :

M^{elle} ABID Ouafia

&

M^{elle} KOOB Choukra

Date de soutenance : Septembre 2017

Devant le jury :

Mme Edaikra A.	MAA	Université Blida 1	Présidente
Mme Benchaabane S.	MAA	Université Blida 1	Examinatrice
Mme Khaldoun H.	MCB	Université Blida 1	Promotrice
Mr Talaziza Dj.	Ingénieur	ITELV	Co-promoteur

Année universitaire : 2016 / 2017.

Remerciements

Nous remercions tout d'abord le **bon Dieu** le tout puissant, qui nous a donné la force, la volonté, et la santé d'entamer et de terminer ce Modeste Travail.

En second lieu, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice **M^{me} Khaldoun H.** et la remercier d'avoir accepté de nous encadrer et pour ses précieux conseils, ses encouragements, son aide et sa disponibilité durant toute la période du travail. Que Dieu la protège.

Nous remercions également notre co-promoteur **Mr Talaziza Dj.** pour son aide et ses encouragements.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions

Nos remerciements les plus sincères à **M^{me} Eddaikra A.** qui nous a fait l'honneur de Présider le jury de ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements et notre très grande considération à **M^{me} Benchabene S.** d'avoir acceptée d'examiner ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à tous les membres du laboratoire CRD –SAIDAL-Alger, Nous pensons spécialement à **M^{me} Zelate** et les médecins vétérinaires **M^{me} Yahouni** et **M^r Salli** et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de la partie expérimentale.

Nous remercions **M^{me} Djennas** médecin au laboratoire d'anatomopathologie de CHU Parnet d'Hussein Dey, pour tous le temps qu'elle a consacré pour la lecture de nos lames, nous la remercions tout particulièrement pour sa gentillesse.

Nos remerciements vont également à **M^{me} Kenza** responsable du laboratoire d'histologie CHU Parnet d'Hussein Dey, pour son aide, sa patience et ses encouragements.

En fin, à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude et nos remerciements.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

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

A mes chères sœurs

A mes chers frères

A ma chère nièce et mes chers neveux

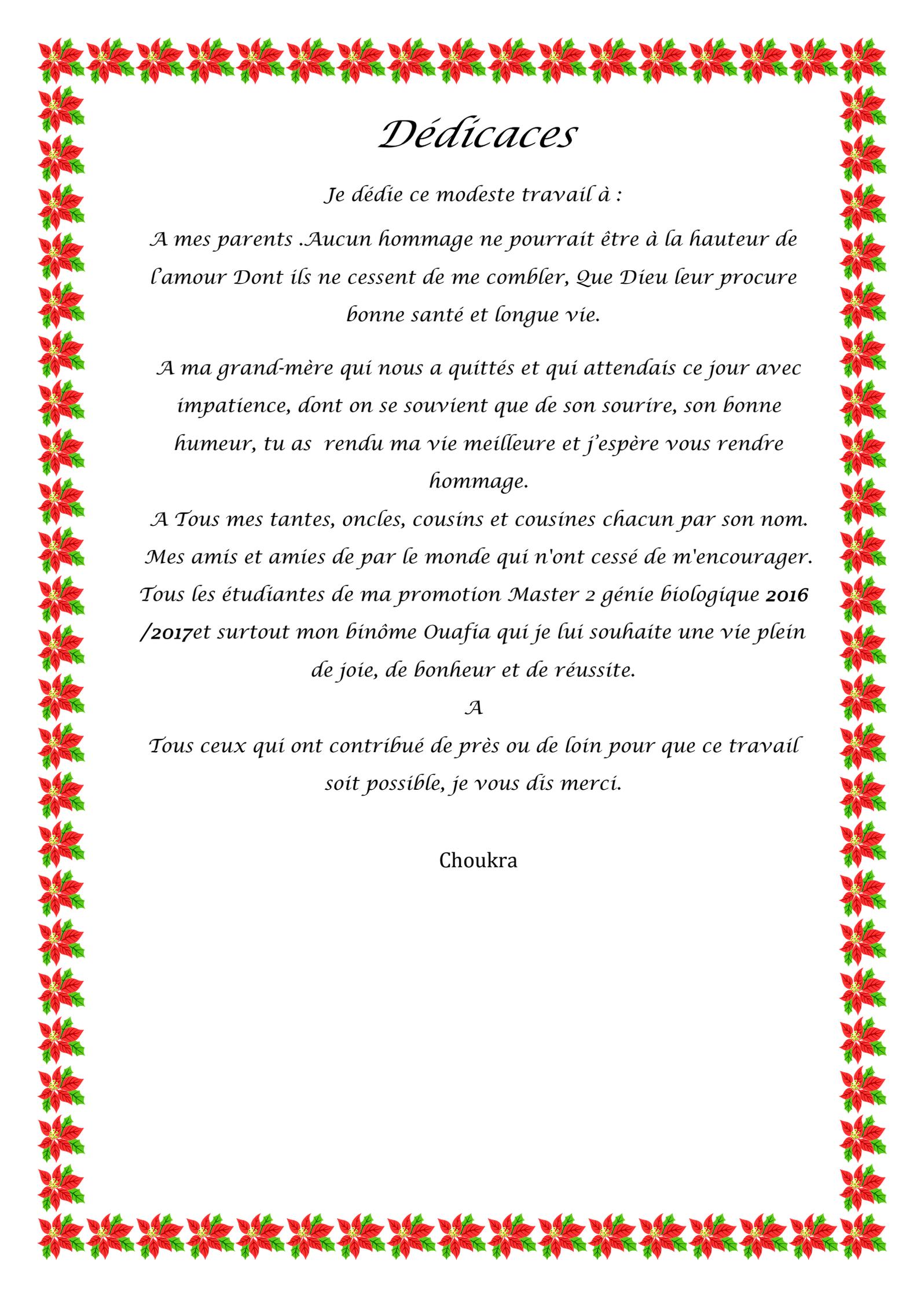
A toutes les étudiantes de la promotion génie biologie 2016/2017

A mon cher binôme Choukra

A mes amis (e)

A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais qui existent au fond de mon cœur

Ouafia



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes parents .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler, Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A ma grand-mère qui nous a quittés et qui attendais ce jour avec impatience, dont on se souvient que de son sourire, son bonne humeur, tu as rendu ma vie meilleure et j'espère vous rendre hommage.

A Tous mes tantes, oncles, cousins et cousines chacun par son nom. Mes amis et amies de par le monde qui n'ont cessé de m'encourager. Tous les étudiantes de ma promotion Master 2 génie biologique 2016 /2017et surtout mon binôme Ouafia qui je lui souhaite une vie plein de joie, de bonheur et de réussite.

A

Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

Choukra

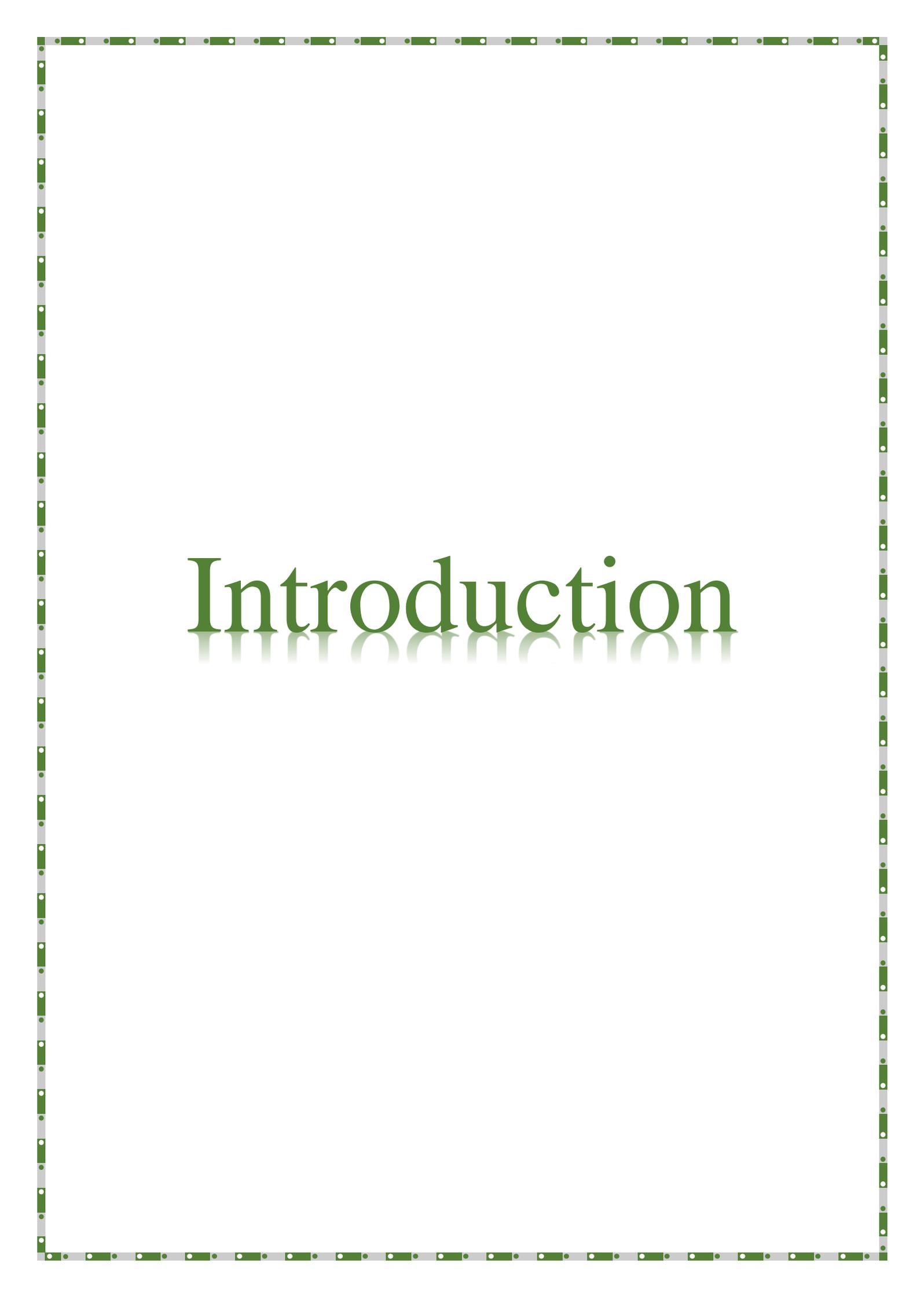
SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	3
1. Vitamines, Vitamine C, Vitamine E	3
1.1. Définition	3
1.2. Additif alimentaire	4
1.3. Définition des antioxydants	4
2. Vitamine C ou Acide Ascorbique	5
2.1. Structure biochimique	5
2.2. Propriété physico-chimique	6
2.3. Besoins	6
2.4. Source	6
2.5. Pharmacocinétique	7
2.6. Rôles de la vitamine C	8
2.7. Carence en vitamine C	9
2.8. Toxicité de la vitamine C	9
3. Vitamine E	9
3.1. Structure chimique	10
3.2. Propriétés physicochimiques	10
3.3. Source	11
3.4. Besoins Physiologiques	11
3.5. Pharmacocinétique	11
3.6. Rôles de la vitamine E	12
3.7. Toxicité	13
3.8. Carence	13
4. Synergie entre vitamine E et la vitamine C	13
5. Pesticide, Insecticide, Lambda cyhalothrine	14
5.1. Classification des pesticides	14
5.2. Insecticides	15
5.3. Pyréthrinoïdes de synthèse	15
5.3.1. Structure chimique	15
5.3.2 Classification	16
5.3.3. Mode d'action des insecticides	16

5.4. Lambda cyhalothrine	17
5.4.1. Description chimique	17
5.4.2. Propriétés physico-chimiques	18
5.4.3. Mode d'action	18
6. Foie	19
6.1. Anatomie	19
6.2. Histologie	20
6.3. Types cellulaires	21
6.4. Vascularisation	22
6.5. Fonctions physiologiques	22
6.6. Evaluation d'une hépato-toxicité	24
 CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	 26
II.1. Matériel	26
II.1.1. Matériel biologique	26
II.1.2. Matériel non biologique	27
II.1.3. Condition d'élevage durant l'expérimentation	27
II.2. Méthodes	28
II.2.1. Etude toxicologique	28
II.2.1.1. Répartition des lots	28
II.2.1.2. Marquage des animaux	28
II.2.1.3. Pesée des lapins	29
II.2.1.4. Préparation des doses du produit administré	29
II.2.1.5. Traitement des animaux	29
II.2.1.6. Prélèvement sanguin	30
II.2.2. Dosage biochimique	30
II.2.2.1. Dosage du glucose	31
II.2.2.2. Dosage de l'alanine Amino-Transférase (ALAT/TGP)	33
II.2.2.3. Dosage d'Aspartate Amino-Transférase (ASAT/TGO)	34
II.2.2.4. Dosage de Gamma-GlutamylTransérase (GGT)	35
II.2.2.5. Dosage de Phosphatase Alcaline (PAL)	36
II.2.3. Sacrifice et prélèvement du foie	37
II.2.4. Etude histologique	37

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	42
III.1 Résultats	42
III.1.1 Effet du traitement sur l'évolution pondérale	42
III.1.2. Effet du traitement sur la prise de l'alimentation	44
III.1.3. Effet du traitement sur la consommation d'eau	46
III.1.2 Effet du traitement sur les paramètres biochimiques	48
III.1.2. 1 Glycémie	48
III.1.2.2 Activité enzymatique de l' Aspartate Amino- Transférase (ASAT)	49
III.1.2. 3 Activité enzymatique de l' Alanine Amino-Transferase (ALAT)	50
III.1.2. 4 Activité enzymatique de la γ -Glutamyl Transferase (γ -GT)	51
III.1.2.5. Activité enzymatique de la Phosphatase Alcaline	52
III.1.3. Effet du traitement sur l'histologie du foie	53
III.2. Discussion	64
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	65

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**ANNEXE**



Introduction

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de l'acide ascorbique	5
Figure 2 : Ionisation de L-ascorbique en anion ascorbate.....	5
Figure 3 : Couple acide ascorbique / acide déhydroascorbique	6
Figure 4 : Mécanismes de transport de la vitamine C entre les cellules intestinales, les cellules rénales et le plasma.....	7
Figure 5 : Structure chimique de la vitamine E	10
Figure 6 : Régénération de l' α -tocophérol par l'acide ascorbique.....	14
Figure 7 : Structure de pyréthrinoides	16
Figure 8 : Zone cible des insecticides dans le système nerveux des insectes	18
Figure 9 : Structure chimique de la lambda-cyhalothrine	19
Figure 10 : Structure du foie de lapin montrant les différents lobes.....	20
Figure 11 : Représentation de la segmentation hépatique.....	21
Figure 12 : Organisation structurale et anatomique du foie.....	22
Figure 13 : (A) lambda cyhalothrine « KARATE® » (B) vitamine C (C) et la vitamine E pure.....	27
Figure 14 : (A) Marquage individuelle des lapins, (B) étiquette sur les cages.....	28
Figure 15 : Pesée des lapins	29
Figure 16 : Préparation des doses et Gavage du produit	30
Figure 17 : Prélèvement sanguin	31
Figure 18 : (A) Sacrifice et dissection du lapin, (B) foie prélevé	37
Figure 19 : Evolution pondérale pendant la période d'acclimatation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT et LCT+CE)	42

LISTE DES FIGURES

Figure 20 : Evolution pondérale pendant la période d'expérimentation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT et traité LCT+CE)	43
Figure 21 : Variation de la prise d'aliment en (g) pendant la période d'acclimatation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT et traité LCT+CE)	44
Figure 22 : Variation de la prise d'aliment en (g) pendant la période d'expérimentation chez les lapins mâles (témoin, traité CE, traité LCT et traité LCT+CE)	45
Figure 23 : Variation de la prise d'eau en (ml) pendant la période d'acclimatation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT, traité LCT+CE)	46
Figure 24 : Variation de la prise d'eau en (ml) pendant la période d'expérimentation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT, traité LCT+CE)	47
Figure 25 : Variations de la glycémie chez les lots : témoin, traité par CE, traité par LCT et traité par LCT+ vit C + vit E.....	48
Figure 26 : Variations du taux sérique en ASAT chez les lapins témoin, traité par CE, traités par LCT et traité par LCT+ vit C + vit E pendant 21 jours.....	49
Figure 27 : Effet du traitement par LCT et LCT + vit C+ vit E en comparaison avec le témoin sur les taux sériques d'ALAT des lapins pendant 21 jours	50
Figure 28 : Effet du traitement par LCT et LCT+ vit C+ vit E en comparaison avec les témoins sur le taux sérique du γ -GT des lapins à 21jours.....	51
Figure 29 : Effet du traitement par LCT et LCT+vit C +vit E en comparaison avec les témoins sur le taux sérique de la phosphatase alcaline des lapins à 21jours.....	52

LISTE DES PLANCHES

Planche 1 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoins (coloration HE)	55
Planche 2: Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoins (coloration trichrome de masson)	56
Planche 3 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par vit C et vit E (coloration HE)	57
Planche 4 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par vit C et vit E (Coloration Trichrome de masson)	58
Planche 5 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT (coloration HE)	59
Planche 6 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT (coloration Trichrome de masson)	60
Planche 7 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT (Coloration Trichrome de masson)	61
Planche 8 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par lambda cyhalothrine et co- administré par les vitamines C et E (coloration HE)	62
Planche 9 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT et co- administré par les vitamines C et E (LCT + CE) (coloration Trichrome de masson)	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des principales substances à activité vitaminique.....	3
Tableau II : Classement des six catégories d'additifs selon leurs intérêts et leurs fonctions....	4
Tableau III : Classification des pyréthrinoïde en type I et type II.....	17
Tableau IV : Fonction principales du foie	23
Tableau I : valeurs moyennes des pesées journalière (g) des lapins témoins et traités.....	Annexe 4
Tableau II : valeurs moyennes de la prise alimentaire journalière (g) des lapins témoins et traités	Annexe 4
Tableau III : valeurs moyennes de la consommation d'eau journalière (ml) des lapins témoins et traités	Annexe 4
Tableau IV : valeurs moyennes des pesées journalière (g) des lapins témoins et traités	Annexe 5
Tableau V : valeurs moyennes de la prise alimentaire journalière (g) des lapins témoins et traités	Annexe 5
Tableau VI : valeurs moyennes de la consommation d'eau journalière (ml) des lapins témoins et traités	Annexe 5
Tableau VII : valeurs moyennes du taux de la glycémie des lapins témoins et traités	Annexe 6
Tableau VIII : valeurs moyennes du taux d'ASAT des lapins témoins et traités	Annexe 6
Tableau IX : valeurs moyennes du taux d'ALAT des lapins témoins et traités	Annexe 6
Tableau X : valeurs moyennes du taux de GGT des lapins témoins et traités.....	Annexe 6
Tableau XI : valeurs moyennes du taux de PAL des lapins témoins et traités.....	Annexe 6

Liste des abréviations

AA: Acide ascorbique.

ALAT : Alanine Amino-Transférase.

GOT : Glutamyl- Oxaloacétate Transférase

ASAT: Aspartate Amino-Transférase.

GPT : Glutamyl- Pyruvate Transférase

PAL : Phosphatase alcaline.

γ -GT: Gamma glutamyl transpeptidase.

HE : Hématoxyline- éosine.

LCT: lambda cyhalothrine.

Vit C: Vitamine C.

Vit E: Vitamine E.

CV : congestion vasculaire.

VC : veine centro- lobulaire.

EP : espace porte.

IF : infiltrat inflammatoire.

ITELV : institut technique d'élevage des animaux.

ONAB : Office National des Aliments de Bétail.

Résumé

La présente étude a pour but d'évaluer l'effet hépato-protecteur possible de la supplémentation des vitamines C et E suite à une toxicité par un pyréthrianoïde de type II « lambda cyhalothrine » chez le lapin male de souche locale. Pour cela vingt lapins males ont été répartis en quatre lots : témoin, traité par les vitamines (CE), traité par lambda cyhalothrine (LCT) et traité par LCT et co-administré par les vitamines CE (LCT+CE) pendant 21 jours. Les effets ont été observés sur l'évolution pondérale, la prise d'aliment et de boisson, également sur la variation des paramètres biochimiques de la fonction hépatique et l'histologie du foie.

Nos résultats montrent une baisse du poids corporel et une perturbation de la consommation de l'aliment et de la boisson chez le lot LCT en comparaison aux lots témoin et co-administrés par les vitamines CE. Lambda cyhalothrine a aussi provoqué une hyperglycémie et une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ALAT et γ GT et une diminution du taux d'ASAT et PAL. Cependant, la co-administration des vitamines C et E a permis de rétablir les concentrations sériques d'ASAT et de la glycémie. L'examen histologique du foie révèle une désorganisation structurale du parenchyme hépatique avec une congestion vasculaire, une cholestase et une péliose chez le lot traité par LCT uniquement comparativement au témoin et co-administrer par les vitamines CE. Ces derniers montrent une réorganisation du parenchyme hépatique. En conclusion, la présente étude montre que l'exposition à lambda cyhalothrine a des effets hépatotoxiques et la supplémentation de la vitamine C et E combinée améliore certains paramètres biochimiques et réduit les altérations histologiques sans conférer une protection complète du foie.

Les mots clés : Lambda cyhalothrine, Vitamines C et E, Foie, Lapins, Bilan hépatique, Histopathologie

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير الوقائي المحتمل للفيتامينات C و E على كبد أرانب ذكور من سلالة محلية, بعد التسمم بمبيد حشري من نوع بيريترويد اصطناعي II (لامداسيها لوثرين). و من اجل هذا عشرون أرنباً قسموا إلى أربعة مجموعات مختلفة : شاهدة , معالجة بالفيتامينات C و E , معالجة بلامداسيها لوثرين فقط و معالجة بلامداسيها لوثرين و الفيتامينات C و E لمدة 21 يوماً من العلاج. لوحظ هذا التأثير على تغيرات الوزن , استهلاك الماء , الغذاء و تغير في بعض الخصائص البيوكيميائية و أنسجة الكبد. نتائجنا أظهرت انخفاض في وزن الجسم و اضطراب في استهلاك الماء و الغذاء لدى الأرانب المعالجة بلامداسيها لوثرين مقارنة بالأرانب الشاهدة و أيضا التي أضيفت لها الفيتامينات C و E. لامداسيها لوثرين سبب أيضا ارتفاع في نسبة الغلوكوز في الدم و بعض الإنزيمات الكبدية ALAT و γ GT بينما لوحظ انخفاض في نسبة الإنزيمات ASAT و PAL, بينما إضافة الفيتامينات C و E إلى العلاج مكن من تعديل نسبة الغلوكوز في الدم و نسبة الإنزيم ASAT. أظهرت نتائج التشريح المرضى للنسيج الكبدى اضطراب في الهيكله النسيجية : التهاب و احتقان في الأوعية الدموية , انخفاض في إفراز الحويصلة الصفراوية... الخ لدى مجموعة الأرانب التي عولجت بلامداسيها لوثرين فقط مقارنة مع المجموعة الشاهدة والمجموعة التي أضيفت لها الفيتامينات C و E. هذه الأخيرة أظهرت تحسن في الهيكله النسيجية للكبد. عموما ما يمكن استنتاجه من هذه الدراسة بان لامداسيها لوثرين له تأثير سام علا المؤشرات السالفة الذكر وإن إضافة الفيتامينات C و E مع بعض أدى إلى تعديل هذه المؤشرات و تخفيض الأضرار على مستوى الأنسجة طريق الحماية من التأثيرات السامة و لكن لم توفر الحماية الكاملة.

الكلمات المفتاحية: لامداسيها لوثرين , الفيتامينات C و E , أرانب , الكبد , اختبارات وظائف الكبد , التشريح المرضى

Abstract

The aim of this study is to evaluate the potential protective effect of vitamins C and E on the liver of local male rabbits, after poisoning with an insecticide of synthetic pyr  thrino   II (lambda cyhalothrin). For this purpose, twenty rabbits were divided into four different groups: control, treated with vitamins C and E, treated with lambda cyhalothrin only, and treated with lambda cyhalothrin and vitamins C and E for 21 days of treatment. The effects were observed on the rabbits: body weight, water and food consumption, and changes in some characteristics Biochemical and liver tissue. Our results showed a decrease in body weight and an imbalance in water and food consumption in treated rabbits with lambda cyhalothrin compared to control rabbits and also added vitamins C and E. lambda cyhalothrin also caused elevated blood glucose and some enzymes: ALAT and GGT while a decrease in the proportion of ASAT and PAL enzymes was observed, while the addition of vitamins C and E to treatment enabled the modification of serum glucose and ASAT. Histological examination of the liver revealed a structural disorganization of the hepatic parenchyma with vascular congestion, cholestasis and peliosis in the LCT-treated group only compared to the control and co-administered with E and C vitamins. The latter show a reorganization of the hepatic parenchyma. Overall, it can be concluded from this study that lambda cyhalothrin has a toxic effect on the above mentioned indicators. The supplementation of vitamins C and E combined improves certain biochemical parameters and reduces histological alteration without conferring complete protection of liver.

Keywords: Lambda cyhalothrin, Vitamins C and E, Rabbits, Liver biochemical parameters, Histopathology.

Introduction

Introduction

De nombreuses études toxicologiques ont pour but de déterminer la toxicité des molécules testées appelées xénobiotiques. Ces molécules peuvent être un médicament, un polluant, ou toute autre substance chimique, tel que les pesticides qui sont devenus omniprésents dans notre société moderne (NAUDOT, 2013). Actuellement, leur application se généralise de plus en plus, ils sont utilisés principalement en agriculture pour la protection des cultures et leur emploi est massif, ce qui génère des pollutions généralisées des écosystèmes. L'homme peut également être exposé aux pesticides soit directement lors de l'utilisation, soit indirectement, par la présence de résidus dans les différents milieux (air, eau et sol) et dans l'alimentation (CHIALI, 2014 ; NAUDOT, 2013).

Au cours de ces dernières années de nombreuses familles d'insecticides sont apparues qui sont classées par groupe selon leurs modes d'action et la cible visée (carbamates, organochlorés, triazines, pyréthrianoïde.... etc.) (LOUAT, 2013).

Lambda cyhalothrine est un insecticide de la famille des pyréthrianoïdes de synthèse de type II (YOUCEF, 2010), très utilisé pour contrôler une large gamme d'insectes nuisibles dans une variété de culture ainsi que dans le coton, la plantation et la production des légumes (VELMURUGAN *et al.*, 2007). L'exposition à cette matière active favorise la production des radicaux libres toxiques et expose l'organisme à un stress oxydatif évident (CHIALI, 2014). L'organisme humain, fréquemment exposé à ces composés exogènes potentiellement toxiques, pour se protéger, le foie est l'organe clé de détoxification (métabolisation, élimination) lui permet de bio-transformer activement de nombreux médicaments, polluants chimiques et autres xénobiotiques (ROUAS, 2010 ; SABIUA *et al.*, 2015).

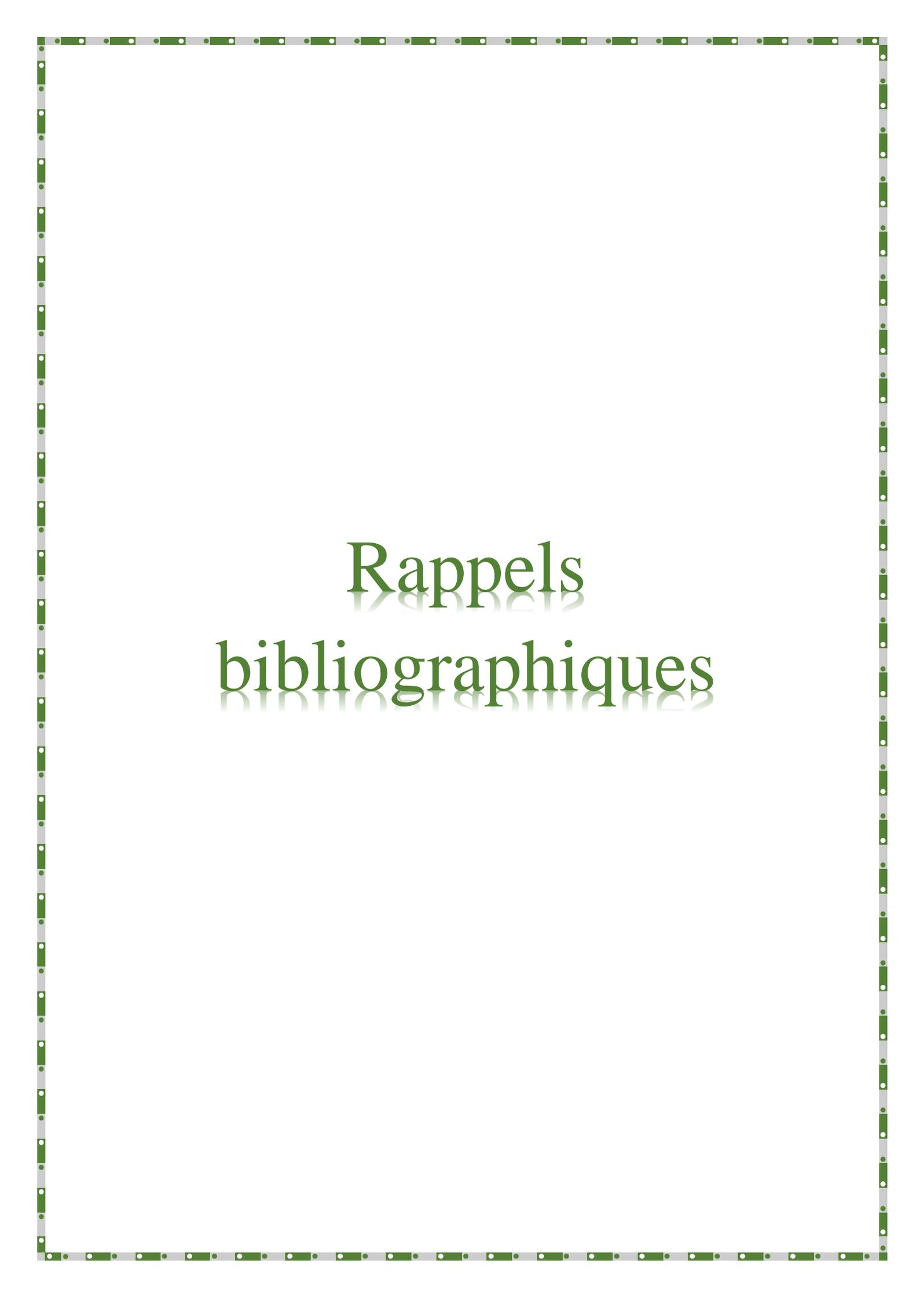
Il est important d'augmenter le pouvoir des antioxydants vitaminiques qui peuvent empêcher la formation non contrôlée des radicaux libres ou leurs réactions aux sites biologiques et également leurs destructions pour prévenir l'oxydation des antioxydants endogènes principalement par le balayage et la réduction de ces molécules (DJEFFAL, 2014). Les vitamines E (α -tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être des plus importants et puissants antioxydants dans la lutte contre le stress oxydant (LAYACHI, 2013).

Ce travail a pour but d'évaluer l'effet protecteur possible de ces deux vitamines C et E sur les altérations et les dommages hépatique causé par un insecticide de la famille des pyrethrinoides de synthèse « le KARATE® » dont la matière active est la « lambdacyhalothrine » chez le lapin mâle issu du croisement de deux souches de lapins souche (INRA TOULOUS 26-66) et des lapins femelles de race local.

Introduction

Ce document est divisé en trois chapitres essentiels :

- Le premier chapitre présente une synthèse bibliographique qui commence par des généralités sur la vitamine C et la vitamine E puis la synergie entre eux, se poursuit par des généralités sur les pesticides de la famille des pyréthrinoides « karate® », et se termine par des généralités sur l'organe de détoxification le foie.
- Le deuxième chapitre ou partie expérimentale comporte une description du matériel utilisé et le protocole suivi durant l'expérience.
- Enfin, un dernier chapitre résume les résultats obtenus avec leur discussion, et à la fin une conclusion et des perspectives sont données.



Rappels bibliographiques

1. VITAMINES, VITAMINE C, VITAMINE E

1.1. Définition

Les vitamines sont des substances organiques sans valeur énergétique propre, nécessaires à l'organisme et que l'animal (ou l'homme) ne peut pas synthétiser. Elles sont donc fournies à l'animal soit par sa flore digestive pour quelques-unes, soit plus généralement par l'alimentation (GUILLAND *et al.*, 2007).

Dans l'organisme du lapin (et des autres animaux), elles interviennent à très faible dose, en particulier comme coenzymes ou précurseurs de coenzymes dans la régulation des processus métaboliques. Par contre les vitamines ne sont jamais incorporées comme élément constitutif de l'organisme, et n'ont le plus généralement aucune parenté chimique entre elles.

On considère communément 13 substances ou groupes de substances comme des vitamines. Les principales molécules ayant une activité vitaminique sont listées dans le Tableau I (LEBAS, 2000).

Tableau I : Liste des principales substances à activité vitaminique

Nom de la vitamine	Nom chimiques
Vitamine A	Rétinol- rétinal-rétinyl ester-acide rétinoïque-(béta-carotène=provitamine A
Vitamine D	Ergocalciférol (D2)- Cholécalfiérol (D3)
<u>VITAMINE E</u>	Alpha-tocophérol - bêta-Térolcophérol – gamma-Tocophérol – etc
Vitamine K	Phylloquinone(K1) - Méaquinone (K2) - Ménadione (K3)
Vitamine B 1	Thiamine
Vitamine B2	Riboflavine
Vitamine B3 ou PP	Acide nicotinique-Nicotinamide –Niacine
Vitamine B5	Acide Pantothénique
Vitamine B6	Pyridoxine-pyridoxal-pyridoxamine
Vitamine B8 ou H	Biotne
Vitamine B9	Acide Folique-acide ptéroylglutamique –famille des acides ptéroiques
Vitamine B12	Cyanocobalamine-Aquocobalamine –Hydroxocobalamine
<u>VITAMINE C</u>	Acide ascorbique- Acide déhydroascorbique

(LEBAS, 2000)

1.2. Additif alimentaire

Les additifs alimentaires constituent un large groupe de substances de structures chimiques et de rôles fonctionnels très diversifiées, ils sont ajoutés délibérément aux aliments pour assurer leur qualité.

L'expression additive alimentaire s'entend de toute substance qui n'est normalement pas consommée en tant que denrée alimentaire en soi et n'est normalement pas utilisée comme ingrédient caractéristique d'une denrée alimentaire, qu'elle ait ou non une valeur nutritive et dont l'addition intentionnelle à la denrée alimentaire, dans un but technologique ou organoleptique, à une quelconque étape de la fabrication, de la transformation, de la préparation et du traitement, du conditionnement, de l'emballage, du transport ou du stockage de la denrée, entraîne ou peut entraîner son incorporation ou celle de ses dérivés dans la denrée (SOUBRA, 2008). Le tableau II regroupe les additifs alimentaires selon leur intérêt (TEHRANYET et GAIANI, 2008).

Tableau II : Classement des six catégories d'additifs selon leurs intérêts et leurs fonctions

Intérêt	Fonction	Additifs	Produit les contenant
organoleptique	Consommation	colorants	Sodas, bonbons,.....
		Edulcorants	Sodas, gâteaux.....
		Exhausteurs de gout	Soupes déshydratées, chips....
Sanitaire	Conservation	Conservateurs	Charcuteries, produits préparés
		ANTIOXYDANTS	Aliments cuits, céréales, assaisonnement pour salade...
technologique	Fabrication	Emulsifiants	Margarine, glaces, saucisses....

(TEHRANYET et GAIANI, 2008)

1.3. Définition des antioxydants

Un additif alimentaire antioxydant est défini comme une substance qui est, ajoutée à faible dose à un produit naturellement oxydable à l'air, est capable de ralentir ou d'inhiber le phénomène d'oxydation. Cette définition peut être élargie et le terme "antioxydant" englobe ainsi toutes les substances qui protègent les systèmes biologiques contre les effets délétères potentiels des processus ou réactions qui engendrent une oxydation excessive (ZERARGUI, 2015).

2. Vitamine C ou Acide Ascorbique

2.1. Structure biochimique

L'acide ascorbique dont la structure est apparentée à celle des sucres a six atomes de carbone, à un poids moléculaire 176,13 Kda et une formule brute $C_6H_8O_6$. L'AA (ou 2-oxo-L-thréo-hexono-4-lactone-2.3-énediol) comporte une fonction lactone, deux carbone asymétrique (les carbones 4 et 5), deux fonction alcool et une fonction éne-diol (HO-C=C-OH) sur les carbones 2 et 3 (**Figure 1**).

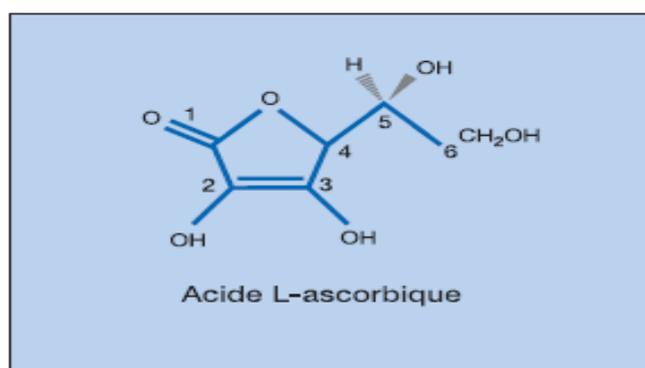


Figure 1 : Structure de l'acide ascorbique (GUILLAND *et al.*, 2007).

C'est ce groupement qui est responsable du caractère acide de l'acide ascorbique ($pka=4,17$), ainsi que de ses propriétés réductrices à la base de son activité biologique, l'ionisation de l'acide ascorbique donne un énolate conjugué avec le C=O lactonique, siège d'une forte mésomérie (**Figure 2**) et au PH physiologique l'anion ascorbate est la forme prédominante (GUILLAND *et al.*, 2007).

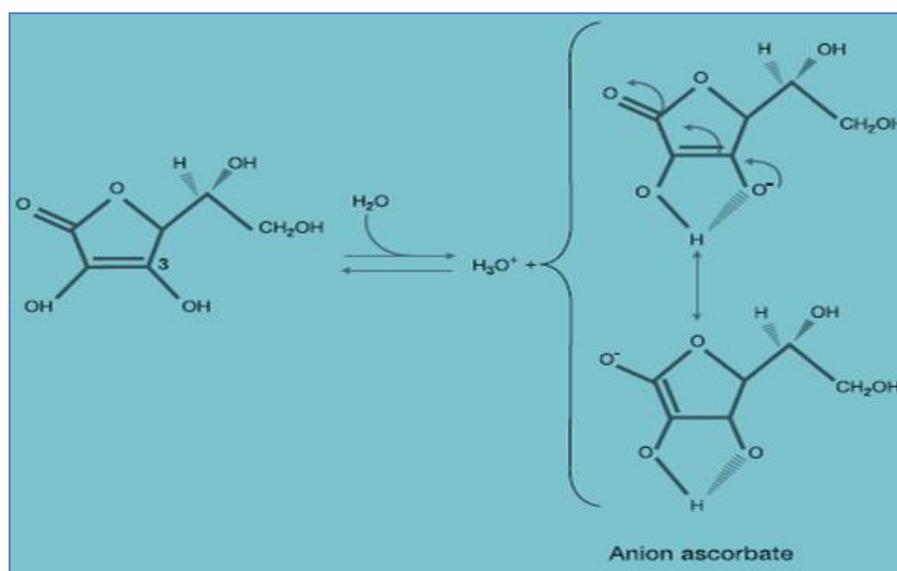


Figure 2 : Ionisation de L-ascorbique en anion acrobate (GUILLAND *et al.*, 2007).

La vitamine C existe essentiellement sous deux formes : l'acide L-ascorbique forme réduite et l'acide L déhydroascorbique (ADHA) (Figure 3) forme oxydée, en équilibre réversible dans les tissus. Le couple agit alors comme un puissant catalyseur de réactions d'oxydoréduction dans l'organisme (DE MATOS, 2016).

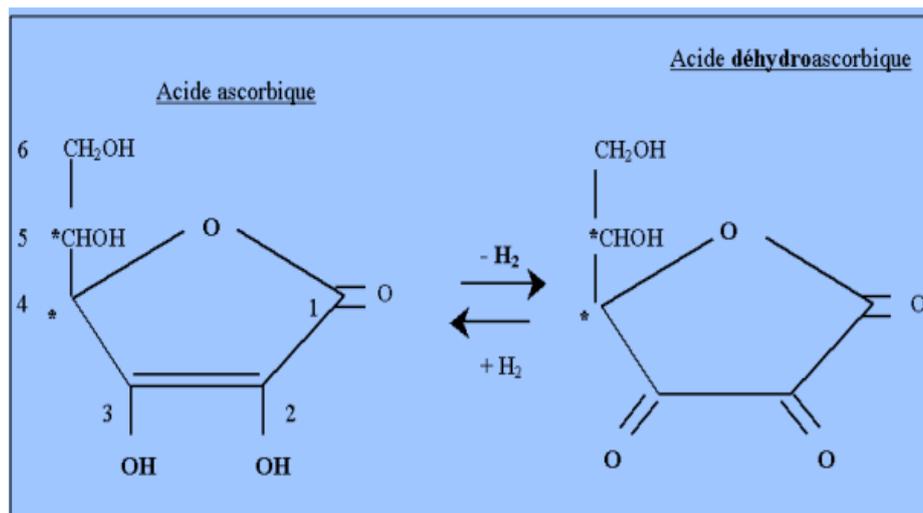


Figure 3 : Couple acide ascorbique / acide déhydroascorbique (DE MATOS, 2016).

2.2. Propriété physico-chimique :

L'AA est un antioxydant hydrosoluble considéré comme le plus efficace des antioxydants présents dans le sang (LAYACHI, 2013).

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche ou légèrement jaunâtre, cristalline, inodore, très hydrosoluble (DE MATOS, 2016), facilement soluble dans l'eau 300 g/l peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther ou le chloroforme stable à l'état solide (GUILLAND *et al.*, 2007).

Elle est très sensible à la chaleur, la lumière et l'oxygène (DE MATOS, 2016). L'activité vitaminique C est exprimée en mg d'acide L-ascorbique (LAYACHI, 2013).

2.3. Besoins

La Vitamine C n'est pas produite par le corps humain, elle nécessite donc un apport exogène. Dans certaines situations pathologiques (comme le stress, l'inflammation, l'infection) les besoins en vitamine C peuvent être accrus (PESCHEUX, 2016).

2.4.Source : La vitamine C se trouve dans les agrumes, les fruits tendres et les légumes verts à feuillus. De plus les reins et le foie sont de bonnes source de vitamine C d'origine animal (VELMURUGANet *al.*, 2015).

2.5. Pharmacocinétique

- **Absorption :** Après ingestion, la vitamine C est absorbée au niveau de la muqueuse buccale, l'estomac et principalement l'intestin grêle y compris l'iléon par un transport actif et une diffusion simple. L'absorption buccale se fait par diffusion passive à travers la membrane de la cavité buccale. Tandis que l'absorption gastro-intestinale se fait par un mécanisme de transport actif saturable et dose dépendant (DJEFFAL, 2014). L'ascorbate et l'ADHA diffusent de façon passive à travers la membrane des entérocytes et des cellules rénales mais ce mécanisme de transport est minoritaire (DEMATOS, 2016).
- **Distribution :** Deux transporteurs de vitamine C dépendant du sodium ont été décrits, SVCT1 et SVCT2 ; Les deux sont des glycoprotéines qui transportent l'ascorbate dans la cellule. Sodium vitamine C transporter 1 (SVCT1) et sodium vitamine C transporter 2 (SVCT2) respectivement. De plus le SVCT1 transporte l'ascorbate neuf fois plus vite que SVCT2, alors que celui-ci a une affinité plus élevée pour l'ascorbate (MENDEZ et ARANCIBIA, 2015).

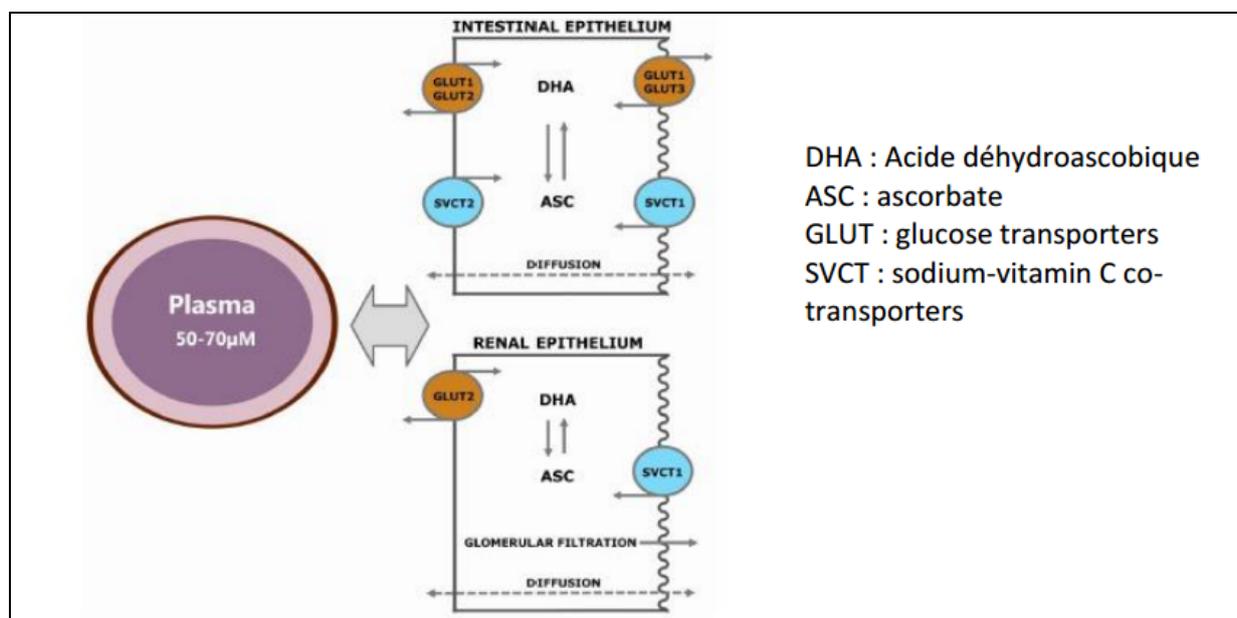


Figure 4: Mécanismes de transport de la vitamine C entre les cellules intestinales, les cellules rénales et le plasma (DE MATOS, 2016).

- **Métabolisme** : L'ascorbate est la principale forme de vitamine C dans le corps humain. Cette molécule agit comme un co-substrat pour plusieurs enzymes qui sont importantes pour le fonctionnement de l'organisme. Son activité en tant qu'antioxydant comprend la possibilité d'être oxydé de manière réversible en un radical ascorbyle puis en déhydro-ascorbate. Les deux formes sont ingérées dans l'alimentation, car l'ascorbate peut être oxydé dans le tractus gastro-intestinal (GIT) par la présence d'autres substances qui agissent comme agents oxydants par exemple, fer (F^{3+}) et certains flavonoïdes. (MENDEZ et ARANCIBIA, 2015).
- **Elimination** : Les voies d'élimination de la vitamine C sont principalement les urines, les matières fécales et la sueur. L'élimination urinaire est majoritaire, la voie fécale est peu importante, sauf lors de diarrhées (DERAI, 2016). La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée et de métabolite. Aux doses physiologiques le principal métabolite urinaire est l'acide oxalique (GUILLAND et al., 2007) dont 80% des calculs rénaux sont composés d'oxalate de calcium (LAFARGUE, 2014).

2.6. Rôles de la vitamine C

- ✓ **Rôle dans l'absorption du fer** : Par son pouvoir d'oxydoréduction, l'AA transforme le fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} et favorise ainsi l'absorption du fer non hémique, principale forme du fer alimentaire. Il joue également un rôle dans la mobilisation du fer d'un compartiment à l'autre. La vitamine C est proposée pour les personnes atteintes l'anémie (DE MATOS, 2016).
- ✓ **Rôle dans la défense immunitaire** : La vitamine C stimule l'immunité non spécifique contre les toxines bactériennes. Elle a un effet "antistress" car elle intervient dans des réactions d'hydroxylation lors de la synthèse des hormones corticosurréaliennes. (LAYACHI, 2013). L'AA est mis en jeu dans les fonctions bactéricides et immunologiques des leucocytes en jouant sur leur chimiotactisme, en augmentant les capacités phagocytaires des polynucléaires et en protégeant leurs membranes des attaques oxydative (DE MATOS, 2016). L'acide ascorbique stimule aussi la formation de l'interféron (GUILLAND et al., 2007).
- ✓ **Synthèse du collagène** : L'une des fonctions biochimiques les plus importante de la vitamine C est son rôle dans la biosynthèse du collagène, ainsi que l'atteste le fait que le scorbut soit caractérisé par des anomalies du tissu conjonctif et des troubles de la cicatrisation. L'ascorbat est en effet essentiel à l'hydroxylation post-traductionnelle de

la proline et de la lysine du pro collagène afin de former l'hydroxylysine, deux acides aminés indispensables à la stabilisation de la triple hélice du collagène dans les fibroblaste en culture (**GUILLAND et al.,2007**).

- ✓ **Stimulation de la fonction cérébrale :** L'AA module la neurotransmission et participe à la synthèse des catécholamines, notamment dans la transformation de la dopamine en norépinephrine. La vitamine C joue également un rôle dans le processus d'apprentissage de la mémoire (**MENDEZ et ARANCIBIA, 2015**).
- ✓ **Action antioxydante :** Du fait de sa capacité à donner des électrons, l'ascorbate est un antioxydant puissant. Il piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) tels le radical hydroxyle (OH), l'anion superoxyde (O_2) et les espèces réactives dérivées de l'azote (ERN), tel que le peroxy-nitrite. L'ascorbate protège le plasma et les lipoprotéines de faible densité (LDL) en piégeant les ERO présentes dans la phase aqueuse avant qu'elles initialisent la peroxydation lipidique. Il joue aussi ce rôle antioxydant indirectement en régénérant d'autres antioxydants tels que le glutathion et la vitamine E. (**GUILLAND et al.,2007**).

2.7.Carence en vitamine C : Le déficit en vitamine C (hypovitaminose) provoque une fatigue, des douleurs articulaires et osseuses, une anémie, des retards de cicatrisation, petites hémorragies au niveau capillaire, faible résistance aux infections et souvent la gingivite. Une carence totale durant une longue période aboutit au scorbut, maladie devenue rare à notre époque et elle est connue depuis l'antiquité. Elle provoque d'abord une grande faiblesse, des douleurs musculaires, puis des saignements des gencives et du nez, une grande sensibilité aux infections, des hémorragies généralisées (**DJEFFAL, 2014**).

2.8. Toxicité de la vitamine C :

La toxicité potentielle des doses excessives de supplément en vitamine C se relie aux événements intra-intestinaux et aux effets des métabolites dans le système urinaire. Les prises de 2 ou 3 g/jour produisent une diarrhée désagréable par les effets osmotiques de la vitamine non absorbée en lumière intestinale dans la plupart des personnes. Les perturbations gastrointestinales peuvent se produire après l'ingestion de moins de 1g parce que approximativement la moitié de cette dose ne serait pas absorbée.

Oxalate est le produit final dans le catabolisme de l'ascorbate et il joue un rôle important dans la formation des calculs dans les reins. Des apports excessifs de la vitamine C

produisent une hyperoxalurie, elle est à éviter par ceux qui souffrent de calculs rénaux. (DJEFFAL, 2014).

3. Vitamine E

La vitamine E, de formule brute : $C_{29}H_{50}O_2$, a une masse molaire de 431 son synonyme est tocophérol (BOURGOIS, 2003).

3.1. Structure chimique

La molécule *tocol* constitue la structure de base des tocophérols. Elle est constituée d'un noyau hydroxychromane sur lequel est fixée chaîne phytyle entièrement saturée ; les différents tocophérols se distinguent entre eux par le nombre et situation des groupements méthyles fixés sur le noyau (BOURGOIS, 2003), L' α -tocophérol est le composé naturel dont l'activité vitaminique est la plus élevée (DERAI, 2016), Elle peut être synthétisée chimiquement ou isolée des huiles végétales. On considère aussi les tocotriénols (α , β , γ , δ ...) qui se distinguent des tocophérols correspondants par la présence de doubles liaisons dans la chaîne latérale en 3', 7' et 11'. Ces composés sont moins actifs que les tocophérols correspondants. Ce sont des molécules très oxydables, d'où leur rôle d'antioxydants naturels (LAYACHI, 2013).

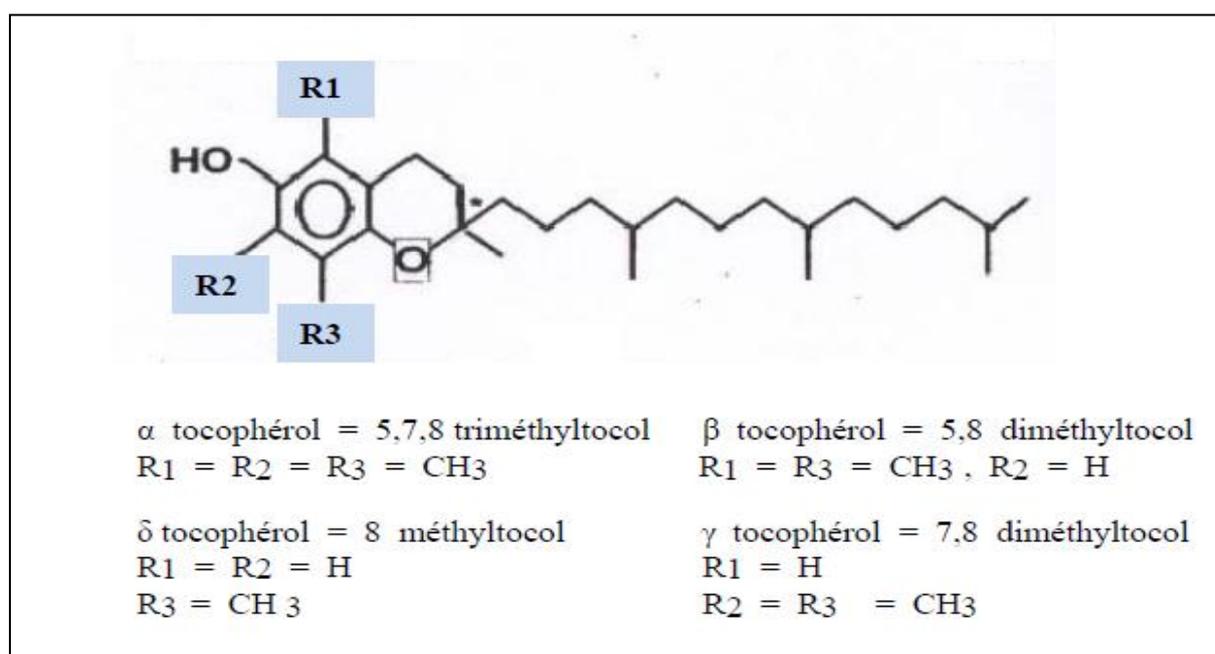


Figure 5 : Structure chimique de la vitamine E (LAYACHI, 2013).

3.2. Propriétés physicochimiques

Tous les tocophérols se présentent, à la température ambiante sous la forme d'une huile visqueuse de coloration jaune pâle.

Ils sont insolubles dans l'eau, très solubles dans les graisses, les huiles et les solvants organiques (éther, acétone, chloroforme, méthanol, alcools méthylique et éthylique). Ils sont peu sensibles à la chaleur, la lumière et les acides, mais très sensibles à l'oxydation et aux bases. Les esters de tocophérol et notamment l'acétate de dl- α -tocophérol sont relativement stables (**ROUAKI, 2016**).

3.3. Source

De façon générale, les noix, les grains, les huiles végétales et, dans une moindre mesure, les légumes à feuilles vertes sont de bonnes sources de vitamine E. cependant, pour obtenir des dosages thérapeutiques ou préventifs, les aliments ne conviennent pas, car il faudrait consommer des quantités énormes de matières grasses, la vitamine E étant surtout dans les aliments gras (**LEGER, 2000**).

3.4. Besoins physiologiques

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine E sont variables en fonction de l'âge et de l'état physiologique (**MARTIN, 2001**). Ainsi les besoins en vitamine E des adultes sont estimés à 12 mg par jour tandis que chez les enfants, ils sont compris entre 4 et 11 mg (**TEBANI, 2014**).

3.5. Pharmacocinétique

La première phase du processus de digestion-absorption est la dissolution des vitamines liposolubles, et d'une façon générale des micronutriments liposolubles, dans la phase lipidique du repas. Cette phase est ensuite émulsifiée en gouttelettes lipidiques au niveau stomacal puis duodéal. Il ne semble par ailleurs exister aucun métabolisme de ces vitamines (dégradation ou absorption) au niveau de l'estomac (**TEBANI, 2014**).

➤ Absorption

L'absorption intestinale de la vitamine E dépend de l'intégrité de la muqueuse intestinale, de la présence des lipases pancréatiques et de l'excrétion hépatique des sels biliaires comme pour toutes les vitamines liposolubles. La vitamine E se retrouve ensuite dans le sang sous forme libre puis rapidement liée aux lipoprotéines (VLDL, LDL). Son catabolisme produit des composés glycuronés de l'acide tocophéronique (**LAYACHI, 2013**). Dans la suite du

processus de digestion, les vitamines lipophiles se retrouvent incorporées, avec les autres composants lipidiques, dans des micelles mixtes, de cette façon la vitamine E est absorbée de 55-79 %, depuis la lumière intestinale par un processus de diffusion passive à travers l'entérocyte en même temps que les lipides alimentaires. Par ailleurs, il est admis que la vitamine E est incorporée sous forme libre dans les chylomicrons. Ce processus implique la MTP (microsomal triglycerides transfert protein) (TEBANI, 2014).

➤ Distribution

La vitamine E restant dans les chylomicrons résiduels, c'est-à-dire celle qui n'a pas été échangée avec d'autres lipoprotéines ou distribuée aux tissus périphériques lors de la lipolyse par les lipases endothéliales, est captée par le foie. L' α -tocophérol est incorporée dans les verylowdensitylipoprotein (VLDL) (TEBANI, 2014 ; AZZI et STOCKER, 2000).

En plus La protéine du transfert plasmatique des phospholipides (PLTP), qui est connue pour favoriser l'échange de phospholipides et d'autres composés amphiphiles entre les structures lipidiques, facilite l'échange de l' α -tocophérol entre les High-densitylipoproteins (HDL) et les Low-densitylipoproteins (LDL). Approximativement la moitié de l' α -tocophérol plasmatique est présente dans les LDL et l'autre moitié est distribuée entre les VLDL et les HDL (TEBANI, 2014).

➤ Elimination

La vitamine E connaît 2 voies d'excrétion : une excrétion urinaire pour les métabolites résultant de l'action anti-oxydante de l' α -tocophérol et ceux qui proviennent d'une voie d'excrétion non oxydative. L'excrétion fécale est majeure pour la vitamine E ingérée (TEBANI, 2014).

3.6. Rôle de la vitamine E

➤ Antioxydant

La vitamine E est un antioxydant majeur des structures lipidiques ; sa réactivité réside dans sa capacité à capter les radicaux peroxyde formés lors du phénomène de peroxydation lipidique et donc à interrompre la chaîne de propagation de ce processus. L'oxydation de l' α tocophérol conduit à un radical tocophéryl relativement stable du fait du noyau chromanol. La vitamine E peut être secondairement régénérée en présence de vitamine C ou d'autres réducteurs. **Il existe donc un effet de synergie amplificateur antioxydant entre la vitamine E et la vitamine C** et des systèmes enzymatiques. Cette coopération est finement régulée avec un effet compensateur si l'un des éléments est réduit, et à l'inverse un effet pro oxydant lors d'un excès absolu ou relatif en vitamine E et ou C (RICOUR *et al.*, 1996)

➤ **Stabilisateur des lipides membranaires**

La vitamine E s'incorpore aux membranes par liaison hydrophobe avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides. Les tocophérols exercent une action stabilisatrice en intervenant dans la viscosité, la perméabilité et la flexibilité membranaire. Ils interviennent en particulier par leurs effets antioxydants lipophiles capable de piéger les radicaux libres mais aussi l'oxygène moléculaire singlet. La vitamine E prévient également l'activation des phospholipases, et en particulier de la phospholipase A2, par les peroxydes lipidiques (**RICOUR et al., 1996**).

➤ **Agrégation plaquettaire**

L'activation des principales voies métaboliques de l'oxydation de l'acide arachidonique membranaire par les lipooxygénase et les cyclooxygénases aboutit à la formation de puissant pro agrégeant et rend compte de ce processus d'agrégation plaquettaire. Cependant, une supplémentation vitaminique en l'absence de carence n'aurait aucun effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (**RICOUR et al., 1996**).

3.7. Toxicité

Il est simplement impossible d'atteindre des niveaux toxiques de vitamine E dans le corps. Contrairement à d'autres vitamines liposolubles comme la vitamine A et D, la vitamine E ne peut pas s'accumuler dans le foie ou d'autres tissus au point d'être dangereuse (**TRABER, 2013**).

3.8. Carence

Un déficit débutant symptomatique se manifeste habituellement par une diminution des réflexes, des troubles de la sensibilité proprioceptive et vibratoire, une diminution de la force musculaire en distalité et parfois une cécité nocturne. Une ataxie et un nystagmus peuvent être présents également. (**TANYEL MC et al., 1997**).

4. Synergie entre la vitamine E et la vitamine C

Du fait que les antioxydants agissent en synergie et de façon à éviter un éventuel déséquilibre de la balance pro-oxydants /antioxydants, il est souvent souhaitable de les administrer en association. En effet, il existe des interrelations métaboliques entre les différents nutriments antioxydants, avec des effets complémentaires et synergiques pour certains d'entre eux. Ainsi l' α -tocophérol et l'acide ascorbique améliorent l'utilisation du glucose par les tissus périphériques du diabétique, principalement le muscle squelettique, et ils inhibent de façon synergique l'oxydation des LDL. De plus, l'acide ascorbique est indispensable à la régénération de l' α -tocophérol, en transférant un électron et un proton sur le radical tocophérol mentionné en régénérant le tocophérol et en s'oxydant mono électroniquement en acide radical monohydroascorbique (DERAI, 2016).

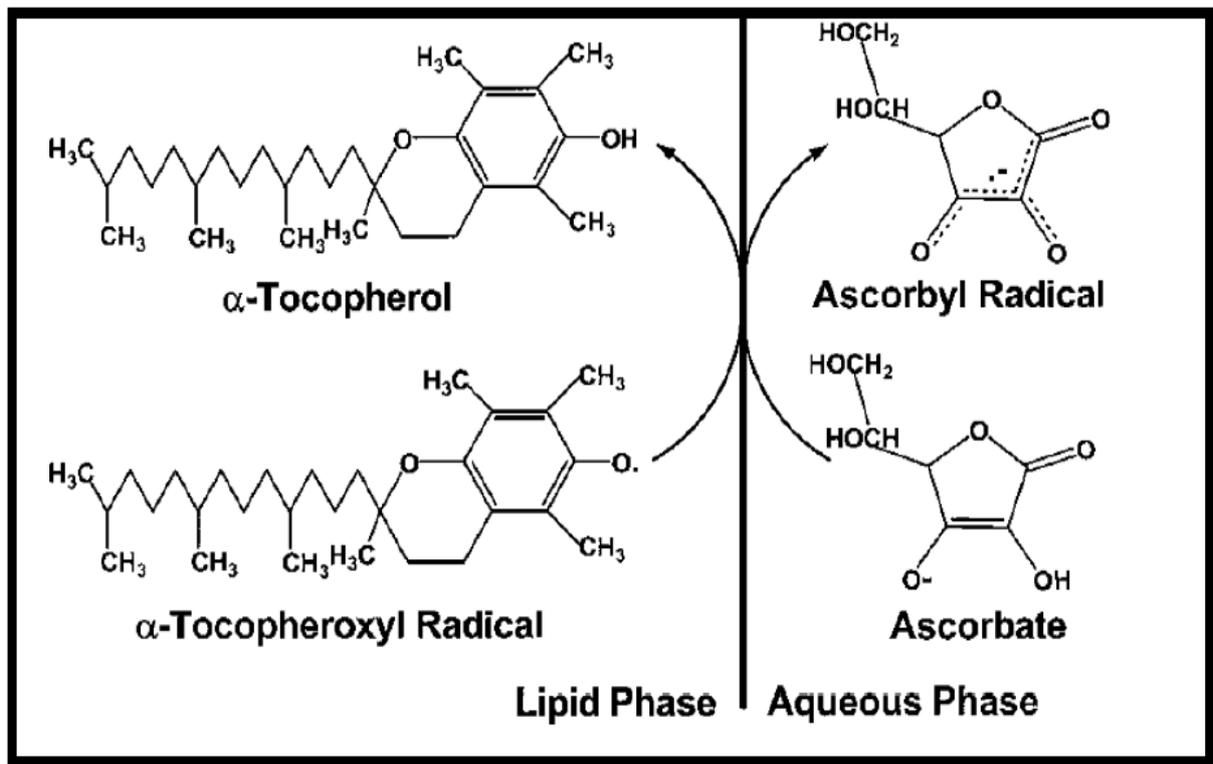


Figure 6 : Régénération d' α -tocophérol par l'acide ascorbique (DERAI, 2016).

5. Pesticide, Insecticide, Lambda cyhalothrine

Le terme pesticide provient du mot « Pest » qui désigne toute espèce végétale ou animale nuisible aux activités humaines (CHIALI, 2014). Un pesticide est une substance qui est sensée prévenir, détruire, repousser ou contrôler tout ravageur animal et toute maladie causé par des microorganismes ou encore des mauvaises herbes indésirables.

Les pesticides peuvent agir sur les ravageurs et sur les micro-organismes par le contact direct, ingestion ou par d'autres sortes d'exposition effective pendant les phases de croissance. Ils sont constitués d'une ou de plusieurs substances actives associées à des agents de formulation (BOLAND *et al.*, 2004).

5.1. Classification des pesticides

On peut les classer selon **leur mode d'action** en : herbicides, insecticides, fongicides..... ou selon **leur composition chimique** qui tient compte de la nature chimique de la substance active qui compose majoritairement les produits phytosanitaires tel que : carbamates (amides), organochlorés, triazines... (EL-MARBET *et al.*, 2007). Ils peuvent être dommageable pour la santé et l'environnement à cause de leur toxicité notamment chronique en cas de persistance et d'accumulation dans les tissus organiques ...etc. (BOLAND *et al.*, 2004).

5.2. Insecticides

Les insecticides sont des substances actives ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves et/ou leurs œufs. Les insecticides organiques de synthèse sont des molécules carbonées, synthétisées, se distinguent des insecticides inorganiques ou minéraux (DOROTHEE, 2011). La majorité des insecticides modernes sont composés de différents éléments : une substance active et un ou plusieurs additifs dits inertes (BOUZAR, 2013). Ainsi, les ingrédients chimiques des pesticides organiques synthétisés sont souvent des copies décomposées naturelles, par exemple les pyréthrinoides. (BOLAND *et al.*, 2004 ; LAURIN, 2007).

5.3. pyréthrinoides de synthèse

Les pyréthrinoides sont des insecticides issus des pyréthrines, composés naturels présents dans les fleurs de pyrèthre ou du chrysanthème. Ils ont l'avantage d'être peu rémanents et peu toxiques pour les mammifères. C'est un groupe varié qui comprend des composés assez photolabiles (alléthrine, tétraméthrine et resméthrine) et des halogénés plus stables et plus persistants (perméthrine, fenvalérate et cyperméthrine). Très peu volatils et très lipophiles, ils sont

quasiment insolubles dans l'eau. Ils sont actifs longtemps (de 3 à 4 semaines, voire plus), sauf ceux qui s'altèrent à la lumière et en Présence d'oxygène. (BOUZAR, 2013)

5.3.1. Structure chimique

Les pyréthrinoïdes sont des esters de l'acide chrysanthème monocarboxylique. Par extension les groupes méthyle rattachés à la liaison double dans le groupe isobutényle peuvent substitués par des atomes d'halogène (KOUZAYHA, 2011). Les pyréthrinoïdes sont des molécules formées généralement d'un groupe acide et d'un groupe alcool relié par un pont ester. Les pyréthrinoïdes sont classés en deux catégories en fonction de la présence ou non d'un radical cyanide (-CN). Ainsi les pyréthrinoïdes de type I (par exemple perméthrine, tétraméthrine, alléthrine) sont dépourvus du radical cyanide alors que les pyréthrinoïdes de type II (par exemple cyperméthrine, esfenvalérate, deltaméthrine) portent le radical cyanide. (PYABALO AKLESSO, 2001).

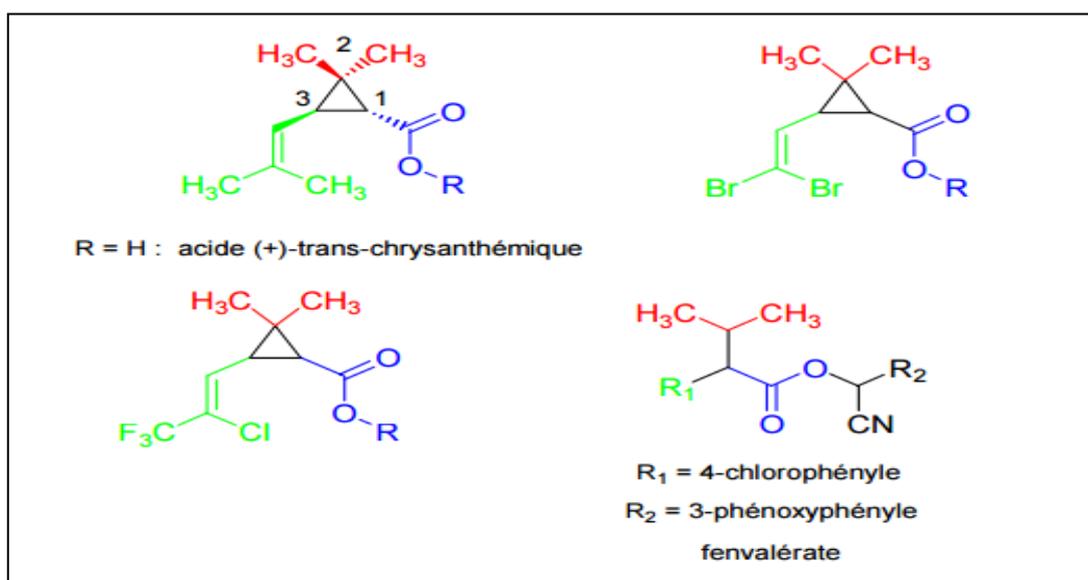


Figure 7 : Structure de pyréthrinoïdes (DION, 2007).

5.3.2 Classification :

Les pyréthrinoides sont classé en deux catégories (**Delhaye, 2008**).

Tableau III : Classification des pyréthrinoides en type I et type II.

PYRETHRINOIDES	
TYPE I	TYPE II
Alléthrine	Cyfluthrine
Bifenthrine	Cyalthrine
Perméthrine	Cyperméthrine
Phénothrine	Deltaméthrine
Resméthrine	Fenvalérate
Sumithrine	Fluméthrine
Téfluthrine	Fluvalinate
Tétraméthrine	Tralométhrine

(**DELHAYE, 2008**)

5.3.3. Mode d'action des insecticides

Les pyréthrinoides sont dits neurotoxiques parce qu'ils interfèrent avec la propagation des signaux neuronaux. Plus précisément, ils agissent sur les canaux sodiques situés le long de la membrane cellulaire de la queue des neurones (axones). En maintenant ces canaux ouverts, les pyréthrinoides déclenchent une série d'influx électriques chez les neurones qui cause leur dépolarisation, ce qui engendre différents symptômes comme des tremblements, des mouvements involontaires et la salivation (**HENAULT-ETHIER, 2016**).

Comme ils ont la capacité d'augmenter la libération spontanée de neurotransmetteurs tels que le GABA, la dopamine ou la noradrénaline et peut également provoquer un stress oxydatif chez les animaux intoxiqués (**YOUCEF, 2010**).

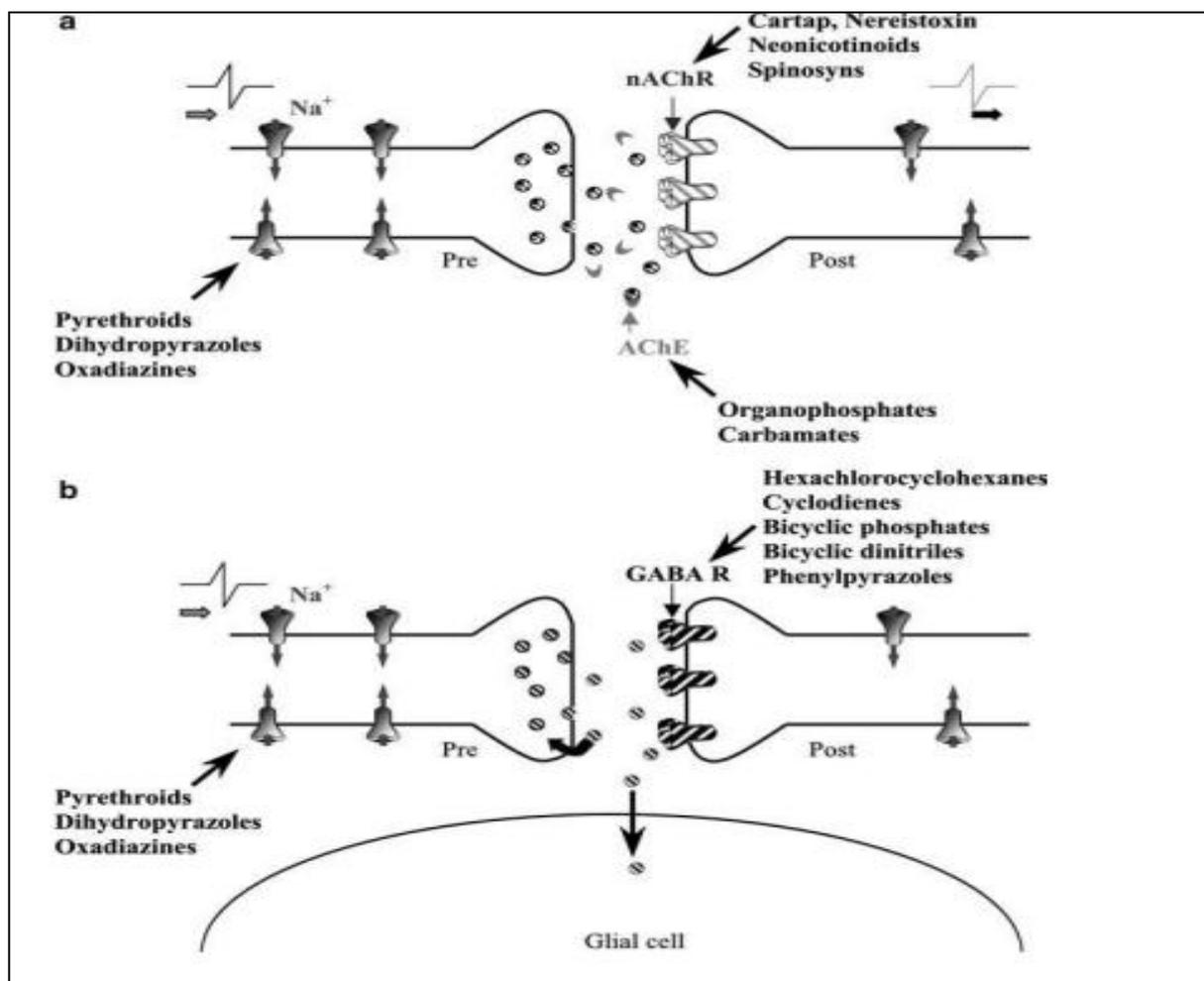


Figure 8 : Zones cible des insecticides dans le système nerveux des insectes. (EYRAUD, 2014).

5.4. Lambda-cyhalothrine

Lambda-cyhalothrine est un insecticide pyréthriinoïde de synthèse de type II utilisé dans le monde entier dans l'agriculture pour la protection des denrées alimentaires et le contrôle des maladies vectorielles (FETOUI, *et al.*, 2009).

5.4.1. Description chimique :

Nomenclature chimique : [a-cyano-3-phénoxybenzyle 3- (2- chloro-3,3,3-trifluoro-1-propényl) -2,2-diméthylcyclo-propanecarboxylate]

Formule moléculaire : C₂₃H₁₉ClF₃NO₃

Masse moléculaire : 449.9 g/mol

Numéro de registre CAS : 91465-08-6

Formulation commerciale : " KARATE 5EC (FETOUI *et al.*, 2009)

5.4.2. Propriétés physico-chimiques :

Lambda-cyhalothrine est disponible en poudres, granulés, et de petites capsules. LCT est incolore à beige solide avec une légère odeur, et il peut avoir une couleur jaunâtre en solution, Lambda cyhalothrine a une très faible solubilité dans l'eau ; solubilité : 0,005 mg / L dans l'eau, facilement soluble dans la plupart des solvants organiques. Sa demi-vie dans le sol est de 4 à 12 semaines. LCT fond à 49,2 degrés C et à un point de fusion de 49.2 °C. (MARGEL, 2010) et un point d'ébullition de 498.9 °C at 760 mmHg.

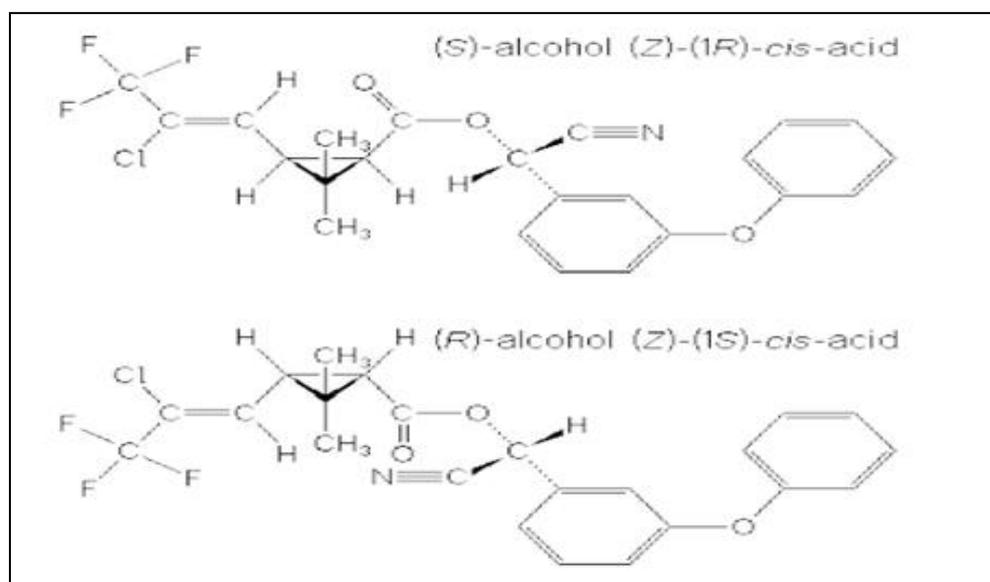


Figure 9 : Structure chimique de la lambda-cyhalothrine. (HAROUNA, 2010).

5.4.3. 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).

6. Foie

Le foie est un organe polyvalent qui joue un rôle important dans une variété de fonctions essentielles : la digestion, l'épuration, le stockage, la désintoxication du sang ainsi que la production et la sécrétion des composants du plasma et la bile (LE CLUYSE *et al.*, 2012). Le foie est également impliqué dans le métabolisme des protéines, des stéroïdes et des graisses. Il permet le stockage de vitamines, du fer et du sucre (NAUDOT, 2013).

6.1. Anatomie

Le foie est l'organe le plus volumineux. C'est une glande mixte (endocrine et exocrine), impaire et asymétrique (BERRABAH, 2013), situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale, en dessous du diaphragme, au-dessus de l'estomac, du rein droit et des intestins (SAVARY, 2014). Il est entouré par une capsule conjonctive (la capsule de Glisson) qui s'invagine dans le parenchyme hépatique. (DJERROU, 2011) C'est un organe lobé, composé de cinq lobes : le lobe droit, caudé et quadrate, le lobe gauche est séparé en deux parties (la partie latérale et la partie médiane) (STAMATOVA-YOVICHEVA *et al.*, 2012).

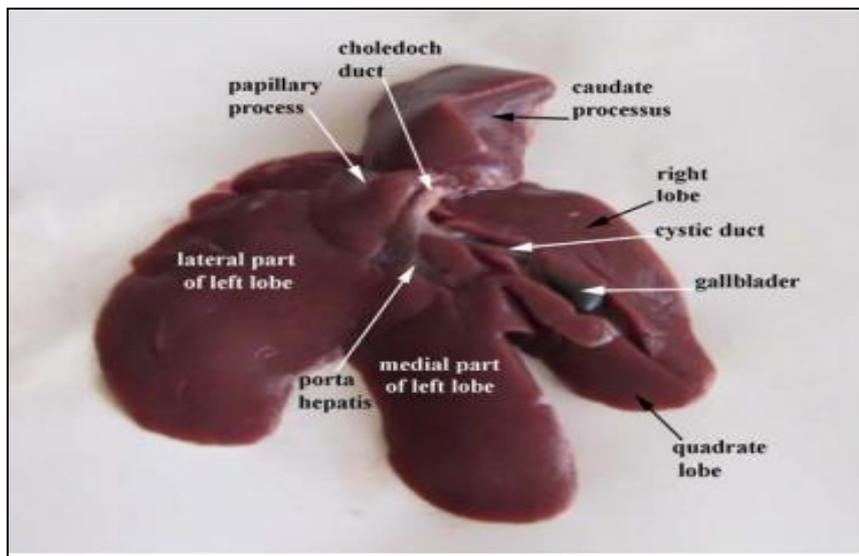


Figure 10 : Structure du foie de lapin montrant les différents lobes (STAMATOVA-YOVICHEVA *et al.*, 2012).

Chez le lapin le foie est divisé en secteurs par les veines sus-hépatiques qui sont eux-mêmes divisés en huit segments hépatiques, numérotés de 1 à 8, par les branches de division de la veine porte. La division anatomique du foie sépare ce dernier en deux lobes (le lobe droit et le lobe gauche) séparés par le ligament falciforme (ou ligament suspenseur). Le lobe droit qui

fait deux tiers du volume est composé des segments 4, 5, 6, 7 et 8 tandis que le lobe gauche est composé des segments 2 et 3, le segment 1 n'appartenant à aucun des deux lobes (**Figure 12**).(**BERRABAH, 2013**).

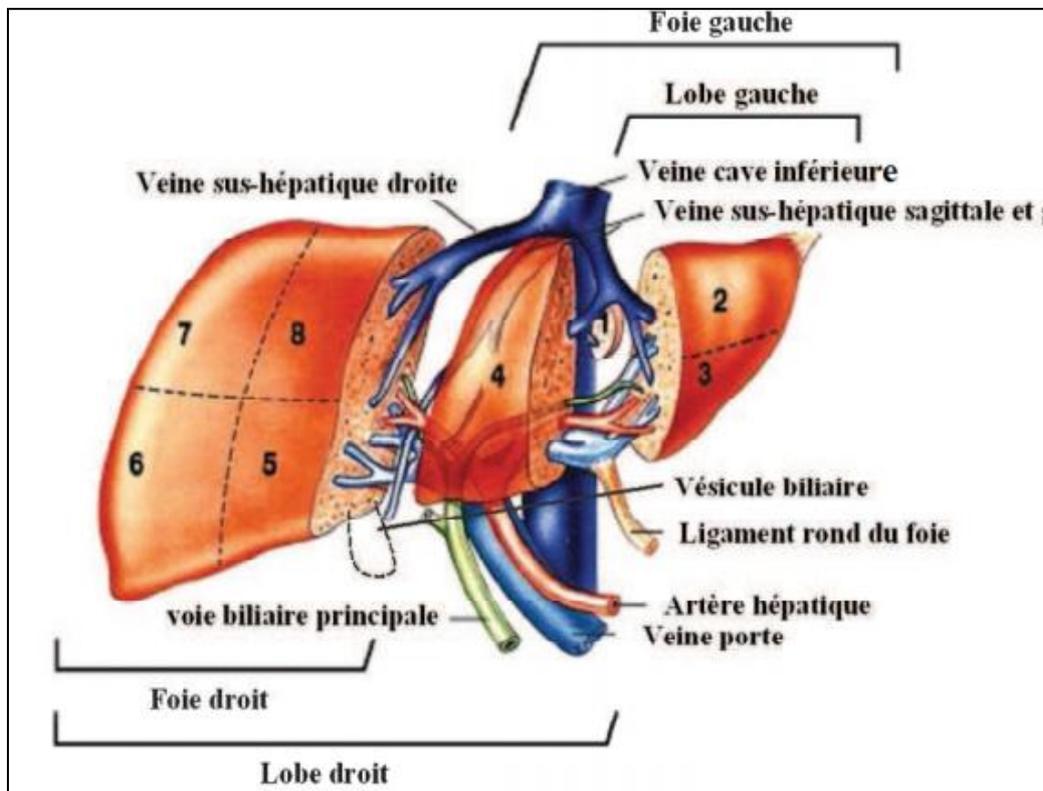


Figure 11 : Représentation de la segmentation hépatique (**BERRABAH, 2013**).

6.2. Histologie

Du point de vue histologique, le foie est constitué de cellules hépatiques (hépatocytes) organisées en travées autour des sinusoides. L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique. Le lobule hépatique est entouré d'espaces portes, où sont groupées les branches de l'artère hépatique, de la veine porte et des canaux biliaires. Le sang circule à travers les hépatocytes des espaces portes vers les veines centro-lobulaires. A l'inverse, les canalicules biliaires sont constitués de sillons ménagés entre les faces accolées d'hépatocytes adjacents. Ses échanges avec le reste du corps se font pour la plupart à travers sa double irrigation sanguine (veine porte et artère hépatique), qui se termine par une multitude de capillaires jusqu'à l'intérieur du foie (**LULLMANN et al., 1998**).

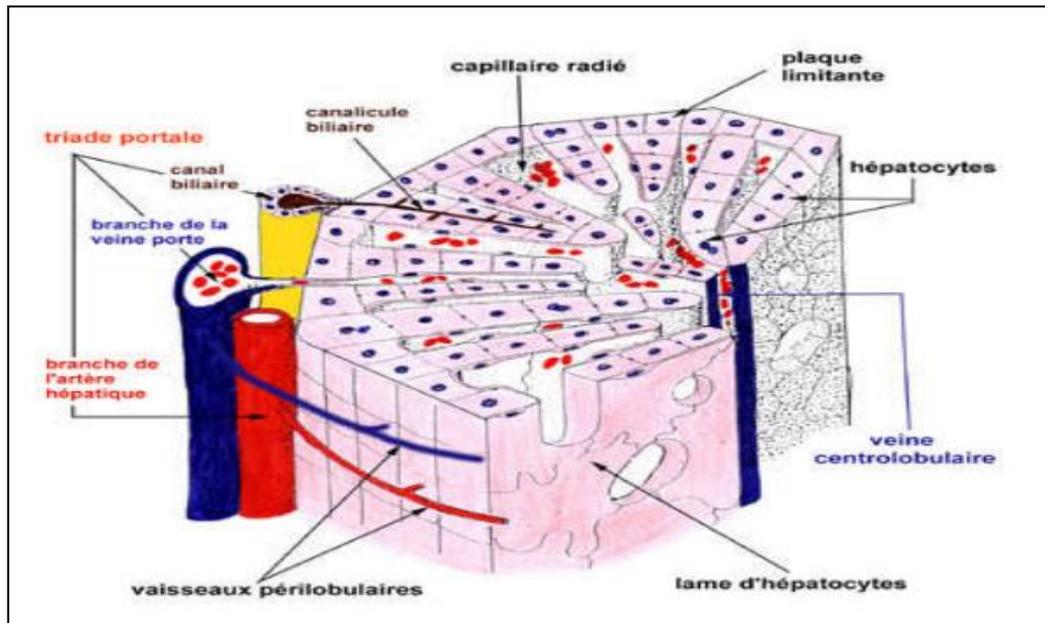


Figure 12 : Organisation structurale et anatomique du foie (MARCHALL et BANGERT, 2004).

6.3. Types cellulaires : le foie est un organe très complexe formé de types cellulaires variés permettant ainsi de répondre à de nombreuses fonctions.

- **Cellules hépatiques ou hépatocytes** : Les fonctions du foie sont principalement assurées par les hépatocytes qui représentent environ 80% de la population cellulaire totale. Ce sont des cellules polyédriques (ou polygonales) organisées en travée lamellaires séparées les unes des autres par les capillaires sinusoidaux. Les hépatocytes sont polarisés par le pôle sinusoidal (ou basal) et le pôle canaliculaire (ou apical). L'hépatocyte est une cellule volumineuse comportant un ou deux noyaux. Le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux et lisse ainsi qu'un appareil de Golgi abondants, nécessaires à ses activités de synthèse et de sécrétion. (SAVARY, 2014).
- **Les cellules non parenchymateuses** : les cellules du système réticuloendothéliales ou cellules de Kupffer (40% des cellules) (5 à 10% du poids hépatique) : sont des macrophages situés dans la lumière des capillaires sinusoides et fixés aux intersections de leurs ramifications. Elles ont pour rôle de phagocyter les particules étrangères qui arriveraient de l'intestin avant qu'elles ne gagnent la circulation générale. Les cellules endothéliales et des adipocytes ou cellule étoilés (cellules de Ito). La plus petite unité fonctionnelle du foie est l'acinus (ou lobule). Les acini se présentent sous forme d'hexagone et regroupent des hépatocytes. En périphérie du lobule se trouvent les vaisseaux afférents au foie (et le conduit biliaire) alors qu'au

centre se trouve la veine centrale qui rejoint ensuite la veine sus-hépatique (DJERROU, 2011).

6.4. Vascularisation : Le foie est très richement vascularisé En plus du sang artériel fourni par l'artère hépatique (30 %) qui oxygène le tissu hépatique, le foie est alimenté avec du sang provenant du tube digestif grâce à la veine porte (70%). La veine sus-hépatique conduit le sang filtré par le foie vers le cœur. L'artère hépatique, la veine porte et le canal hépatique se divisent à plusieurs reprises dans le foie. Leurs branches se regroupent au niveau des espaces portes qui entourent le lobule hépatique. Le sang provenant de l'artère hépatique et de la veine porte circule dans les sinusoides qui convergent vers une veine centrolobulaire. (BERRABAH, 2013).

6.5. Fonctions physiologiques : Le foie assure plusieurs fonctions biologiques, métaboliques et excrétrices, qui sont récapitulées dans le tableau au sous-dessus.

Tableau IV : Fonction principales du foie

Fonctions principales du foie
<p>Métabolisme glucidique</p> <p>Néoglucogenèse</p> <p>Synthèses et catabolisme du glycogène</p>
<p>Métabolisme lipidique</p> <p>Synthèse des acides gras</p> <p>Synthèse et excrétion du cholestérol</p> <p>Synthèse des lipoprotéines</p> <p>Cétogenèse</p> <p>Synthèse des acides biliaires</p> <p>25-hydroxylation de la vitamine D</p>

<p>Métabolisme protidique</p> <p>Synthèse des protéines plasmatiques (incluant quelques facteurs de la coagulation mais pas les immunoglobulines)</p> <p>Synthèse de l'urée</p>
<p>Métabolisme hormonal</p> <p>Métabolisme et excrétion des hormones stéroïdiennes</p> <p>Métabolisme des hormones polypeptidiques</p>
<p>Médicaments et substances étrangères</p> <p>Métabolisme et excrétion</p>
<p>Stockage</p> <p>Glycogène</p> <p>Vitamine A</p> <p>Vitamine B 12</p> <p>fer</p>
<p>Métabolisme et excrétion de la bilirubine</p>

(Marchall et Bangert, 2004).

6.6. Evaluation d'une hépto-toxicité

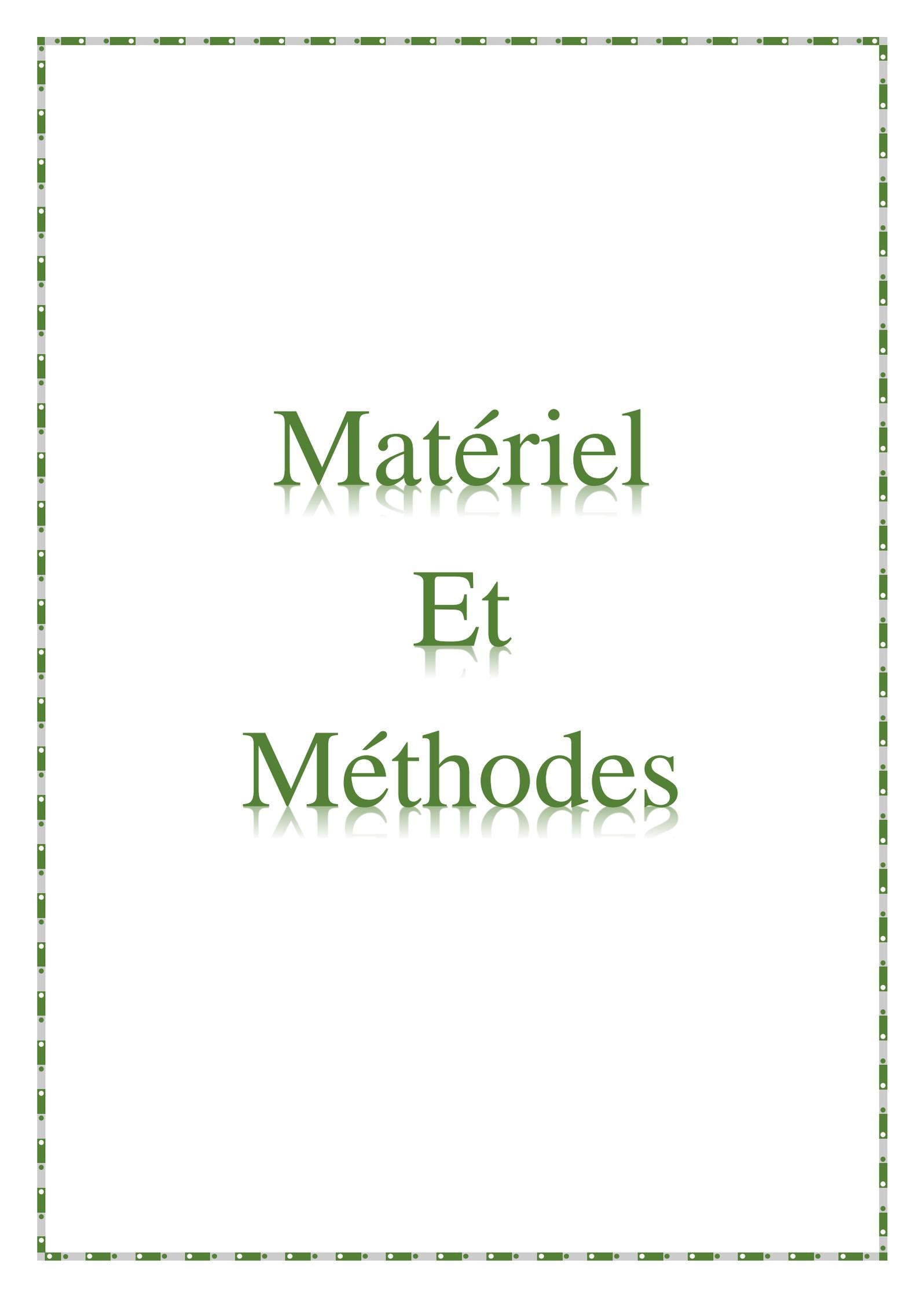
Pour évaluer l'état du foie, un examen approfondi doit être mis en place, il comporte des tests biochimiques (enzymatiques et protéines plasmatiques) et histologiques (**RAJENDER et FAUST, 2006**). Les Tests biochimiques et fonctionnels utilisées dans l'évaluation de la fonction hépatique sont :

ALAT : Anciennement appelée SGPT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase) ou Alanine Amino-Transférase (ALAT), est une enzyme produite par les cellules du foie (hépatocytes). Le taux d'ALAT contenu dans le sang augmente lorsque les hépatocytes sont endommagés ou détruits à un rythme plus élevé qu'à la normale. Les élévations sont souvent exprimées en nombre de fois la normale.

ASAT : appelée anciennement SGOT (SerumGlutamicOxaloacetic Transaminase) ou Aspartate Amino-Transférase (ASAT). C'est une autre enzyme associée aux cellules parenchymateuses du foie. Son taux est augmenté lors des hépatites aiguës, mais elle est présente également dans les globules rouges du sang ainsi que dans les muscles cardiaques et squelettiques ; ce qui implique que cette enzyme n'est pas spécifique au foie.

γ -GT : Gamma glutamyltranspeptidase est une enzyme spécifique au foie, et un marqueur plus sensible, pour les troubles cholestatiques. Les niveaux de cette enzyme peuvent être élevés, même légèrement, suite à un dysfonctionnement hépatique sub-clinique.

Glycémie : La propriété glucogénique du foie est habituellement la dernière fonction qui pourrait être perdue suite à la défaillance hépatique (**DJERROU, 2011**).



Matériel

Et

Méthodes

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

- L'animalerie de l'institut SAIDAL de Gué de Constantine pour l'étude pharmacotoxicologique.
- Laboratoire d'anatomie pathologie CHU Parnet, d'Alger, où nous avons réalisé les l'étude histopathologique du foie.
- Laboratoire d'analyses médicales EPH Sidi Ghiless, où nous avons réalisé le dosage des paramètres biochimiques.
- Laboratoire de recherche de physiologie animale de l'ENS de kouba, ou nous avons pu sacrifier les lapins et centrifuger le sang destiné à l'analyse biochimique.

II.1. Matériel

II.1.1. Matériel biologique

Le modèle animal choisi dans le cadre de la présente étude est le lapin. Les différentes espèces de lapins sont des modèles expérimentaux très utiles dans diverses sphères de la recherche biomédicale (embryologie, toxicologie, virologie, etc.) et ils sont fréquemment utilisés dans des tests de toxicité. De plus, ils sont utilisés couramment en sérologie car ils sont phylogénétiquement plus proches de l'homme (**DEWREE et DRION,2006**).

Des lapins mâles résultant du croisement de lapins mâles de souche INRA TOULOUS 26-66 et de lapins femelles de race local, nous ont été aimablement fournis par l'institut technique d'élevage de ITELV de Baba Ali. Les animaux sont élevés dans des cages métalliques aux conditions de l'animalerie, Les lapins sont âgés de 3 à 4 mois et ayant un poids moyen de 2kg500 à 3kg, durant la période d'expérimentation ils reçoivent chaque jour une alimentation standard et équilibré et de l'eau de robinet.

II.1.2. Matériel non biologique

Au cours de cette expérimentation, le produit testé est un insecticide de synthèse de la famille des pyréthriinoïde « lambda cyhalothrine » (LCT), son nom commerciale karaté® avec technologie Zéon ainsi que la vitamine C (sigma Aldrich) et vitamine E pure (**Figure 14**). Le reste du matériel non biologique utilisé à savoir, appareillage, et réactifs chimiques ...etc. est mentionné dans l'annexe.

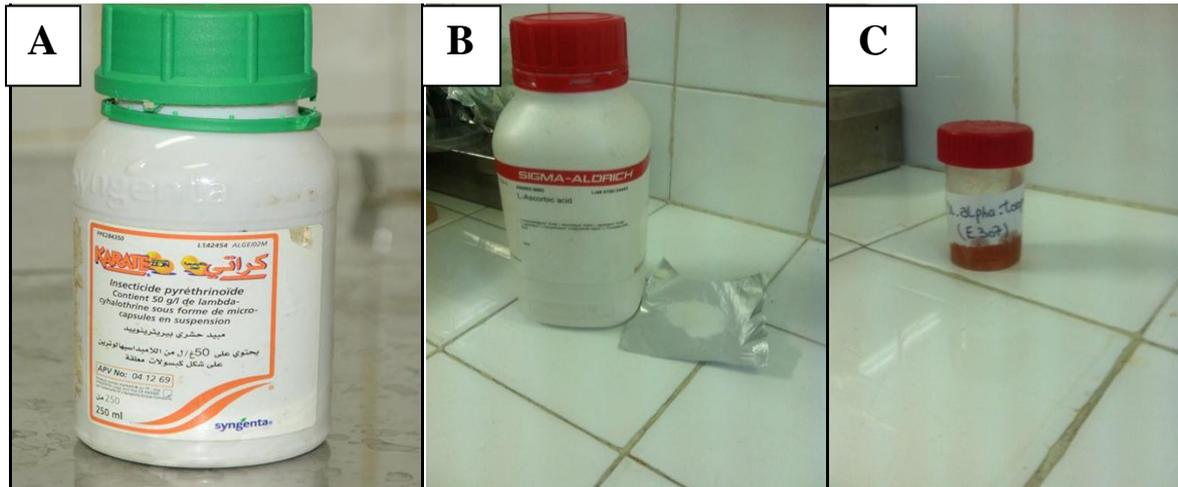


Figure 13:(A) Lambda cyhalothrine « KARATE® » (B) Vitamine C sigma (C) Vitamine E pure (photos originales).

II.1.3. Condition d'élevage durant l'expérimentation (animalerie)

La salle d'élevage comporte 24 cages collectives équipées par la centrale de traitement d'air et des climatiseurs. Les conditions d'élevages à savoir (température lumière hygrométrie.....etc.) sont mesurées quotidiennement, à l'aide d'un thermo-hygromètre (Annexe).

Les cages sont en métal grillagés 50cm de largeur sur 65 cm de longueur et 50 cm de hauteur (annexe). Des biberons en plastique (capacité de 450mL) sont quotidiennement remplis d'eau fraîche et propre aux lapins (Annexe). Dans des mangeoires galvanisées, de capacité 2kg, l'aliment ONAB est quotidiennement servi aux lapins (Annexe).

Avant l'expérience, les lapins ont passés 21 jours d'acclimatation afin de s'adapter aux conditions de l'animalerie et au manipulateur pour éviter que ces derniers n'affectent notre étude toxicologique.

II.2. Méthodes

II.2.1. Etude toxicologique

II.2.1.1. Répartition des lots

L'expérimentation a nécessité 20 lapins mâles de poids corporel moyen de 2kg500 à 3kg réparti en 4 lots de 5 lapins chacun en tenant compte d'une marge de variation de poids de plus ou moins de 20 g :

Lot 1 : Lot témoin recevant de l'eau distillée.

Lot 2 : Lot recevant les vitamines C et E.

Lot 3 (LCT) : Lot traité par lambda cyhalothrine.

Lot 4 (LCT+ Vit C +Vit E) : Lot traité par lambda cyhalothrine et les vitamines C et E.

II.2.1.2. Marquage des animaux

Les lapins sont identifiés par un marquage spécifique par numérotation individuelle sur l'oreille de chaque lapin. Chaque lot est mis dans une cage sur laquelle une étiquette portant la mention témoin ou traité, le nom et le type de traitement.

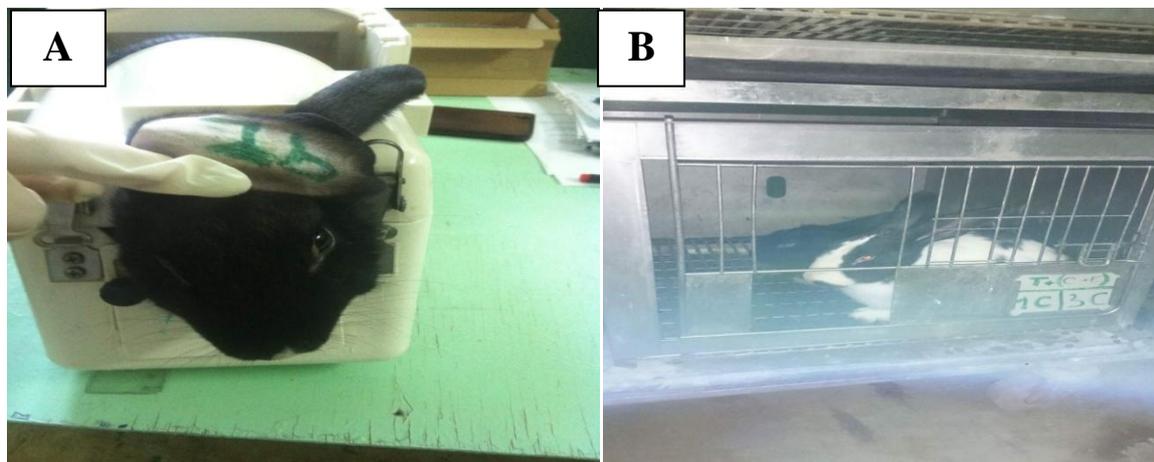


Figure 14 : (A) Marquage individuel des lapins (photo originale), (B) Identification des lapins dans les cages.

II.2.1.3. Pesée des lapins

La pesée des lapins est quotidienne durant toute la période d'acclimatation 21 jours et d'expérimentation 21 jours, afin de suivre leurs évolutions pondérales. Cette dernière se fait à l'aide d'une balance (**Figure 16**). Avant chaque administration du médicament, les lapins sont pesés afin d'établir la dose correspondante de traitement administré à chaque lapin.



Figure 15 : Pesée des lapins (photo originale)

II.2.1.4. Préparation des doses du produit administré

Pour l'étude toxicologique de lambda cyhalothrine une dose a été calculée chaque jour durant l'expérimentation selon le poids moyen de tous les lapins pour chaque lot. La quantité obtenue est diluée dans de l'eau distillée selon le nombre de lapin puis administrer par gavage. En parallèle, une dose de chacune des vitamines est calculée à partir du poids corporel moyen des lapins de chaque lot traité par la vitamine C et la vitamine E. La quantité nécessaire calculée de la vitamine C et E est diluée dans les conditions d'obscurité et de stérilité (sous haute) puis mélanger à l'aide d'un agitateur (Annexe).

II.2.1.5. Traitement des animaux

Dans le but d'étudier l'effet protecteur de la vitamine C et E combiné nous avons réalisé une étude de toxicité subaiguë pendant 3 semaines, le traitement se fait par gavage chaque jour comme suite :

- Le 1^{er} lot témoin recevait 1 ml/lapin/jour d'eau distillée par gavage.

- Le 2^{ème} lot témoin recevait pendant 21 jours par gavage les doses correspondantes de la vitamine C et la vitamine E.
- Le 3^{ème} lot (LCT) recevait durant 21 jours par gavage la dose correspondante de LCT
- Le 4^{ème} lot (LCT + Vit C + Vit E) recevait pendant 21 jours par gavage la dose correspondante de LCT et des doses correspondantes de la vitamine C et la vitamine E.



Figure 16 : Préparation des doses et Gavage du produit (photos originales).

II.2.1.6. Prélèvement sanguin

Après 21 jours de traitement, on procède au prélèvement sanguin qui concerne l'ensemble des lapins (témoins et traités). Les lapins mis à jeûne depuis la veille sont placés dans une boîte de contention servant au prélèvement sanguin. Dans un premier temps, la peau de l'oreille est rasée et nettoyée avec de l'alcool puis on introduit la seringue au niveau de la veine marginale latérale de l'oreille et on prélève le sang.

Un volume d'environ 3 à 5 ml est prélevé sur un tube héparine et étiqueté, soit un totale de 20 tubes, en vue de l'étude des paramètres biochimiques de la fonction hépatique (la glycémie, ASAT, ALAT, γ -GT, PAL...). Les tubes sont immédiatement centrifugés à l'aide d'une centrifugeuse réfrigérée (Annexe) a 3000tour/min pendant 15min pour éviter l'hémolyse, puis à l'aide d'une micropipette (Annexe) on récupère le plasma résultant.



Figure 17 : Prélèvement sanguin (photo originale).

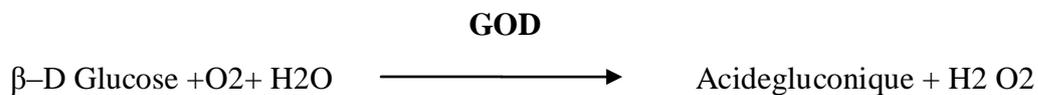
Les échantillons de plasma récupérés sont transportés au laboratoire d'analyse médicale dans une boîte à isolement thermique (glacière) pour bien les conserver.

II.2.2. Dosage biochimique

L'analyse biochimique concerne les paramètres suivant : glycémie, Aspartate Amino-Transférase (ASAT), Alanine Amino-Transférase (ALAT), Gamma-Glutamyl Transférase (γ -GT) et phosphatase alcalin.

II.2.2.1. Dosage du glucose

➤ **Principe** : le glucose est oxydé par la glucose-oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ce dernier en présence de peroxydase (POD), réagit avec le chloro-4-phenol et le chromogène incolore 4-amino antipyrine (PAP) pour former une quinoeimine (composé coloré en rouge). Le schéma réactionnel du dosage du glucose se résume comme suite :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé.

➤ Réactifs

Reactif1	TRIS PH 7,4	92 mmol/L
Tampon	Phénol	0,3 mmol/L
Reactif2	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
Enzyme	peroxydase (POD)	1000 U/L
	4-Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L
Etalon	Patron primaire de détection du glucose	100mg/dl
Glucose		

➤ **Procédure**

Condition de teste :

- Longueur d'onde : 505 nm (490-550)
- Micro cuve : 1cm d'éclairage
- Température : 37°C / 15-25°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.
- Apporter les réactifs et les échantillons plasmatiques à température ambiante 37°C.

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1mL	1mL	1mL
Etalon (µl)	--	10 µL	--
Echantillon (µl)	--	--	10µL

- Mélanger bien les réactifs et l'échantillon plasmatique et incuber pendant exactement 10min à 37°C ou 20 min à la température ambiante (15-25°C).
- Lire l'absorption de l'étalon et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 min.

➤ **Calcul de la concentration :**

$$(Abs)Echantillon - (Abs) Blanc$$

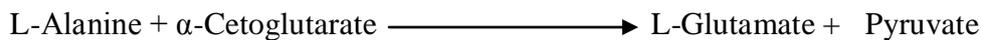
$$\text{Glucose dans l'échantillon (mg/dL)} = \frac{\text{---}}{\text{(Abs) Etalon} - \text{(Abs) Blanc}} \times \text{concentration de l'étalon (100mg/L)}$$

II.2.2.2. Dosage de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT/GPT) :

➤ Principe

L'Alanine Amino-Transférase appelée aussi pyruvate de glutamate transaminase (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine vers α -cétoglutarate formant la L-glutamate et le pyruvate. Le pyruvate produit est réduit au lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH,H⁺, selon le schéma réactionnel suivant :

ALAT



LDH



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

➤ Réactifs

Réactif 1	TRIS PH 7,8	100 mmol/L
Tampon	L-Alanine	500 mmol/L
Réactif 2	NADH	0,18 mmol/L
Substrat	Lactate déshydrogénase (LDH)	1200 U/L
	α -Cétoglutarate	15 mmol/L

➤ Procédure

Condition de test :

- Longueur d'onde : 340 nm
- Micro cuve : 1cm d'éclairage
- Température : 25°C/30°C/37°C.

Réactif de travail (ml)	1 ml
Echantillon (μL)	100μL

- Apporter les réactifs et les échantillons plasmatiques à température ambiante.

- Ajuster le spectrophotomètre avec de l'eau distillé.
- Pendant que le réactif de travail est au bain marie, à l'aide d'une micropipette on prend 1 ml, le mettre dans un tube puis ajouter 100µl de l'échantillon et mélanger
- La lecture des résultats se fait par le spectrophotomètre.

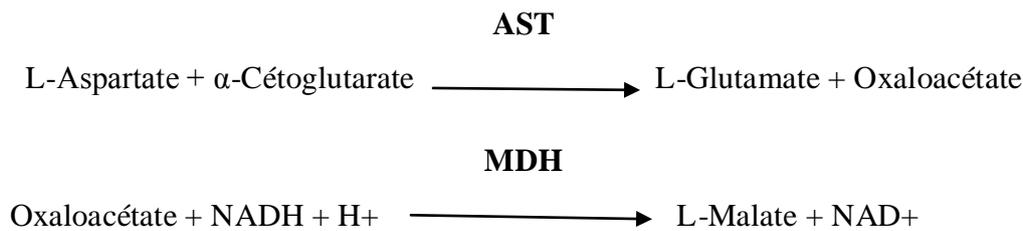
➤ **Calcul de la concentration :**

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

II.2.2.3. Dosage d'Aspartate Amino-Transférase (ASAT/GOT)

➤ **Principe**

L'Aspartate Amino-Transférase (ASAT) appelée aussi oxaloacétate de glutamate (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate vers α-cétoglutarate formant le L-glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit au malate par la malate deshydrogénase (MDH) et le NADH,H+, selon le schéma réactionnel suivant :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminé photo numériquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'AST dans l'échantillon.

➤ **Réactifs**

Réactif 1	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
Tampon	L-Aspartate	200 mmol/L
Réactif 2	NADH	0,18 mmol/L
Substrat	Lactate deshydrogenase (LDH)	800 U/L
	Malate deshydrogenase (MDH)	600 U/L
	α-Cétoglutarate	12mmol/L

➤ **Procédure**

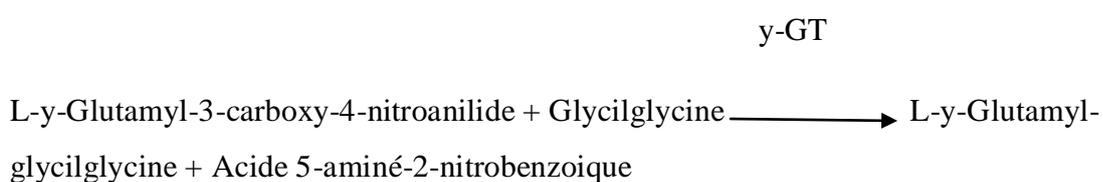
Remarque :

-Le mode opératoire et le calcul de la concentration sont les mêmes que l'ALAT.

II.2.2.4. Dosage de Gamma-GlutamylTransférase (γ -GT)

Principe

La gamma-glutamyl transférase (γ -GT) catalyse le transfert d'un groupe γ -glutamyl de la γ -glutamyl-p-nitroanilide au dipeptide accepteur glycylglycine, d'après la réaction suivante :



➤ **Réactifs**

Réactif 1	TRIS PH 8,25	100 mmol/L
Tampon		
Réactif 2	Glycylglycine	100 mmol/L
Substrat	L-y-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide	3 mmol/L

➤ **Procédure :**

- condition de teste :
 - Longueur d'onde : 405nm
 - Micro cuve : 1cm de raie spectrale
 - Température : 25°C/30°C/37°C

Réactif de travail (mL)	1 mL
Echantillon (μL)	100 μL

- Apporter les réactifs et les échantillons plasmatiques à température ambiante.
- Ajuster le spectrophotomètre avec de l'eau distillée.

- Le réactif de travail est déjà préparé dans des petits flacons, à l'aide d'une micropipette on prend 1ml, le mettre dans un tube puis ajouter 100µl de l'échantillon et mélanger.
- La lecture des résultats se fait par le spectrophotomètre.

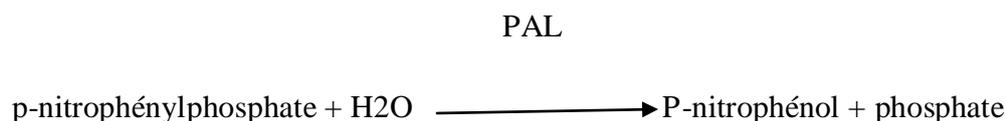
➤ **Calcul de la concentration :**

$$y\text{-GT (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 1190$$

II.2.2.5. Dosage de phosphatase alcaline

➤ **Principe :**

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate (pNPP) à un pH de 10,4, en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



La vitesse de formation du p-nitrophénol, déterminée par une photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

➤ **Réactif**

Réactif 1	Diéthanolamine (DEA) PH 10,4	1mmol/L
Tampon	Chlorure de magnésium	0,5 mmol/L
Réactif 2	p-nitrophényphosphate (pNPP)	10 mmol/L
substrat		

➤ **Procédure :**

1.condition de teste :

- Longueur d'onde : 405nm
- Micro cuve: 1 cm de raie spectrale
- Température : 25°C/30°C/37°C

Réactif de travail (mL)	1,2 mL
Echantillon (µL)	20 µL

- Apporter les réactifs et les échantillons plasmatiques à température ambiante.
 - Ajuster le spectrophotomètre avec de l'eau distillé.
 - Pendant que le réactif de travail est au bain marie, à l'aide d'une micropipette on prend 1 ml, le mettre dans un tube puis ajouter 20 µl de l'échantillon et mélanger.
 - La lecture des résultats se fait par le spectrophotomètre.
- **Calcul de la concentration :**

$$\text{PAL (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 3300$$

II.2.3. Sacrifice et prélèvement du foie

Après 3 semaines de traitement, les lapins des 4 lots, sont mis à jeûne pour être sacrifiés. Le sacrifice a été réalisé par un vétérinaire spécialiste. L'organe cible, le foie est prélevé, pesé et mis dans des piluliers contenant un liquide de fixation le formol à 10% pour leur fixation dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.

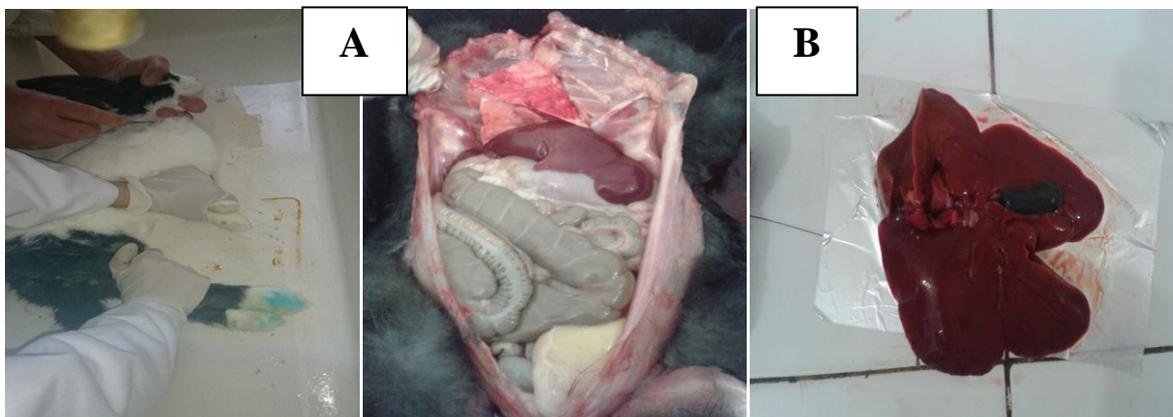


Figure 18 : (A) Sacrifice et Dissection du lapin, (B) foie prélevé (Photos originale).

II.2.4. Etude histologique

Pour rendre visible ce que l'on veut observer, il est nécessaire de mettre en œuvre des techniques diverses (préparation des échantillons) que l'on applique au matériel. Pour l'observation en microscope optique ou en microscope électronique, les coupes examinées sont le fruit des procédures techniques qui requièrent plusieurs étapes successives : fixation, inclusion, coupe, coloration, montage

- a) **Fixation** : La fixation est indispensable à la bonne conservation des structures (constituant cellulaire et tissulaire) et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur. Chaque organe mis dans un pilulier contenant du formol à 10% puis fragmenter pour faciliter la pénétration rapide et homogène du fixateur est déposé ensuite dans des cassettes en plastique (**Annexe**) puis plongé encore une fois dans du formol.
- b) **Circulation(automate)** : Entre la fixation et l'inclusion en paraffine plusieurs étapes sont nécessaires c'est qu'on appelle la circulation. La circulation consiste à faire séjourner les pièces dans une série de liquide intermédiaire. Ces étapes sont indispensables pour la réalisation et la confection des coupes fines à la paraffine. C'est un transfert de paniers de tissus d'un solvant à l'autre avec agitation continue des paniers dans un automate de type LEICA (**Annexe**).
- **Déshydratation (circulation)** : par immersion des cassettes (contenant le foie) dans des bains d'alcool de degré croissant (70° 90°, 100°) pour éliminer l'eau des tissus et le remplacer par un solvant de paraffine afin de réaliser une déshydratation en douceur et non brutale qui risque de rétracter les cellules.
 - **Eclaircissement** : l'alcool utilisé pour la déshydratation n'est pas miscible à la paraffine pour cela, il est éliminé par passage successifs dans deux bains de xylène (ou toluène) pendant 30 min chacun
 - **Imprégnation a la paraffine** : c'est la dernière étape de la circulation. La paraffine doit être chauffée pour se liquéfier, se fait dans deux bain successifs de paraffine pure fondue (56°C) afin d'éliminer l'xylène.
- c) **Enrobage (inclusion)** : A pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine. L'inclusion a été réalisée selon les étapes suivantes :
- Ecoulement de la paraffine fondue dans des moules métalliques (**Annexe**).
 - Orientation des fragments dans la paraffine.
 - Placer les cassettes sur lesquelles est inscrit le nom de l'animal au-dessus des moules. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel le fragment prélevé est inclus.
 - Les blocs sont ensuite démoulés.

- d) Confection des coupes :** les blocs de paraffine sont coupés avec un microtome (**Annexe**) permettant de réaliser des sections (coupes) de 2 à 4µm d'épaisseur. Les rubans des coupes sont étalés dans un bain marie (37°) (**Annexe**), puis récupéré et collés sur des lames de verre.
- e) Séchage :** Les lames sont égouttées ensuite séchées dans une étuve (**Annexe**)
- f) Déparaffinage :** a pour but d'enlever la paraffine du tissu pour permettre au colorant de pénétrer, on fait passer les lames dans deux bains de xylène pendant 3 à 5min.
- g) Hydratation :** sert à retirer le xylène du tissu et le faire remplacer par de l'eau. L'agent utilisé est l'alcool à concentration décroissants : 100° 90° 70° suivi d'un rinçage de 3 à 5 minutes à l'eau courant (**Annexe**).

h) Coloration HE :

La coloration d'hématoxyline-éosine 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 (2 à 3 minute).
- Rinçage à l'eau courant pour le lavage des lames.
- la coloration avec l'éosine (un colorant acide cytoplasmique) pendant 30 seconds.
- Rinçage à l'eau courant pour le lavage des lames

Après la coloration, on procède à une déshydratation et un éclaircissement des lames.

i) Coloration Trichrome de Masson

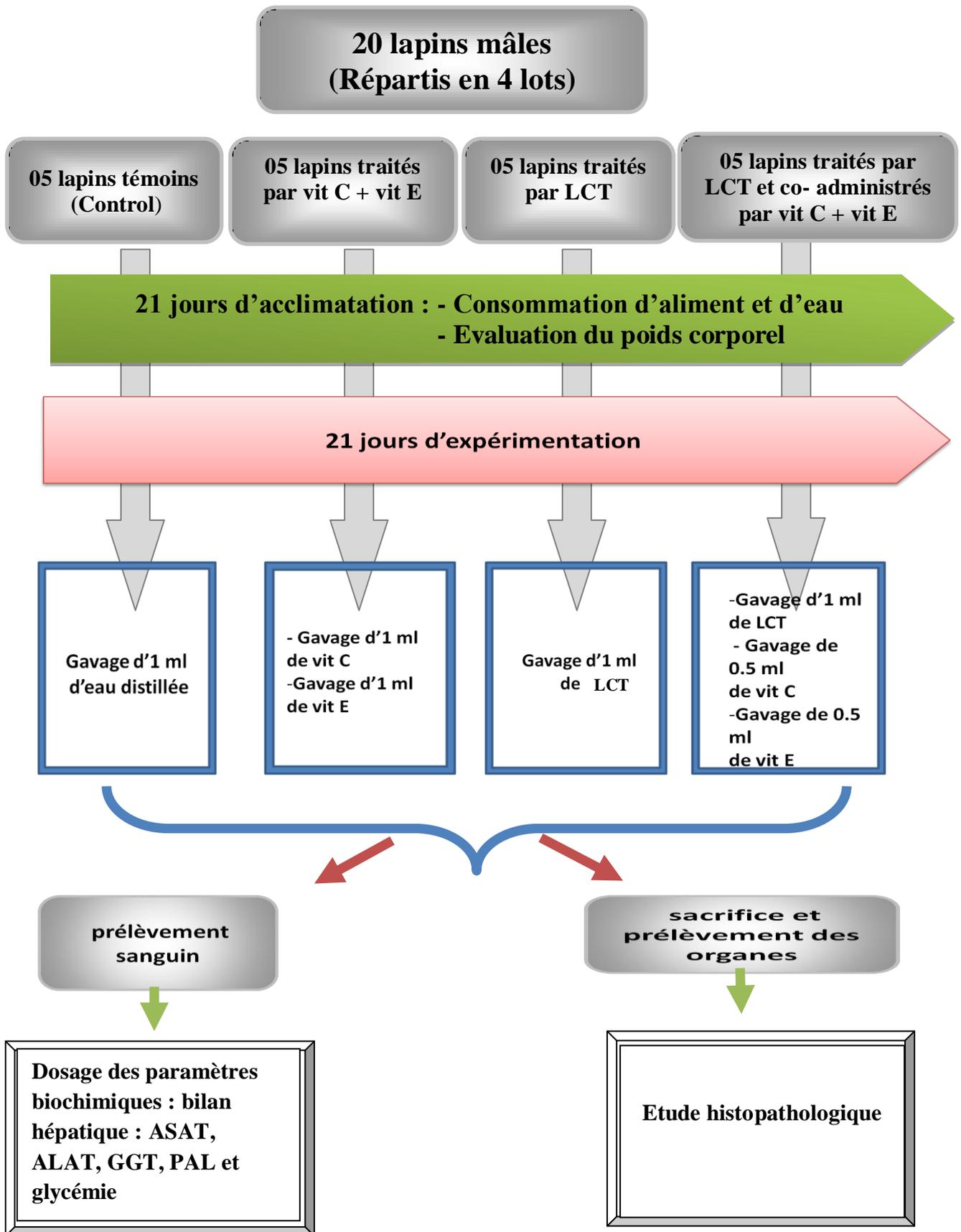
La coloration trichrome de Masson est utilisée pour différencier les fibres de collagène et le tissu musculaire dans des coupes histologiques. Comme son nom l'indique, cette coloration passe par les étapes suivantes :

- passer les lames dans 3 bains d'alcool puis rincer avec l'eau de robinet.
- introduire les lames dans le rouge ponceau (colorant cytoplasmique) pendant 3min puis rincer avec de l'eau de robinet.
- mener les lames dans un différentiateur (acide phosphomolybdique) pendant 3min puis rincer avec de l'eau de robinet
- puis mettre les lames dans le bleu d'aniline un colorant des fibres de collagène.

j) Montage :

Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis

Bains de xylène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre (**Annexe**). On dispose alors d'une « Préparation microscopique » prête à être observée au MO.



Organigramme de l'expérimentation



Résultats Et Discussion

III.1 Résultats :

Notre travail a porté sur la recherche de l'effet amélioratif des vitamines C et E combinées, nous avons d'abord provoqué une toxicité par un insecticide pyréthroïde de synthèse de type II « lambda- cyhalothrine », puis nous avons administré les vitamines C et E par gavage pour tester l'effet anti oxydant de ces derniers sur l'hépatotoxicité traduite par l'insecticide.

L'effet a été observé sur :

- Evolution pondérale, la prise d'aliment et de boisson.
- Variation des paramètres biochimiques.

III.1.1 Effet du traitement sur l'évolution pondérale

Les résultats du suivi quotidien du poids des lapins pendant la période d'acclimatation et toute la période du traitement sont représentés sur les figures sous- dessus.

a) Période d'Acclimatation

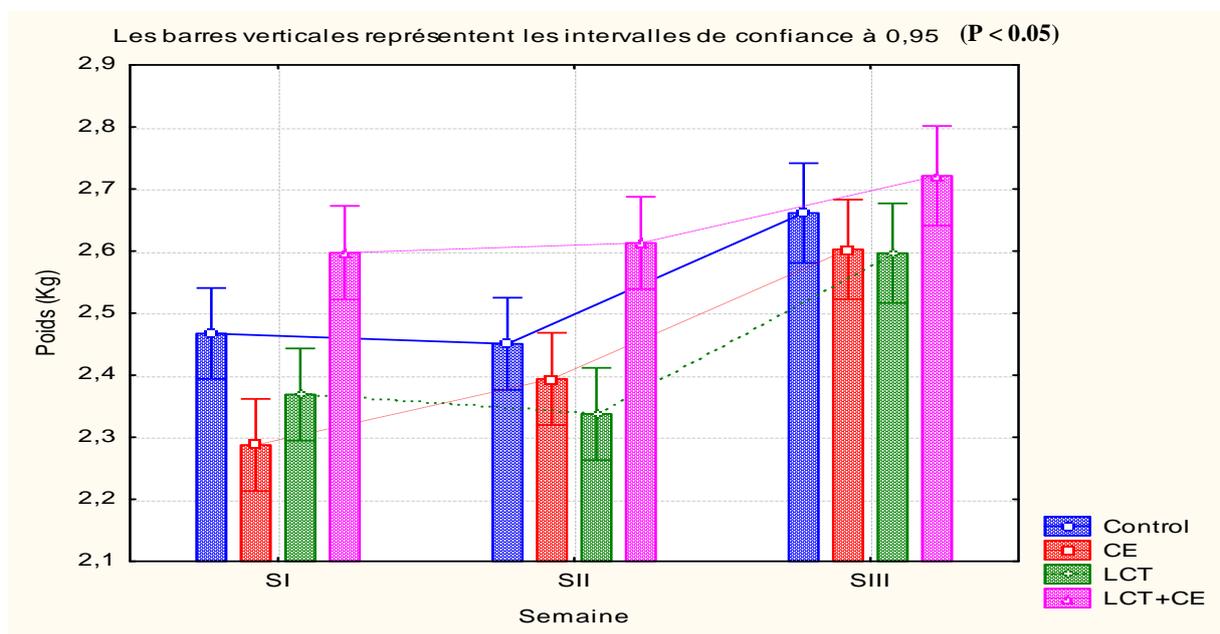


Figure 19 : Evolution pondérale pendant la période d'acclimatation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT et LCT+CE).

D'après les résultats présentés sur la **figure 19** (et **tableau I Annexe 4**), après 21 jours d'acclimatation, une prise du poids corporel a été observée chez les lapins des 4 lots qui deviennent homogène à partir de la 3^{ème} semaine.

b) Période d'expérimentation

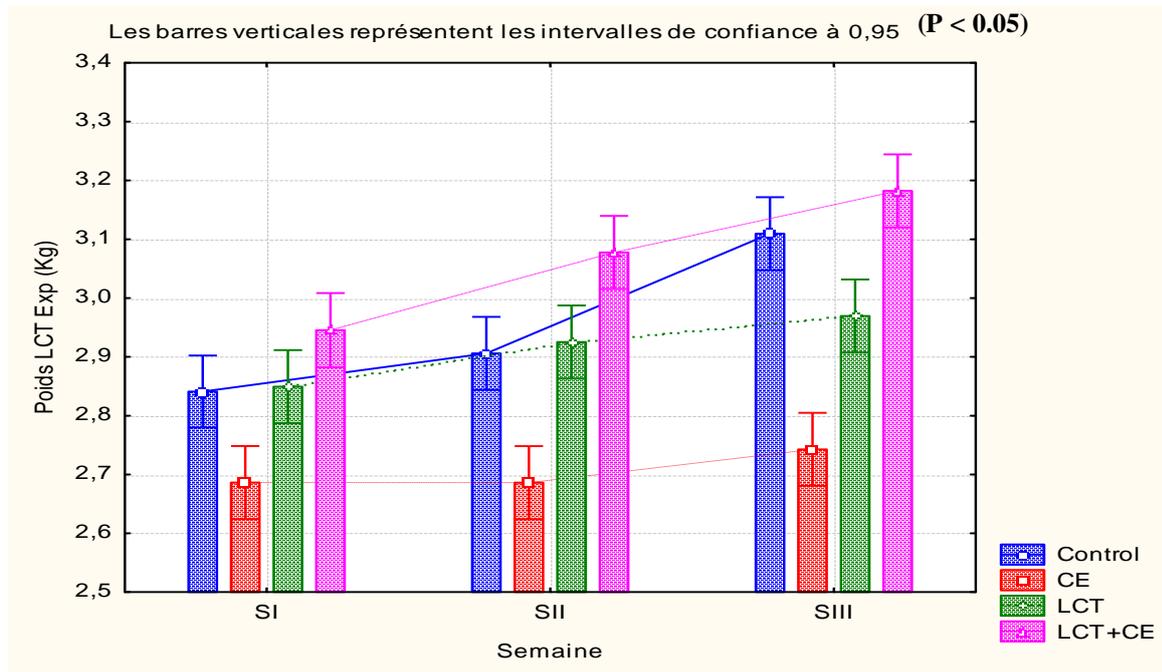


Figure 20 : Evolution pondérale pendant la période d'expérimentation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT et traité LCT+CE).

D'après les résultats présentés dans **la figure 20 et (le tableau IV Annexe 5)**, pendant la 1^{ère} semaine le poids moyen du lot traité par LCT est constant ($2,84 \pm 0,25$) par rapport à celui du lot témoin ($2,84 \pm 0,12$), mais supérieure à celui du lot traité CE ($2,68 \pm 0,23$) et inférieure au lot co-traité par LCT+ CE ($2,94 \pm 0,095$).

Durant la deuxième semaine les lapins de lot traité par LCT présentent une légère prise poids ($2,92 \pm 0,24$), légèrement supérieur à celui du lot témoin ($2,90 \pm 0,092$) et au lot traité par CE ($2,68 \pm 0,13$), tandis que le poids moyen du lot LCT+CE à augmenter par rapport à la 1^{er} semaine ($3,07 \pm 0,12$).

Au cours de la 3^{ème} semaine le poids moyen du lot traité par LCT ($2,96 \pm 0,255$) est supérieure à celui du lot traité par CE ($2,74 \pm 0,252$), mais inférieure au lot témoin et lot LCT+CE ($3,10 \pm 0,05$) et ($3,18 \pm 0,25$) respectivement, ou il présente une forte augmentation par rapport aux deux premières semaines.

Ceci permet de dire que le traitement par LCT perturbe l'évolution pondérale à partir de la 3eme semaine on la diminué, cependant la co-administration des vitamines C et E combiné favorise la prise du poids, probablement par son effet protecteur contre la toxicité le LCT.

III.1.2. Effet du traitement sur la prise de l'alimentation

Les résultats du suivi quotidien de la prise d'aliment des lapins pendant la période d'acclimatation (3 semaines) et la période du traitement (21 jours) sont représentés sur les figures sous- dessus.

a) Période d'acclimatation

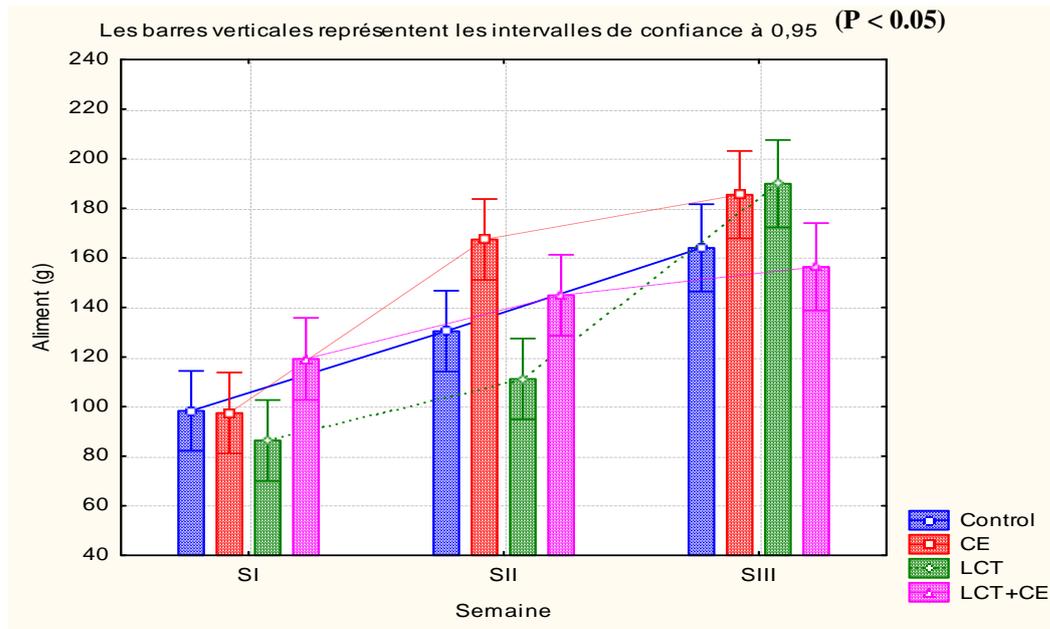


Figure 21 : Variation de la prise d'aliment en (g) pendant la période d'acclimatation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT et traité LCT+CE).

Les résultats rapportés sur **la figure 21 et (le tableau II Annexe 4)**, montrent une augmentation de la prise alimentaire après 3 semaines d'acclimatation pour l'ensemble des lapins des 4 lots, qui deviennent homogène à partir de la 3eme semaine.

Donc l'adaptation au nouvelle condition nécessite une période de 14 jours dans notre étude.

a) Période d'expérimentation

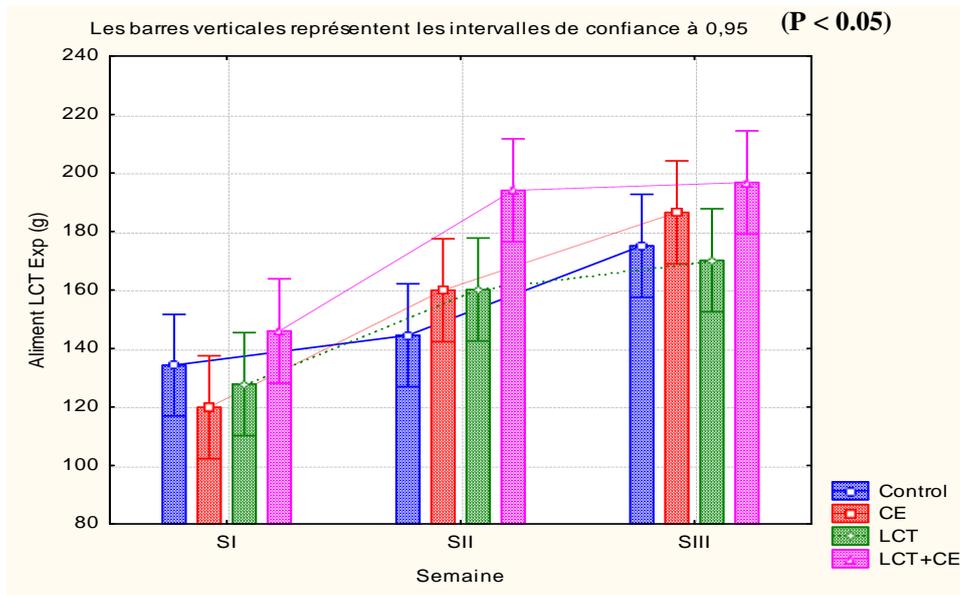


Figure 22 : Variation de la prise d'aliment en (g) pendant la période d'expérimentation chez les lapins mâles (témoin, traité CE, traité LCT et traité LCT+CE).

D'après les résultats présentés dans **la figure 22 et (le tableau V Annexe 5)**, au cours de la 1^{ère} semaine de traitement, une diminution de la prise moyenne d'aliment a été observée chez les lots traités par LCT uniquement et CE est de $(127,82 \pm 26,95)$ et $(119,91 \pm 29,64)$ respectivement, comparé au lot témoin $(134,29 \pm 20,43)$. Cependant une augmentation a été observé chez le lot LCT+CE $(145,98 \pm 14,53)$ par rapport au lot témoin et lot traité par LCT.

Tandis qu'une forte augmentation de la prise moyenne d'aliment a été observé chez les lots traités par LCT uniquement, CE et LCT+CE est de $(160,17 \pm 56,74)$, $(159,91 \pm 56,77)$ et $(194,08 \pm 59,28)$ respectivement comparé au lot témoin $(144,51 \pm 49,85)$ pendant la 2^{ème} semaine.

Durant la 3^{ème} semaine une diminution de la consommation moyenne d'aliment a été observée chez le lot traité par LCT uniquement $(170,17 \pm 75,79)$ comparé au lot témoin $(175,14 \pm 26,03)$. Cependant une augmentation a été observé chez le lot traité par CE et LCT+CE $(186,54 \pm 80,73)$ et $(196,80 \pm 77,95)$ respectivement comparé au lot témoin.

On peut conclure que l'administration des vitamines C et E combiné à un effet positif sur l'augmentation de la consommation alimentaire moyen, cet effet a été observé durant les 3 semaines.

III.1.3. Effet du traitement sur la consommation d'eau :

Les résultats du suivi quotidien des lapins pendant la période d'acclimatation et la période du traitement sont représentés sur les figures sous- dessus.

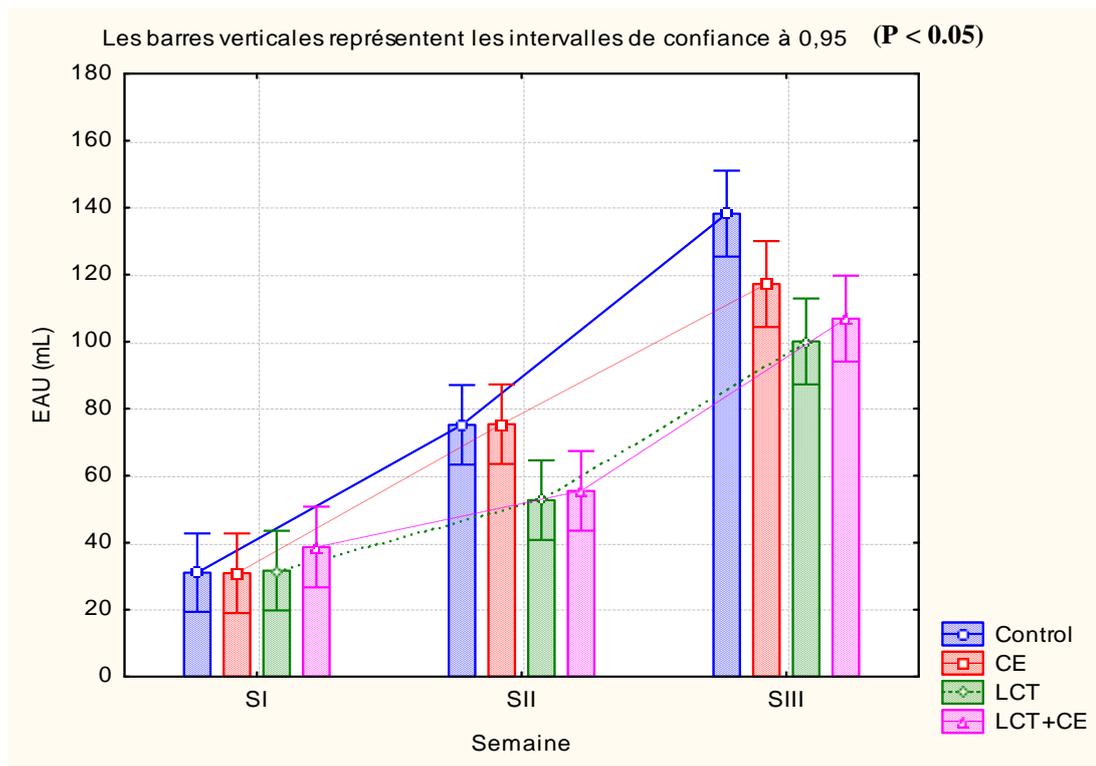
a) Période d'acclimatation

Figure 23 : Variation de la prise d'eau en (ml) pendant la période d'acclimatation chez les lapins males (témoins, traité CE, traité LCT, traité LCT+CE).

D'après Les résultats rapportés dans **la figure 23 et (le tableau III Annexe 4)**, on remarque que le même résultat a été observé sur la consommation moyen d'eau chez les lapins des 4 lots, d'où une augmentation a été remarqué pendant les 3 semaines.

b) Période d'expérimentation

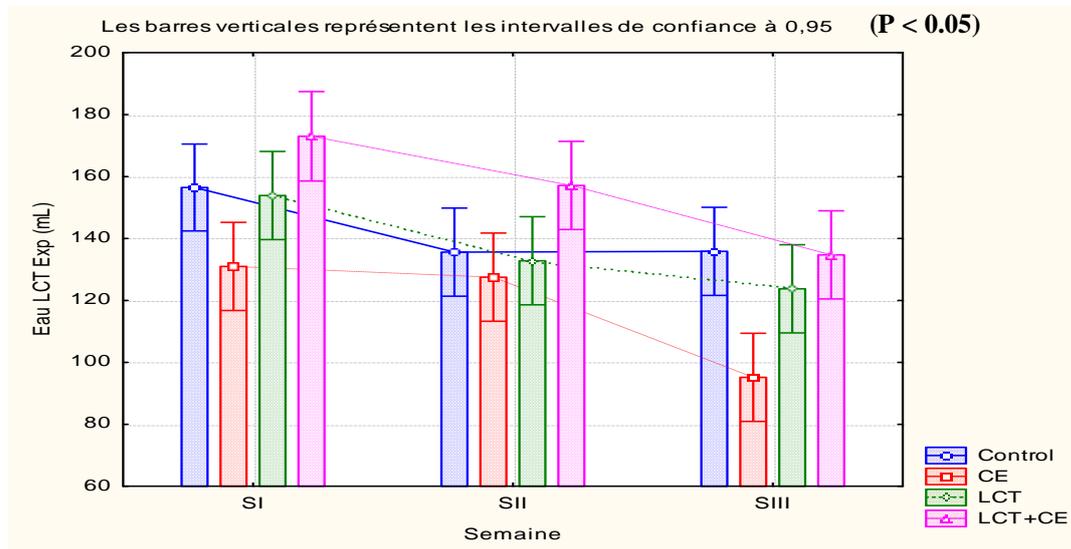


Figure 24 : Variation de la prise d'eau en (ml) pendant la période d'expérimentation chez les lapins mâles (témoins, traité CE, traité LCT et traité LCT+CE).

D'après les résultats présentés dans la figure 24 et (le tableau VI Annexe 5), on observe durant la 1^{er} semaine d'expérimentation une diminution dans la consommation moyenne d'eau chez les lots traités par LCT et CE ($153,83 \pm 61,40$) et ($130,97 \pm 69,07$) respectivement en comparaison au lot témoin ($156,45 \pm 28,05$). Cependant une augmentation a été observé chez le lot co-traité par LCT+CE ($173,00 \pm 42,03$) par rapport aux lot témoin et traité par LCT uniquement.

Au cours de la deuxième semaine on remarque une diminution dans la consommation moyenne de la boisson chez les lapins des 4 lots par rapport à la 1^{ere} semaine, ou une diminution de taux moyen de la consommation d'eau chez les lots traités par LCT et CE ($132,80 \pm 48,43$) et ($127,51 \pm 57,52$) comparé au lot témoin ($135,60 \pm 32,15$), tandis qu'une augmentation de la consommation moyenne d'eau a été observé chez le lot LCT+CE ($175,11 \pm 21,78$) comparé au lot témoin et traité par LCT.

Pendant la 3^{eme} semaine une diminution dans la consommation moyenne d'eau a été observé pour les lots traités par LCT uniquement, CE et LCT+CE ($123,71 \pm 37,15$) ($95,17 \pm 44,30$) et ($134,71 \pm 17,10$) comparativement au lot témoin ($135,85 \pm 11,91$).

III.1.2 Effet du traitement sur les paramètres biochimiques

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

III.1.2. 1 Glycémie

Les résultats rapportés sur **la figure 25 et (tableau VII Annexe 6)**, montrent que le traitement par LCT, pendant 21jrs provoque une augmentation significative du taux plasmatique en glucose chez le lot traité par LCT et CE ($1,41\pm 0,60$) et ($1,40\pm 0,07$) par rapport au lot témoin ($1,34\pm 0,00$). Cependant nous avons notés une diminution de la glycémie chez le lot traité par LCT+ CE ($1,27\pm 0,09$).

Le traitement par la vitamine C et E à diminué la glycémie, en comparaison avec le lot (LCT).

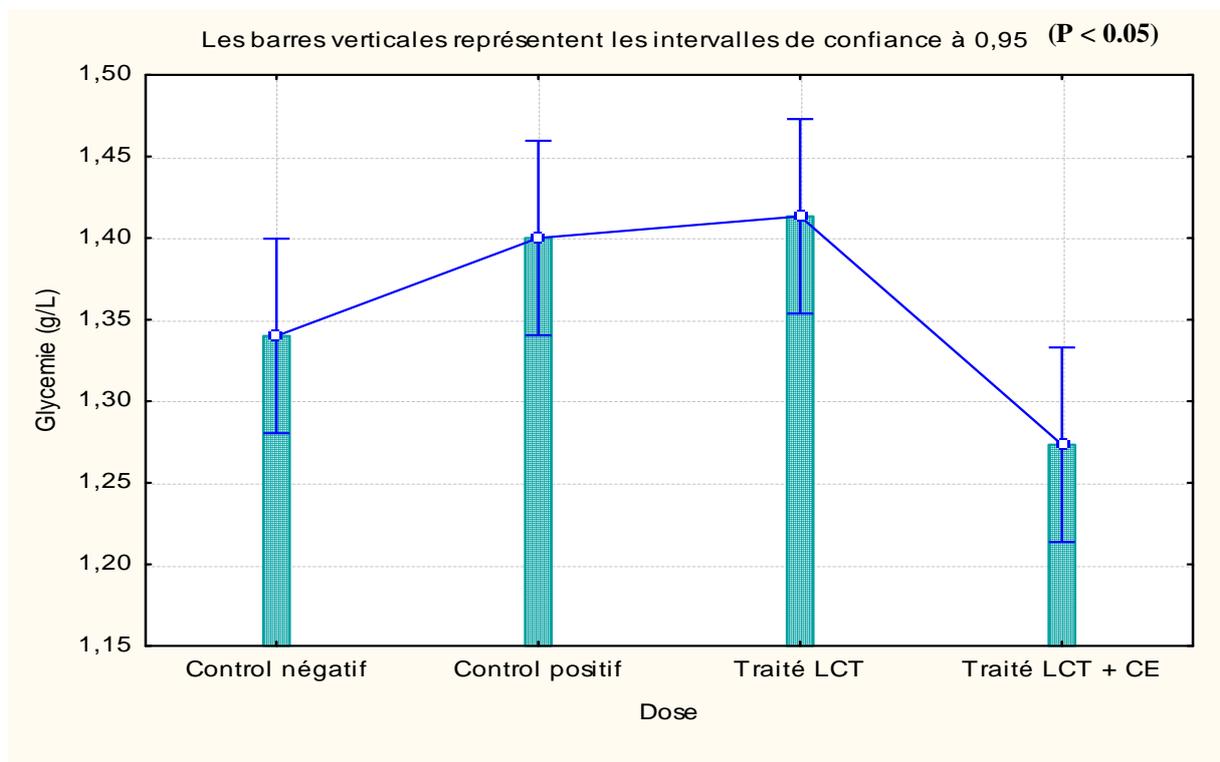


Figure 25 : Variations de la glycémie chez les lots : témoin, traité par CE, traité par LCT et traité par LCT+ vit C + vit E.

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

D'après les résultats représentés sur la figure 26 et (le tableau VIII Annexe 6), on observe une diminution du taux sérique en ASAT chez les lots traités par LCT et CE ($31,68 \pm 7,58$) et ($25,30 \pm 8,30$) respectivement, comparé au lot témoin ($34,40 \pm 9,96$). Cependant une légère diminution a été observé chez le lot LCT+CE ($28,63 \pm 5,70$) par rapport au lot traité par LCT et au lot témoin.

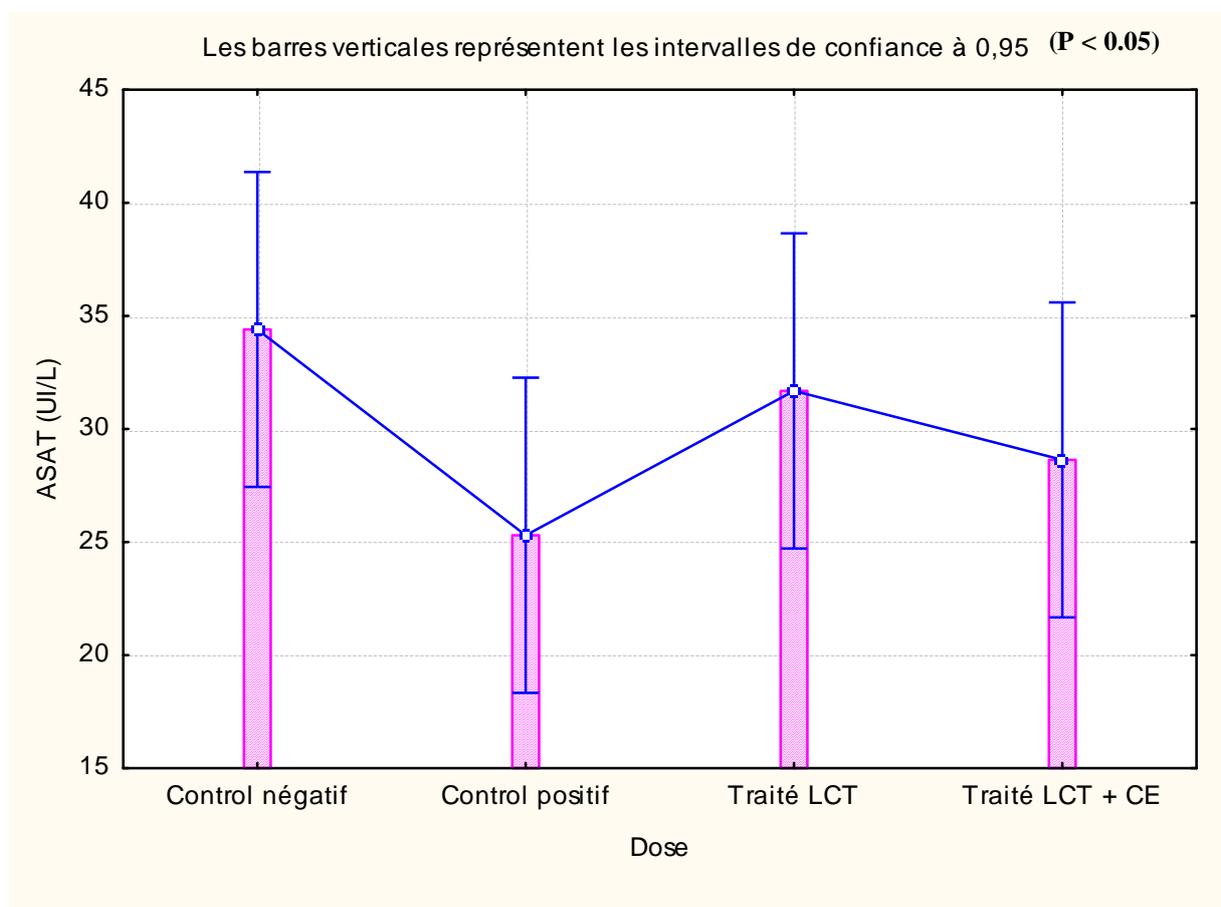


Figure 26 : Variations du taux sérique en ASAT chez les lapins témoin, traité par CE, traités par LCT et traité par LCT+ vit C + vit E pendant 21 jours.

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

D'après les résultats représentés sur la figure 27 et (le tableau IX Annexe 6), on observe que le taux sérique en ALAT augmente légèrement chez les lots traités par LCT et CE ($31,83 \pm 7,63$) et ($31,50 \pm 20,93$) respectivement, en comparaison avec le lot témoin ($31,05 \pm 2,13$). Cependant une augmentation significative du taux sériques en ALAT chez le lot co-traités par Les vitamines C et E ($84,72 \pm 19,09$) par rapport aux lots témoin et traité par LCT uniquement.

Cette augmentation chez le lot LCT+CE est due à un lapin malade.

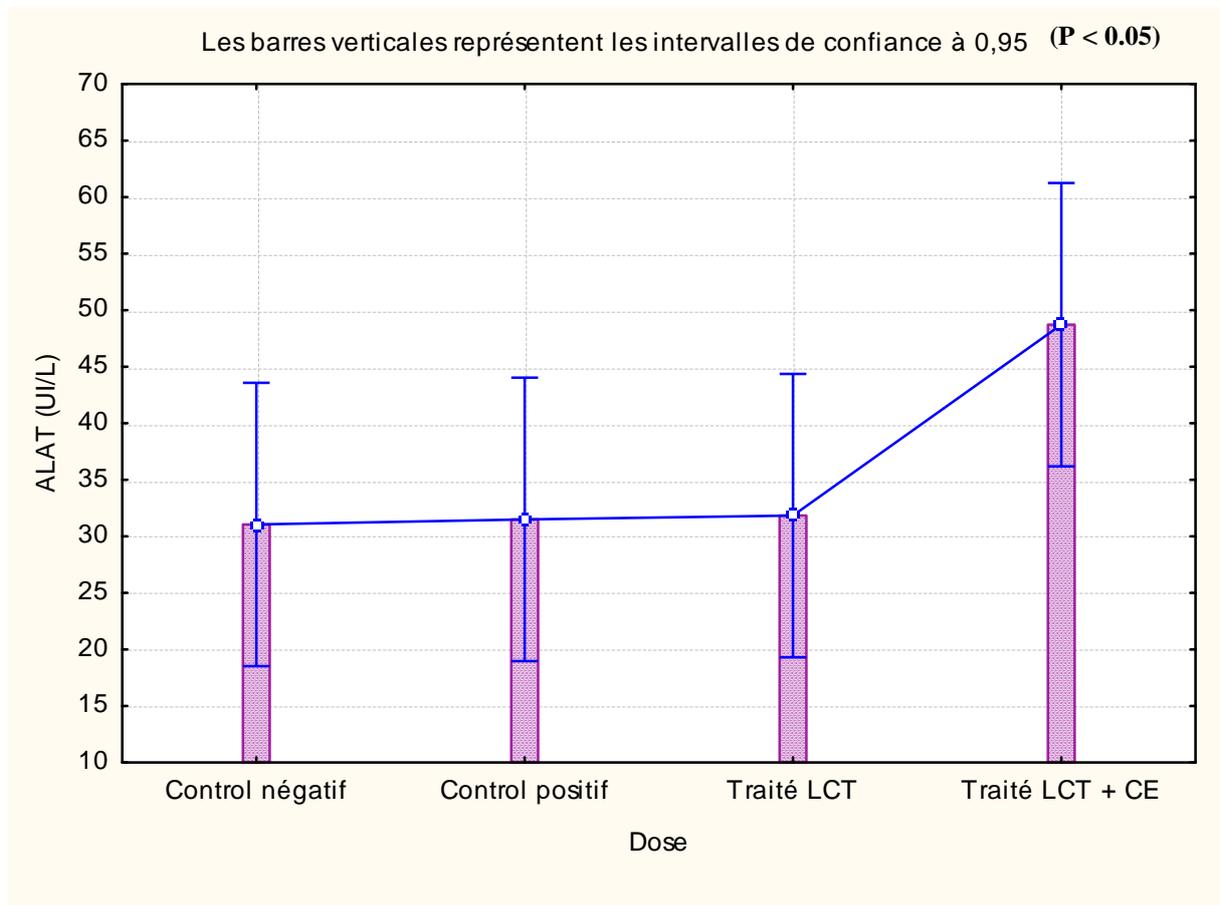


Figure 27 : Effet du traitement par LCT et LCT + vit C+ vit E en comparaison avec le témoin sur les taux sériques d'ALAT des lapins pendant 21 jours.

III.1.2. 4 Activité enzymatique de la γ -Glutamyl Transferase (γ -GT)

Les résultats du dosage plasmatique de l'activité enzymatique de la γ -GT représentés sur la figure 28 et (le tableau X Annexe 6), indiquent une légère augmentation chez les lots traités par LCT uniquement et CE ($9,61 \pm 1,72$) et ($10,73 \pm 7,41$) respectivement par rapport au lot témoin ($8,35 \pm 1,15$). Cependant une forte augmentation a été observé chez le lot LCT+CE ($16,65 \pm 13,05$) comparé au lot traité par LCT et au lot témoin.

Cette augmentation chez le lot LCT+CE est due à un lapin malade.

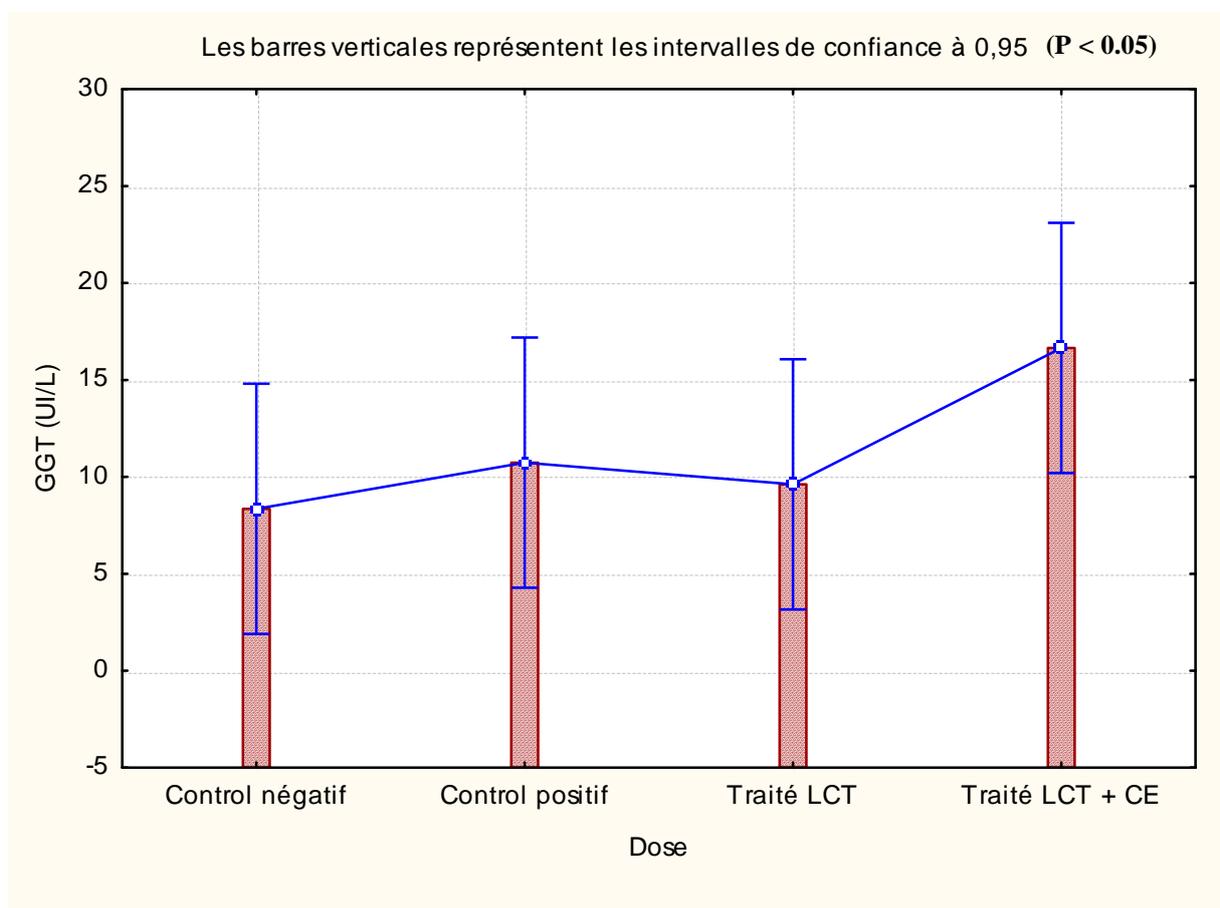


Figure 28 : Effet du traitement par LCT et LCT+ vit C+ vit E en comparaison avec les témoins sur le taux sérique du γ -GT des lapins à 21jours.

III.1.2.5. Activité enzymatique de la Phosphatase Alcaline

Les résultats illustrés sur la **figure 29** et (**le tableau XI Annexe 6**), montrent une diminution du taux sérique de la phosphatase alcaline chez les lots traités par LCT uniquement et CE ($478,50 \pm 118,79$) et ($388,00 \pm 139,71$) en comparaison au lot témoin ($509,00 \pm 141,34$). Alors qu'une augmentation a été observé chez les lots traité par LCT+CE ($538,83 \pm 205,45$) par rapport au lot traité par LCT et au lot témoin.

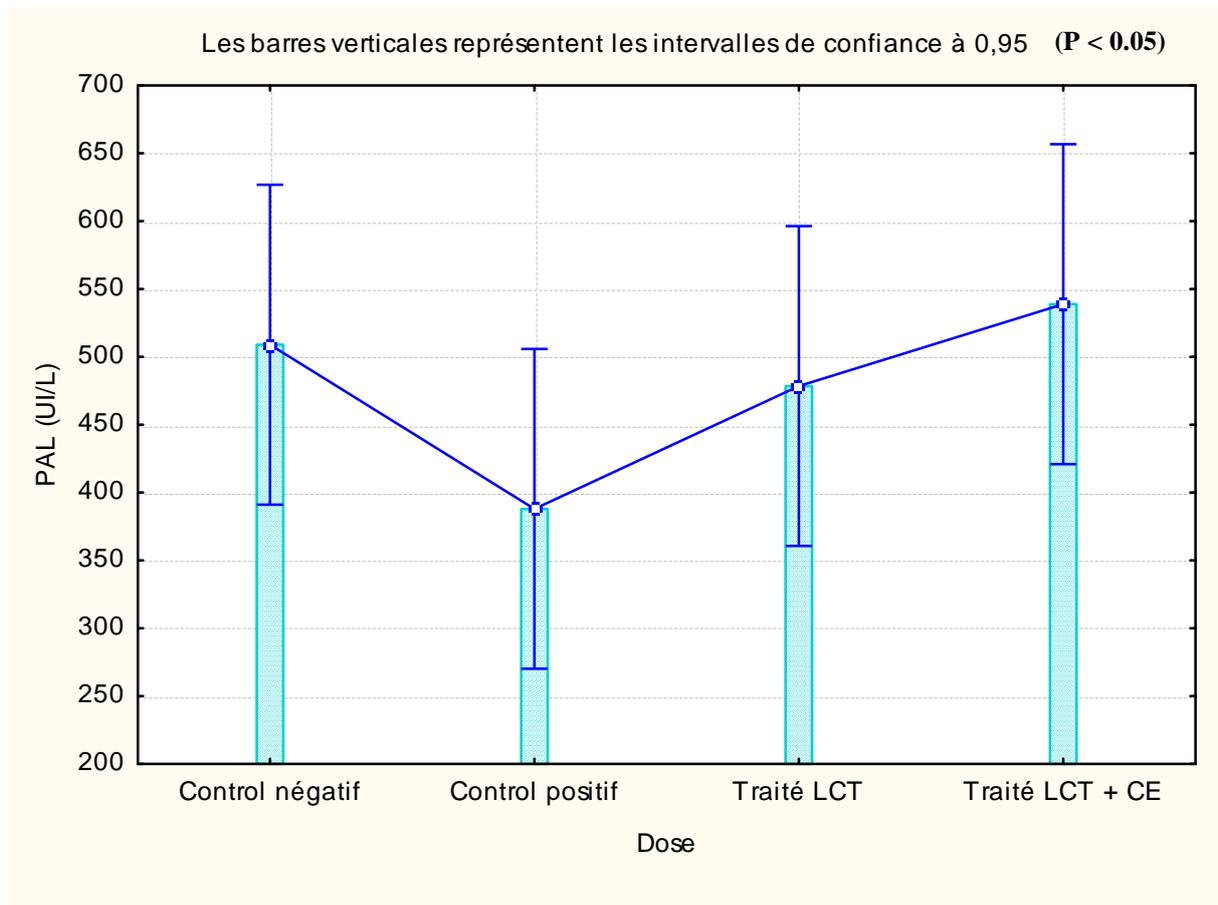


Figure 29 : Effet du traitement par LCT et LCT + vit C +vit E en comparaison avec les témoins sur le taux sérique de la phosphatase alcaline des lapins à 21jours.

III.1.3. Effet du traitement sur l'histologie du foie

L'examen macroscopique de foie des lapins traités par lambda cyhalothrine révèle certaines lésions en comparaison à ceux de foie des lapins des lots témoins et co-administrés par la Vit C et Vit E. et permettra ainsi de comprendre l'architecture hépatique et de mettre en évidence les lésions causées par le traitement

a. Lot témoin :

L'observation des coupes histologique du parenchyme hépatique des lapins témoin révèle une organisation histologique d'un foie normal avec une architecteur lobulaire habituel : plusieurs lobules possèdent une forme hexagonale caractérisée par la présence des travées hépatocytaires disposé en fils radiaires autour d'une veine Centro-lobulaire (**VC**), dont la limite hexagonale irrégulière du lobule est défini par les espaces portes (**EP**) qui comprennent les vaisseaux sanguins et canaux les plus volumineux parcourant l'organe à l'intérieure d'un réseau ramifié de nature collagène, ces dernier contiennent également les canaux biliaires qui transportent la bile du foie vers l'intestin grêle ou elle est secrété.

Autour de l'espace porte, on observe des travées anastomosées d'hépatocytes (**H**), entre lesquelles circulent les capillaires sinusoides (**S**) sous forme d'espace peu coloré, ces capillaires sont bordés par les cellules endothélial, cellule phagocytaire telle que les cellules kupffer, cellules étoilées Etc.

Les hépatocytes sont de grand cellules polyédrique étroitement serrées les unes contre les autres, elles possèdent un cytoplasme dense (rose définit par la coloration de (HE) ; rouge par la coloration de (Trichrome de Masson) et un ou deux noyau arrondie de taille variable (cellule binucléés) (noyau bleu/violet définit par la coloration (HE)) ; noyau bleu foncé/noir définit par la coloration de Trichrome de Masson), comportent une chromatine dispersée à la périphérie.

b. Lot traité par lambda cyhalothrine :

L'examen du parenchyme hépatique traiter pendant 21 jours par lambda cyhalothrine par un faible puis un moyen grossissement à révèle un architecteur plus au moins désorganiser des lobules hépatiques, cette désorganisation est caractérisée par :

- Une délitation importante de la veine centro-lobulaire et des espaces porte, ainsi qu'une distension de la totalité des sinusoides.
- Des infiltrats inflammatoires periportale polymorphe
- Une congestion sanguine locale, destruction (lésion) des hépatocyte peri-portale et une péliose ainsi qu'une cholestase qui est un signe d'agression d'hépatite aigue.

C. Lot traité par lambda cyhalothrine et les vitamines C et E (LCT+CE)

La structure du parenchyme hépatique chez les lapins traités par LCT et co-administrer par Les vitamines E et C montre un architecteur lobulaire moins désorganiser à celle observé chez les lapins traiter par lambda cyhalothrine uniquement, avec une très faible congestion locale, infiltrat lymphocytaire minime et une dilatation plus au moins importante des espaces portes et des capillaires sinusoidaux.

-Nous avons aussi remarqués une cholestase très minime ou les travées hépatocytaires sont bien structurées comme celle observé chez les témoins.

- Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoin
- Coloration HE

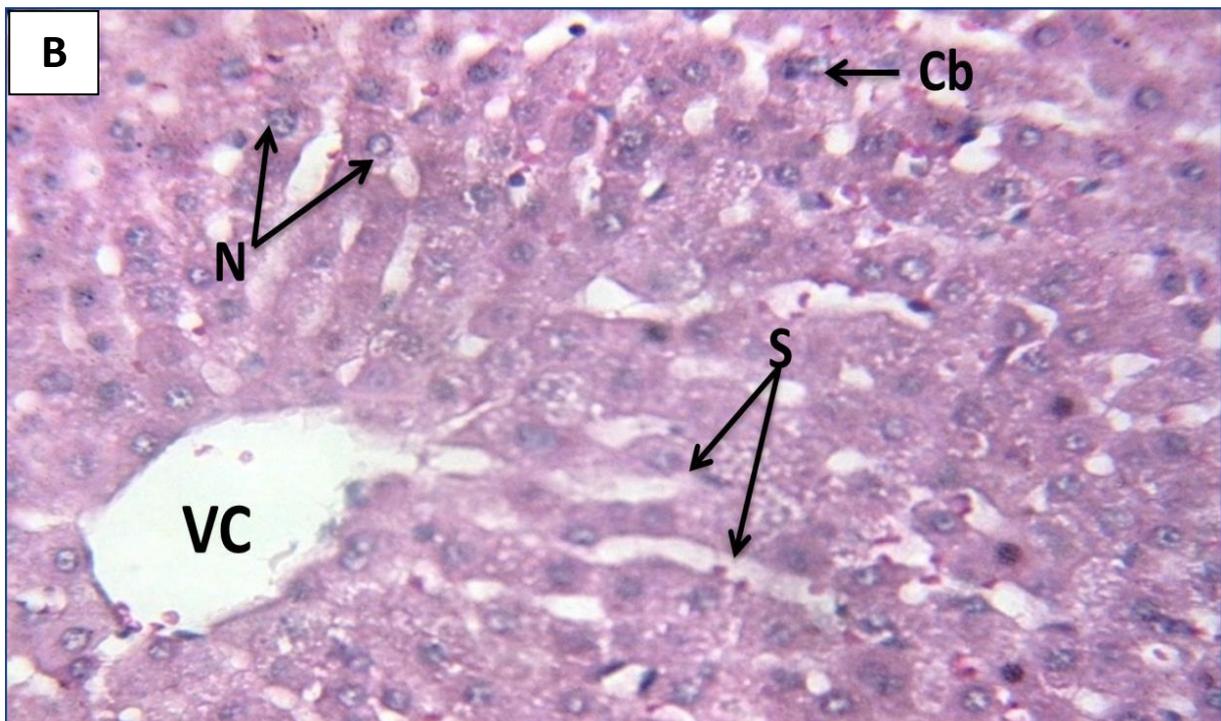
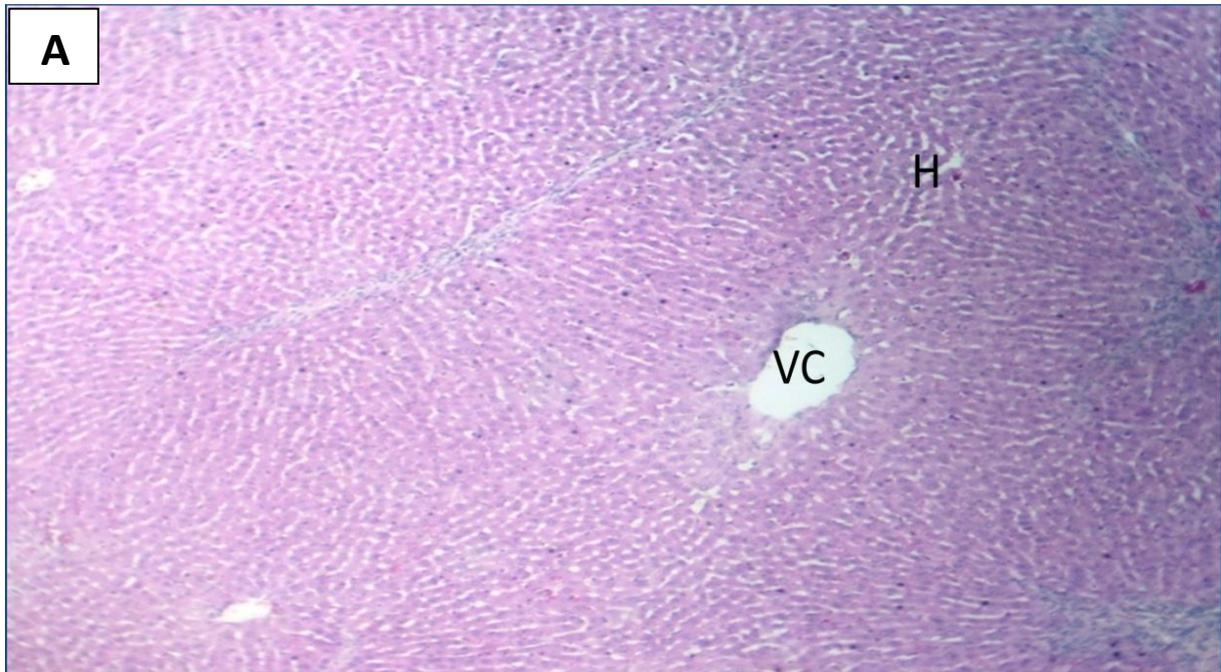


Planche 1 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoins mettant en évidence une architecture lobulaire normale avec une veine centro-lobulaire et des hépatocytes avec des noyaux arrondis et une légère inflammation. Coloration HE, (A) : Gr X 10 ; (B): Gr X 40

Légende : H : hépatocytes ; S : sinusoïde ; VC : veine Centro-lobulaire, Cb : cellules binucléées ;

N : noyaux.

➤ Coloration trichrome :

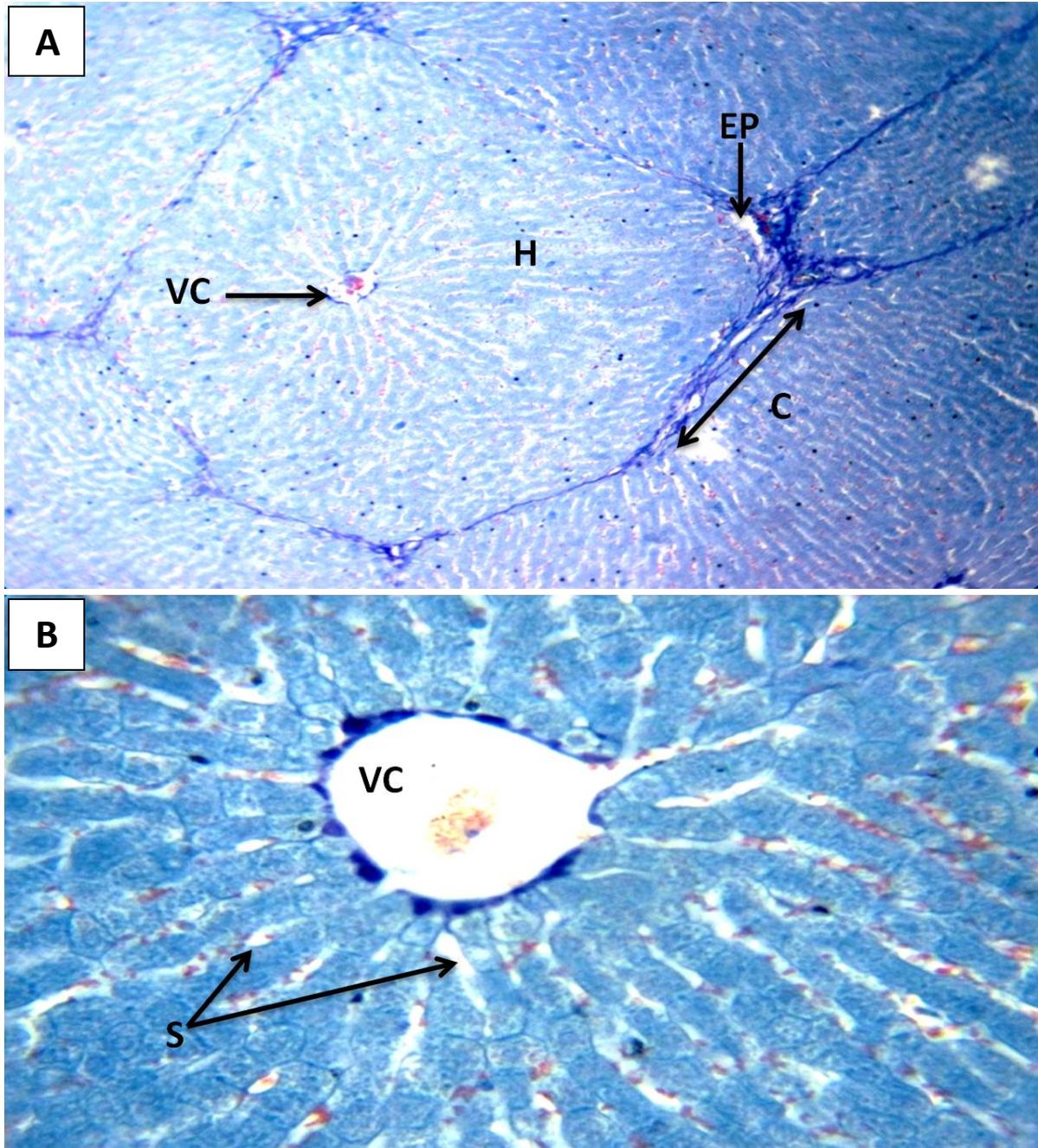


Planche 2 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoin mettant en évidence une architecture lobulaire normale, organisée. Coloration trichrome ; (A) : Gr X 10 ; (B) : Gr X 40
Légende : H : Hépatocytes ; S : sinusöide ; VC : veine Centro-lobulaire ; C : bande de tissu fibreux (collagène) ; EP : espace porte

- Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par vit C et vit E
- Coloration HE

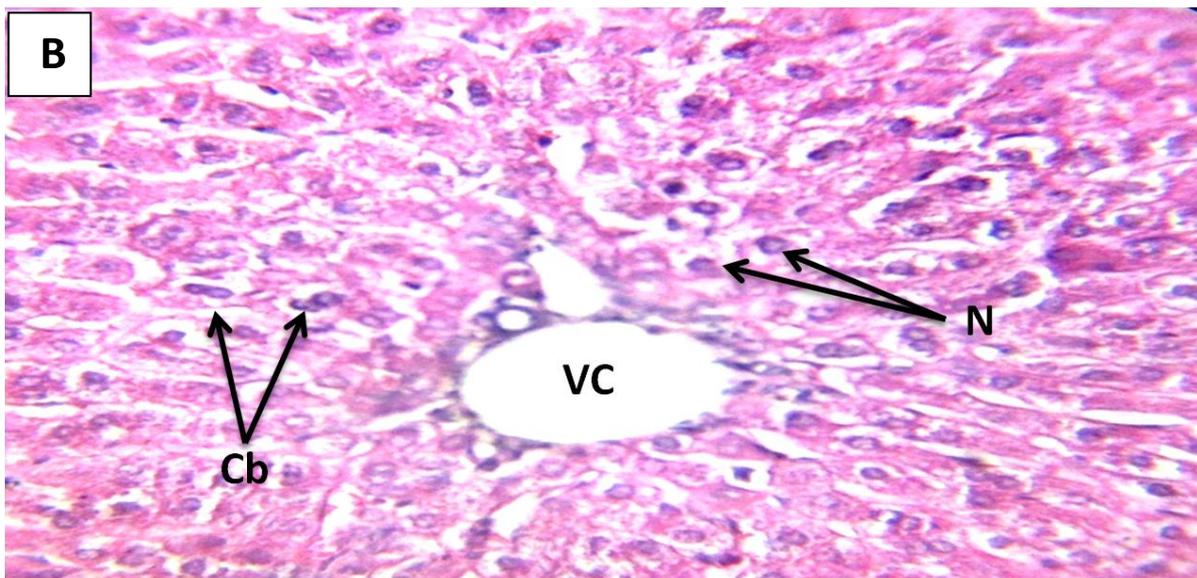
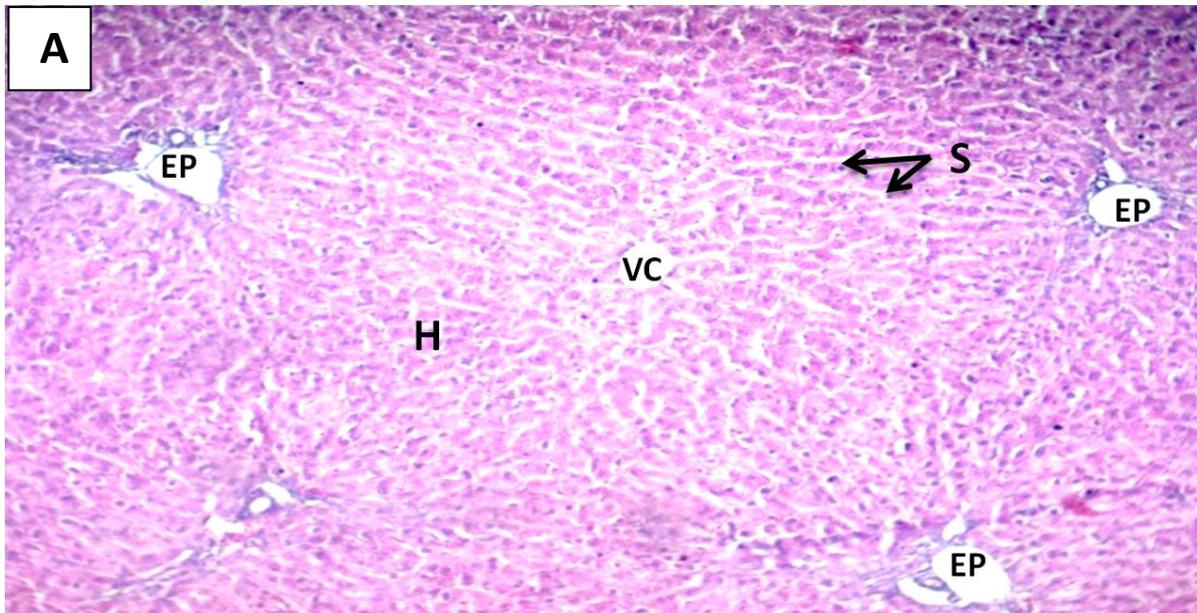


Planche 3 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par vit C et E, mettant en évidence une architecture lobulaire normale, des hépatocytes avec des noyaux arrondis et un infiltrat des lymphocytes minime. Coloration HE ; (A) : Gr X 10 ; (B) : Gr X 40.

Legende : H : hépatocytes ; S : sinusoïde ; VC : veine Centro-lobulaire ; EP : espace porte ;

Cb : cellules binucléés ; N : noyaux.

➤ Coloration Trichrome :

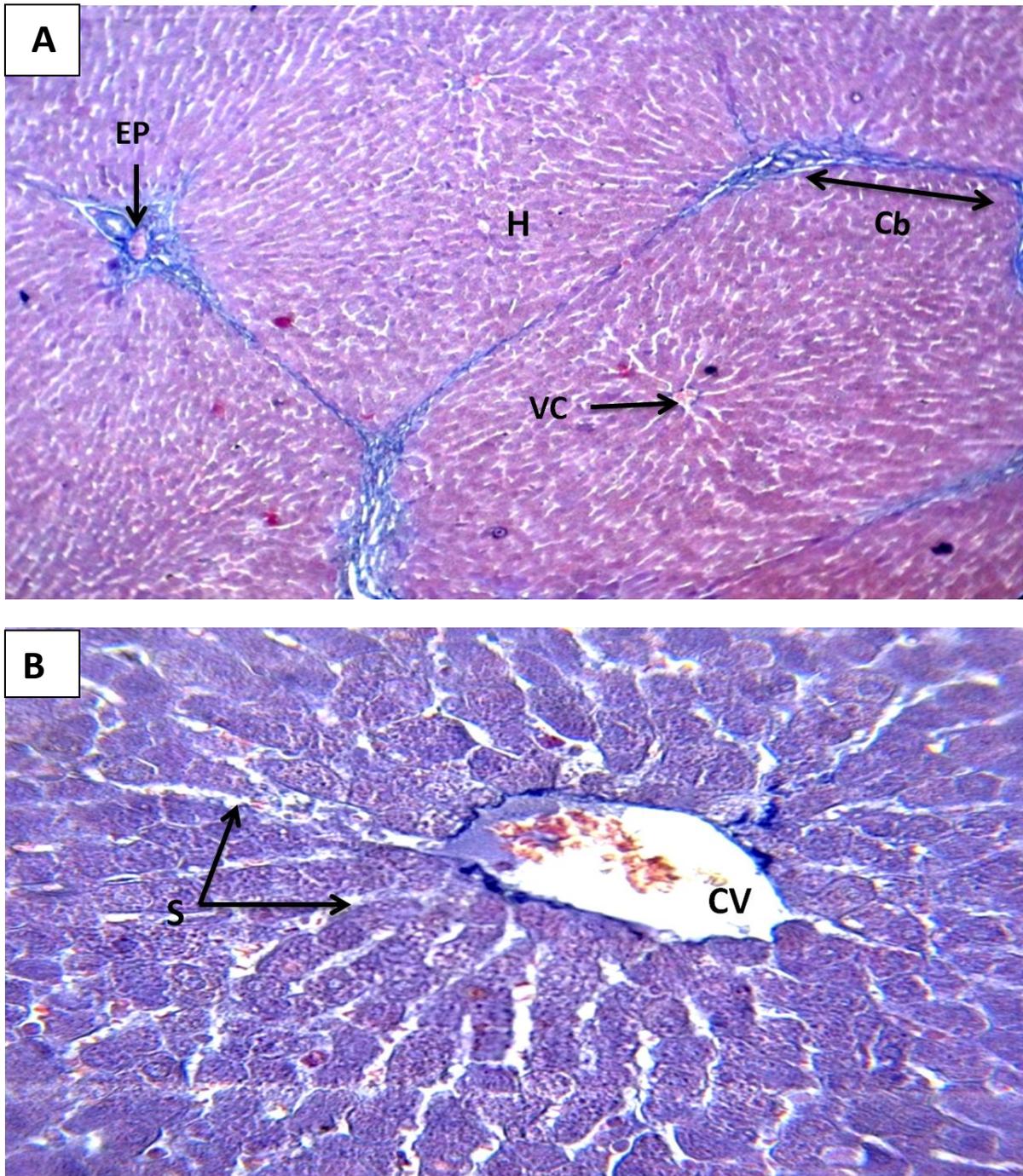


Planche 4 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par vit C et E mettant en évidence une architecture lobulaire normale organisée. Coloration trichrome ; (A) : Gr X 10 ; (B) : Gr X 40. **H** : hépatocytes ; **S** : sinusoïde ; **VC** : veine Centro-lobulaire ; **EP** : espace porte ; **Cb** : bande de collagène

- Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par lambda cyhalothrine (LCT) /
- Coloration HE

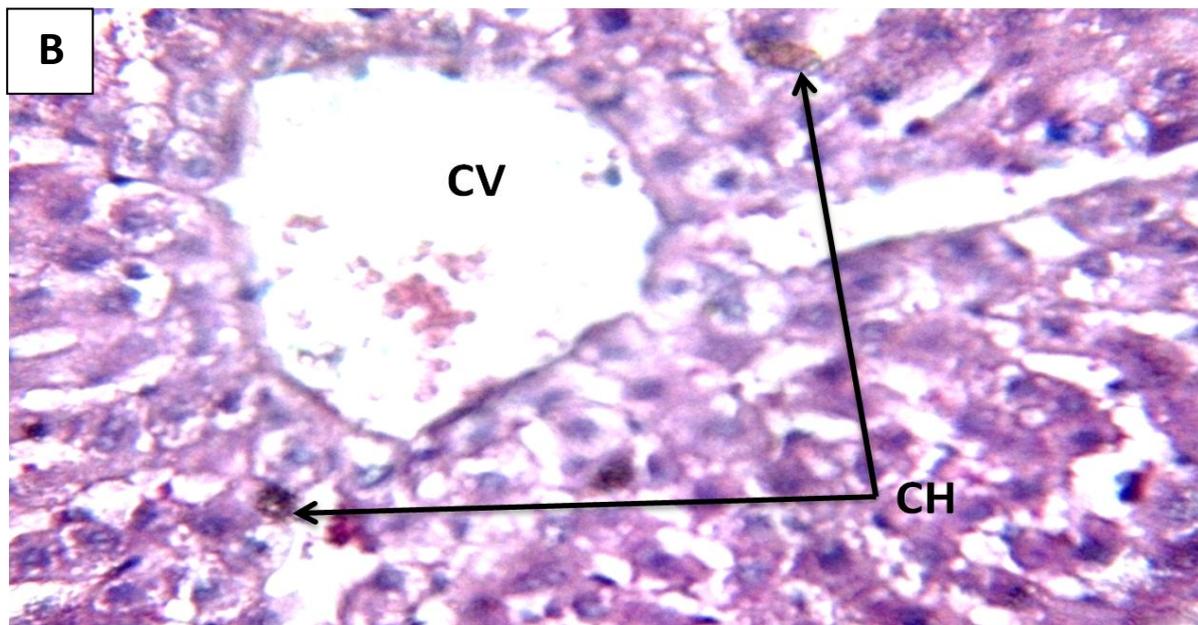
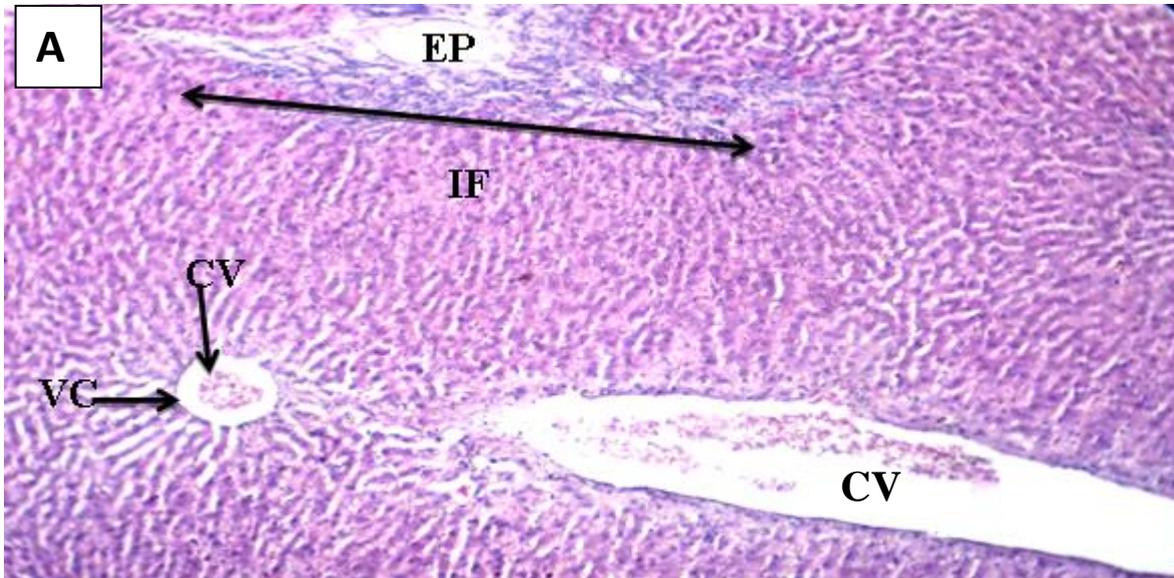


Planche 5 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT mettant en évidence une dilatation de la veine centrolobulaires (CV), des espaces portes et des sinusoides, une inflammation periportable, et une cholestase. Coloration HE (A) : Gr X 10 (B) : Gr X 40.

Légende : CV : congestion vasculaire ; EP : espace porte ; IF : infiltrat inflammatoire polymorphe ; CH : cholestase

➤ Coloration trichrome

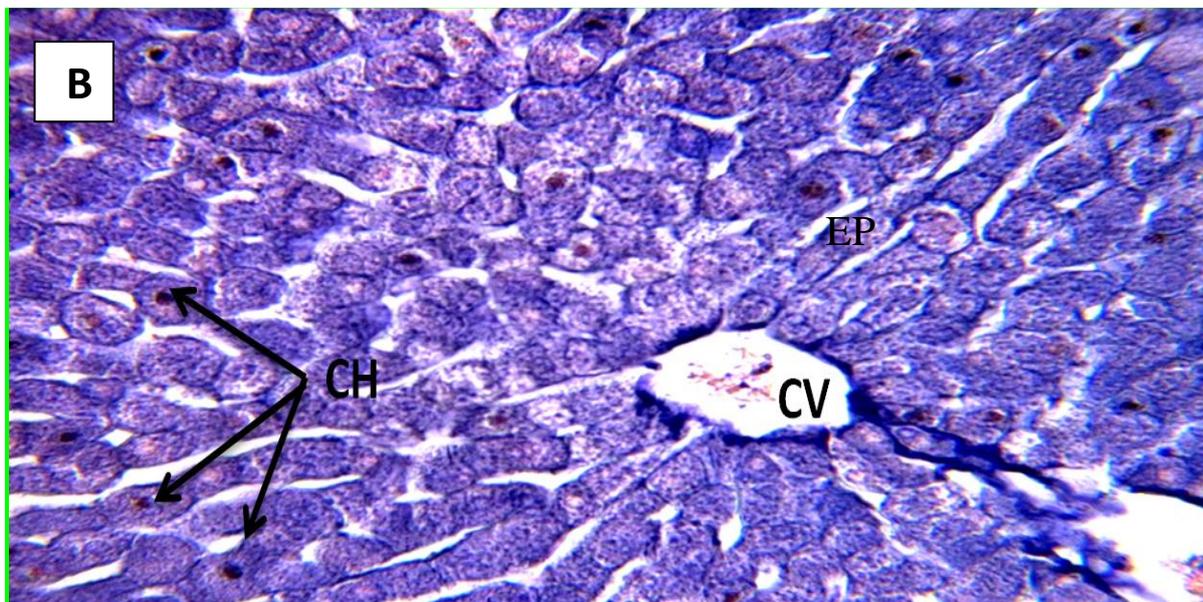
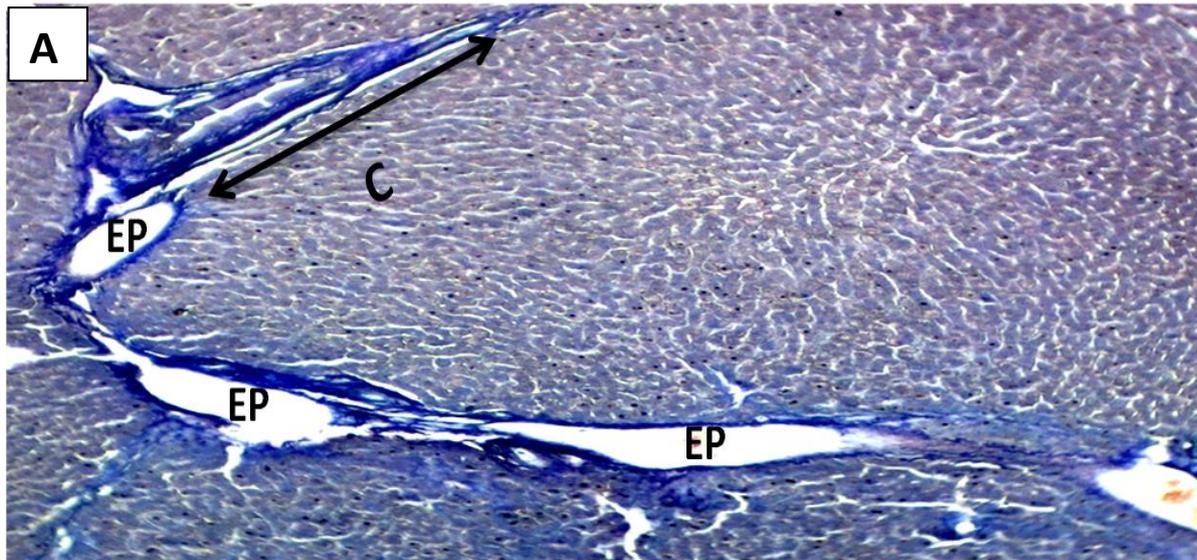


Planche 6 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT illustre une dilatation importante des espaces portes, des sinusoides et une cholestase hépatique. Coloration trichrome, (A) (B) : Gr X 40.

Légende : **VC** : veine Centro-lobulaire **CV** : congestion vasculaire **EP** : espace porte, **C** : bande de tissu fibreux (collagène)

➤ Coloration trichrome : LCT 2 ET 1

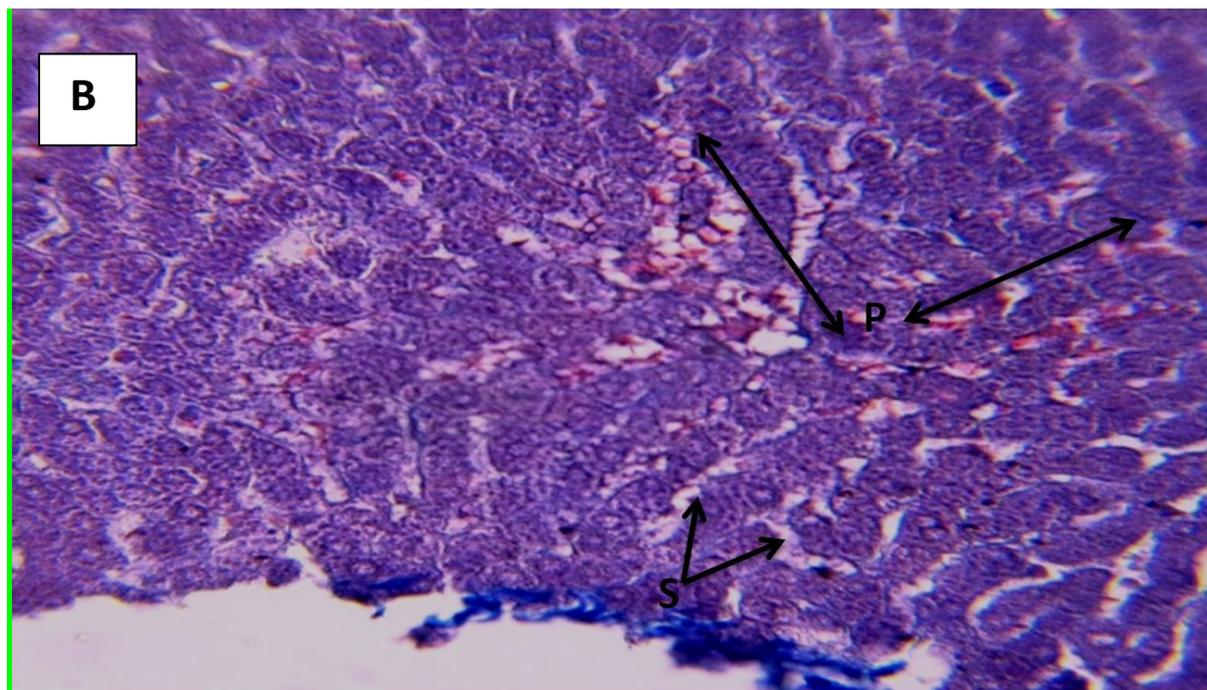
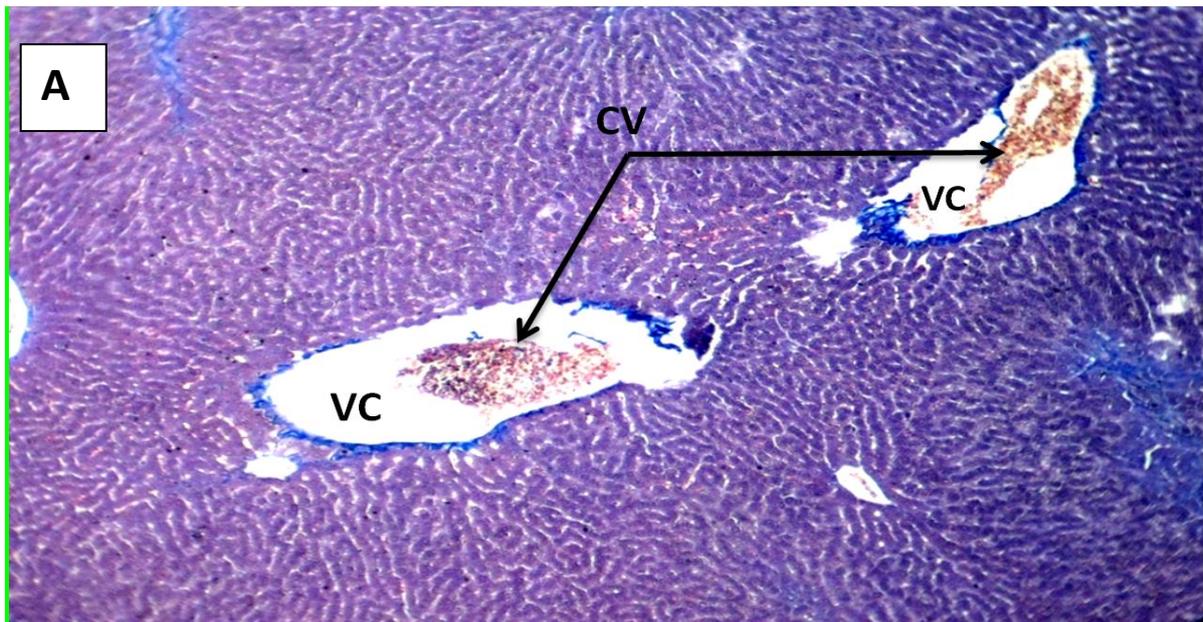


Planche 7 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par LCT mettant en évidence une congestion vasculaire au niveau des veines centrolobulaire et une importante dilatation des capillaires sinusoidaux avec une péliose Coloration trichrome (A) (GRX10) et (B) (Gr X 40).

Légende : VC : veine Centro-lobulaire ; CV : congestion vasculaire ; EP : espace porte ; S : sinusoides P : péliose

- **Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par lambda cyhalothrine+ Vit C et Vit E (LCT+CE)**
- **Coloration HE**

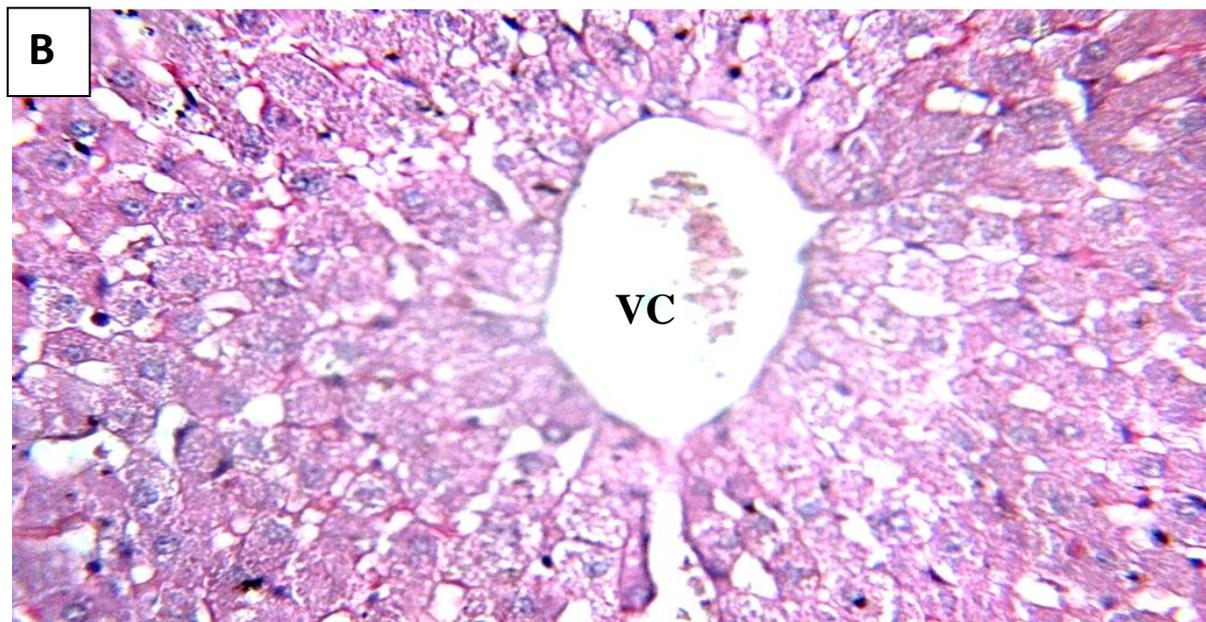
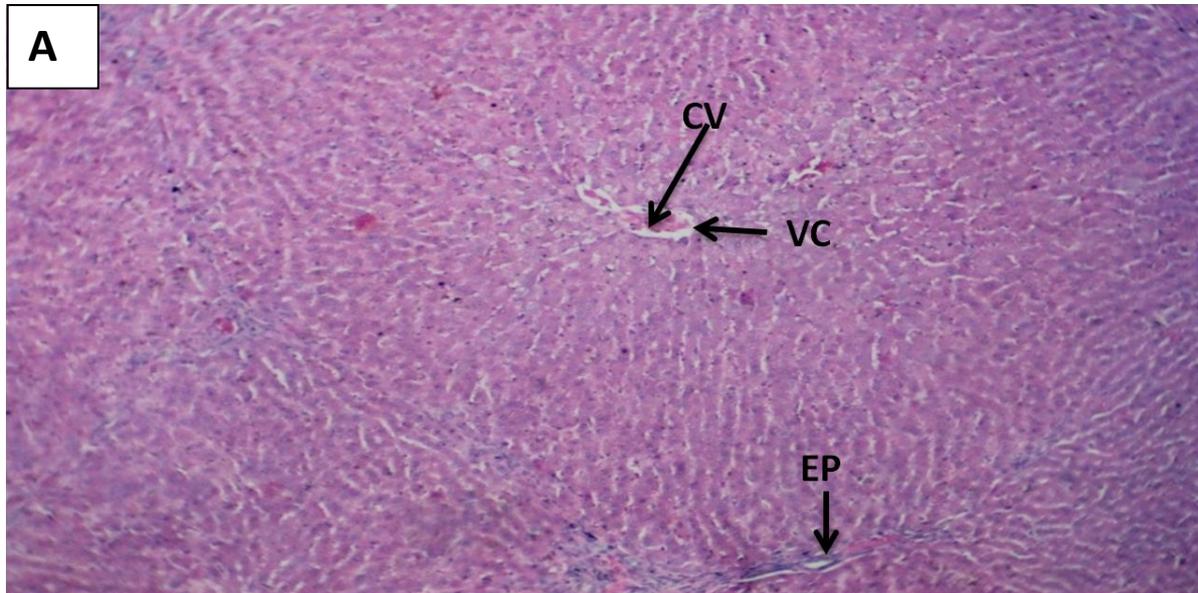


Planche 8 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par lambda cyhalothrine et co-administré par les vitamines C et E (LCT + CE) mettant en évidence une dilatation plus au moins importante de la veine centrolobulaire et des espace portes avec des infiltrats inflammatoires periportale et perilobulaire minime (Gr X 10).

VC : veine Centro-lobulaire **CV :** congestion vasculaire **EP :** espace porte

➤ Coloration trichrome

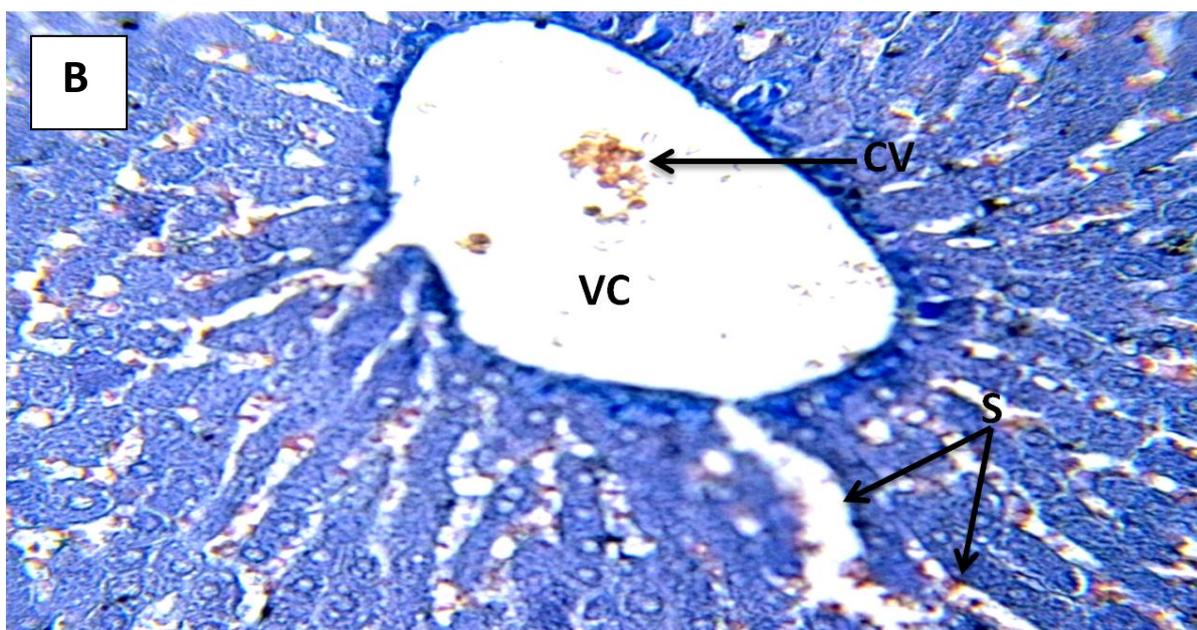
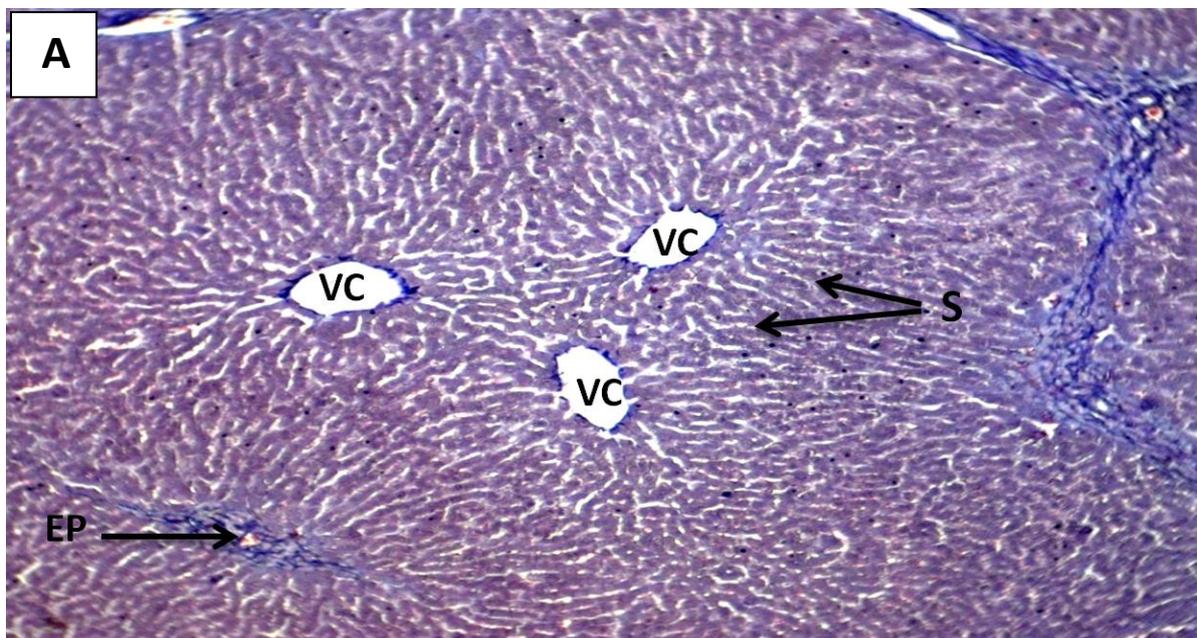


Planche 9 : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par lambda cyhalothrine et co-administré par les vitamine C et E (LCT + CE) mettant en évidence une architecture lobulaire plus au moins organisée avec des veine cenrolobulaire claire (GrX10).

Légende : **H** : Hépatocytes ; **C** : bande de tissu fibreux (collagène) ; **VC** : veine Centro-lobulaire ; **EP** : espace porte ; **S** : sinusoides

Discussion

La vitamine E est un antioxydant, liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique. La vitamine C est un antioxydant, hydrosoluble, se trouve dans les cytosols et les fluides extracellulaires. Elle peut réduire le radical α - tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E.

Les vitamines E (α - tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être de plus importants dans la lutte contre le stress oxydant (**LAYACHI, 2013**).

Lambda-cyhalothrine est un insecticide appartient à la famille des pyréthrinoides synthétiques de type II qui peut causer des dommages au niveau du foie.

Notre étude consiste à démontrer l'effet amélioratif protecteur des vitamines C et E sur l'hépatotoxicité induite par l'administration d'un insecticide pyréthrinoides dont la matière active appelé « lambda-cyhalothrine » pendant 21 jours par voie orale chez les lapins mâles.

L'effet de LCT a été observé sur l'évolution pondérale des lapins, la consommation d'aliment et de boisson pendant les périodes : d'acclimatation et d'expérimentation, la variation des paramètres biochimiques et l'histologie du foie.

Le traitement par lambda-cyhalothrine influence la prise du poids corporel, dont une légère baisse du poids a été observé chez les lapins du lots traités par LCT uniquement comparé au lot témoins, le déclin du poids corporel pourrait être expliqué par la diminution de la prise quotidienne en aliment et en eau par les lapins, des résultats similaires sont rapportées par (**YOUCEF, 2010**) où le poids corporel des lapins mâles traités par LCT diminue significativement par rapport aux témoins, le même résultat est observé sur les recherches de nombreux autre auteurs (**FETOUI et al., 2008 ; ASGHAR et al., 2013 et ABD ELKAWY et al., 2013**) chez les rats, de plus, autres études montrent des résultats similaires mais chez des animaux exposés à différent composés pyréthrinoidien telque, delta-métrine et fenvalerate prouvés par (**PRASANTHI et al., 2005 ; KILIAN et al., 2007**).

Dans notre étude nous avons remarqué que la co-administration des vitamines C et E a permis une protection des lapins traités de la perte du poids corporel, où elle a permis d'améliorer le poids des lapins intoxiqués par LCT comparés aux lapins traités uniquement par ce dernier.

Ceci pourrait être expliqué par la réduction de l'accumulation des radicaux libres induite par l'antioxydant, et confirmer par l'augmentation de la consommation quotidienne d'aliment.

Très peu d'études traitent l'effet protecteur des vitamines C et E, sur la prise du poids corporel des lapins suite à une intoxication par LCT, ce qui empêche de comparer nos résultats, il reste donc à les confirmer par des études ultérieures. Toutefois, une autre étude sur l'effet protecteur des vitamines C et E suite à une toxicité induite par un autre insecticide de la famille des pyréthrinoides « méthyl parathion » a noté une augmentation du poids corporel chez les rats wister, ce qui est en accord avec nos résultats.

Les résultats de (YOUCEF, 2010) des lapins mâles traités par LCT et supplémentés avec la vitamine E, où sont rapportés une prise du poids corporel des lapins.

Les résultats du dosage des paramètres biochimiques chez les lots des lapins traités, ont présenté des variations par rapport au groupe témoin. Les résultats montrent une augmentation importante en glucose sérique chez les lapins du lot traité par LCT uniquement.

Ces résultats sont en accord avec ceux de (RINI *et al.*, 2016) où le traitement par LCT a provoqué une augmentation de la glycémie chez les rats wister, par rapport au groupe témoin, Comme ils sont également en accord avec (YOUCEF *et al.*, 2006) où il a trouvé une hyperglycémie mais dans leur étude, les rats ont été intoxiqués avec un autre insecticide de la famille des pyréthrinoides « delta-méthrine ».

La co-administration des vitamines C et E a diminué le taux de la glycémie chez les lapins ce qui concorde avec les résultats de (HFEID *et al.*, 2012), suite à une toxicité par un autre insecticide « lindane ».

Le foie est un organe cible et un site primaire de désintoxication et est généralement le principal site de métabolisme et de biotransformation par lequel un composé toxique est transformé en une forme moins nocive pour réduire la toxicité (PALIWAL *et al.*, 2009). L'évaluation d'une hépatotoxicité consiste à l'observation des enzymes biomarqueurs : ASAT, ALAT, GGT et PAL.

Les valeurs obtenues de dosage de l'ASAT montrent une légère diminution du taux sérique de cette enzyme lors du traitement par LCT par rapport au groupe témoin ce qui est en désaccord avec (RINI *et al.*, 2016 ; BASIR *et al.*, 2010), chez les rats wister et les lapins femelles respectivement intoxiqués par LCT, où leurs résultats montrent une augmentation du

taux d'ASAT, induite par LCT. Cette diminution pourrait être due à la faible toxicité des insecticides pyréthrinoidien chez les mammifères.

La co-administration des vitamines C et E provoque une diminution du taux d'ASAT chez les lapins traités par LCT. Les mêmes résultats sont rapportés par (**MELTM et al., 2011**), qui ont testés l'effet protectif des vitamines C et E contre l'hépatotoxicité induite par méthyl parathion qui est un insecticide pyréthrinoidien.

Le dosage de l'activité enzymatique des enzymes ALAT montre une légère augmentation lors du traitement par LCT uniquement, ces résultats sont similaires avec ceux de (**KHALDOUN-OULARBI, 2014 ; et FETOUI et al., 2008,**) chez les rats wister.

Gamma glutamyl transpeptidase est une enzyme spécifique au foie, et un marqueur plus sensible, pour les troubles cholestatiques, que l'ALP. Les niveaux de cette enzyme peuvent être élevés, même légèrement, suite à un dysfonctionnement hépatique sub-clinique. Elle est utilisée également pour identifier la cause d'une élévation isolée en ALT (**DJERROU, 2011**). Le taux sérique de GGT augmente légèrement chez les lapins intoxiqués par LCT par rapport au groupe témoin ce qui concorde avec les résultats de (**MELTM et al., 2011**), qui ont testé l'effet amélioratif des vitamines C et E contre l'hépatotoxicité induite par un autre insecticide pyréthrinoidien « méthyl parathion » chez les rats wister.

L'augmentation de l'activité enzymatique de l'ALAT et GGT qui est due à l'exposition aux pyriethrinoides pourrait être lié à des dommages dans le foie et à une altération des fonctions hépatiques / à des lésions hépatocellulaires.

L'augmentation de l'activité enzymatique de l'ALAT et GGT dans le sérum reflète l'atteinte hépatocellulaire du stress sous-pesticide ce qui entraîne une fuite de ces enzymes dans la circulation générale (**ABD ELKAWY et al., 2013**).

Les valeurs obtenues de dosage de la phosphatase alcaline révèlent une diminution du taux sérique de cette enzyme chez les lapins traités par LCT en comparaison avec le témoin, ces résultats ne corroborent pas avec les résultats de (**RINI et al., 2016 ; ABD ELKAWY et al., 2013**), où ils ont montrés que l'intoxication des rats par LCT a entraîné une augmentation du taux sérique de PAL en comparaison par le témoin. La co-administration des vitamines C et E a permis d'augmenter le taux d'enzymes : ALAT, GGT, et PAL chez les lapins intoxiqués par LCT, par rapport aux témoins.

Nos résultats ne concordent pas avec ceux de (**MELTM et al., 2011**), qui ont montrés une diminution de taux sériques de ces enzymes chez les rats traités par méthyl parathion et co-administrés par les vitamines C et E, nos résultats sont également en désaccords avec ceux de (**HFEID ET al., 2012**), qui montrent que la co- administration des vitamines C et E chez les rats intoxiqués par « lindane » diminue le taux sérique de ces enzymes.

L'analyse des coupes histologique du foie des lapins témoin révèle une architecteur lobulaire organisée habituel, plusieurs lobules limités par des espaces portes caractérisé par la présence des hépatocytes disposées en travées peu épaisses séparées par de fin sinusoides vasculaires, mais nous avons remarqué une faible congestion au niveau de la veines cenro-lobulaire avec une légère lésion des hépatocytes.

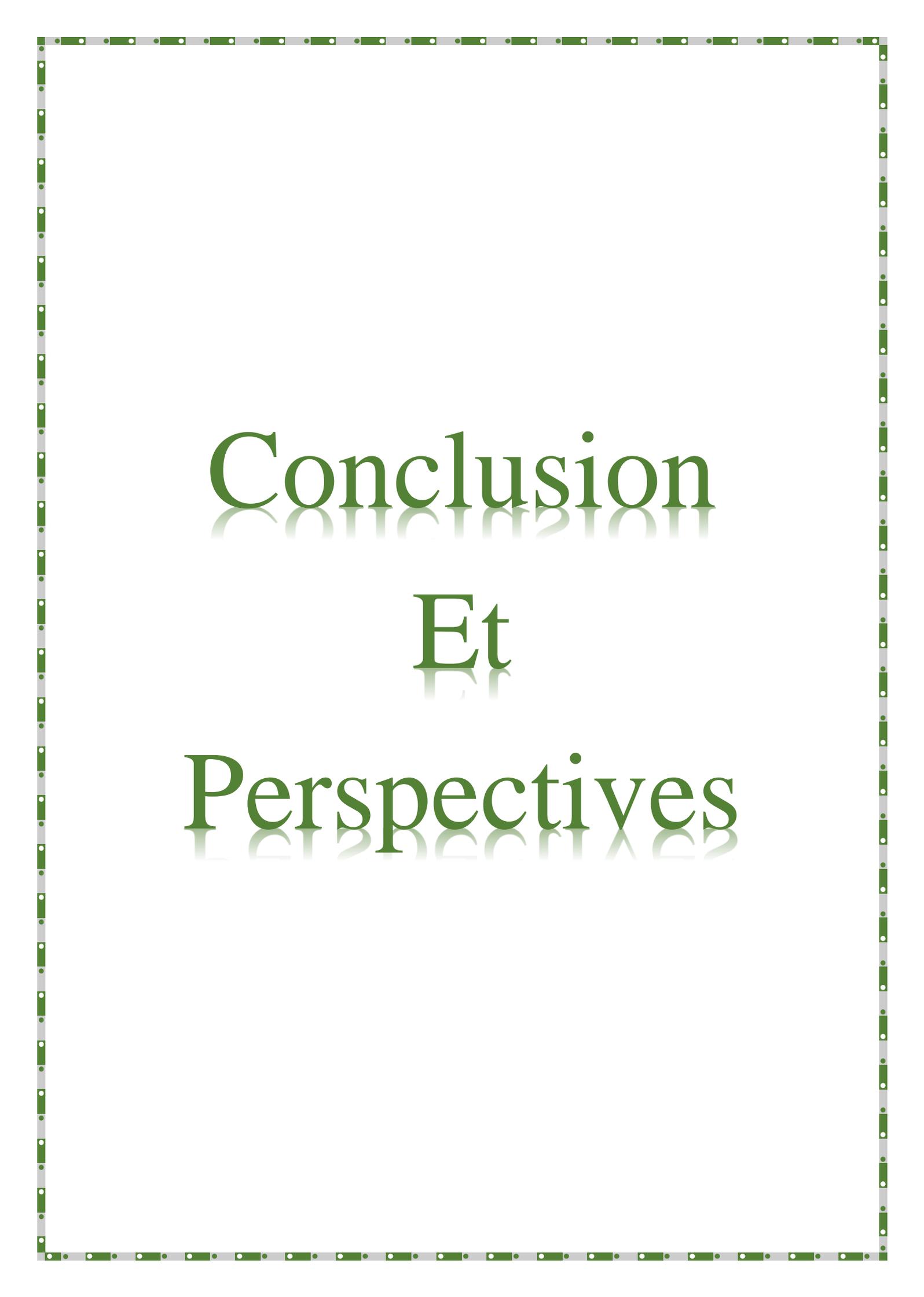
Nos résultats montrent que chez les lapins traités par la LCT uniquement une désorganisation tissulaire (structural) plus au moins importante de foie qui se manifeste par une atteinte du parenchyme hépatique, ou on a observé une dilatation importante des veines centrolobulaire et des espaces porte ainsi qu'une distension de la totalité des sinusoides, de plus une congestion des veine centrolobulaire, une cholestase, et des infiltrats inflammatoires polymorphe (lymphocytes.... etc.). OÙ (**Al-SARAR ET al., 2012**) ont montré des résultats pareils mais chez le foie des souris intoxiqué par lambda cyhalothrine.

Ainsi, cela peut être dû à la peroxydation lipidique et aux dommages oxydatifs causé par la LTC. (**Fetoui et al., 2008**) rapporte que l'exposition aux pyréthrinoides (fenvalerate, deltamethrine) altère les mécanismes de défense antioxydants et renforce la peroxydation lipidique.

Chez les lapins traité par la LCT et co-administrer par les vitamines C et E combiné, l'examen des coupes histologique révéla une architecteur lobulaire moins désorganisées à celle observé chez les lapins traités uniquement par la LCT, une diminution de la congestion vasculaire, des sinusoides et des espaces portes moins délattée, avec des veines centrolobulaire et des noyaux arrondies claire, Dont (**Hfaiedh et al., 2012**) ont montré que la co administration des vitamines C et E chez les rats intoxiqué par un autres insecticide «le lindane» a diminué les dommages hépatique.

D'après les résultats actuels, on peut conclure que la Co-administration de la vitamine C et E combiné pendant 21 jours ont la capacité d'améliorer la plupart des effets nocifs induite par la lambda cyhalothrine.

Dans cette étude il a été démontré que l'exposition au lambda cyhalothrine provoque une hépatotoxicité subaigue chez les lapins males. En outre le traitement avec les vitamines C et E combiné ont diminué la toxicité par LCT, mais n'ont pas conférer une protection complète.



Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspective

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

Au cours de notre étude, nous avons mis en évidence l'effet toxique d'un insecticide pyréthroïdien «lambda cyhalothrine» ainsi que l'effet amélioratif possible de la supplémentation de la vitamine C et E combiné.

Les résultats obtenus nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

-L'administration de la LCT chez les lapins à engendrer :

- ❖ Des perturbations au niveau de la croissance générale des lapins :
 - ✓ Diminution du poids corporel durant la période du traitement.
 - ✓ Variation de la consommation quotidienne d'aliment et de l'eau de boisson.
- ❖ Des perturbations au niveau de certains paramètres biomarqueurs de l'activité hépatique :
 - ✓ Augmentation des concentrations plasmatiques en glucose, d'ASAT et γ GT.
 - ✓ Diminution de l'activité enzymatique d'ALAT, PAL.
- ❖ Des perturbations au niveau du parenchyme hépatique du foie.

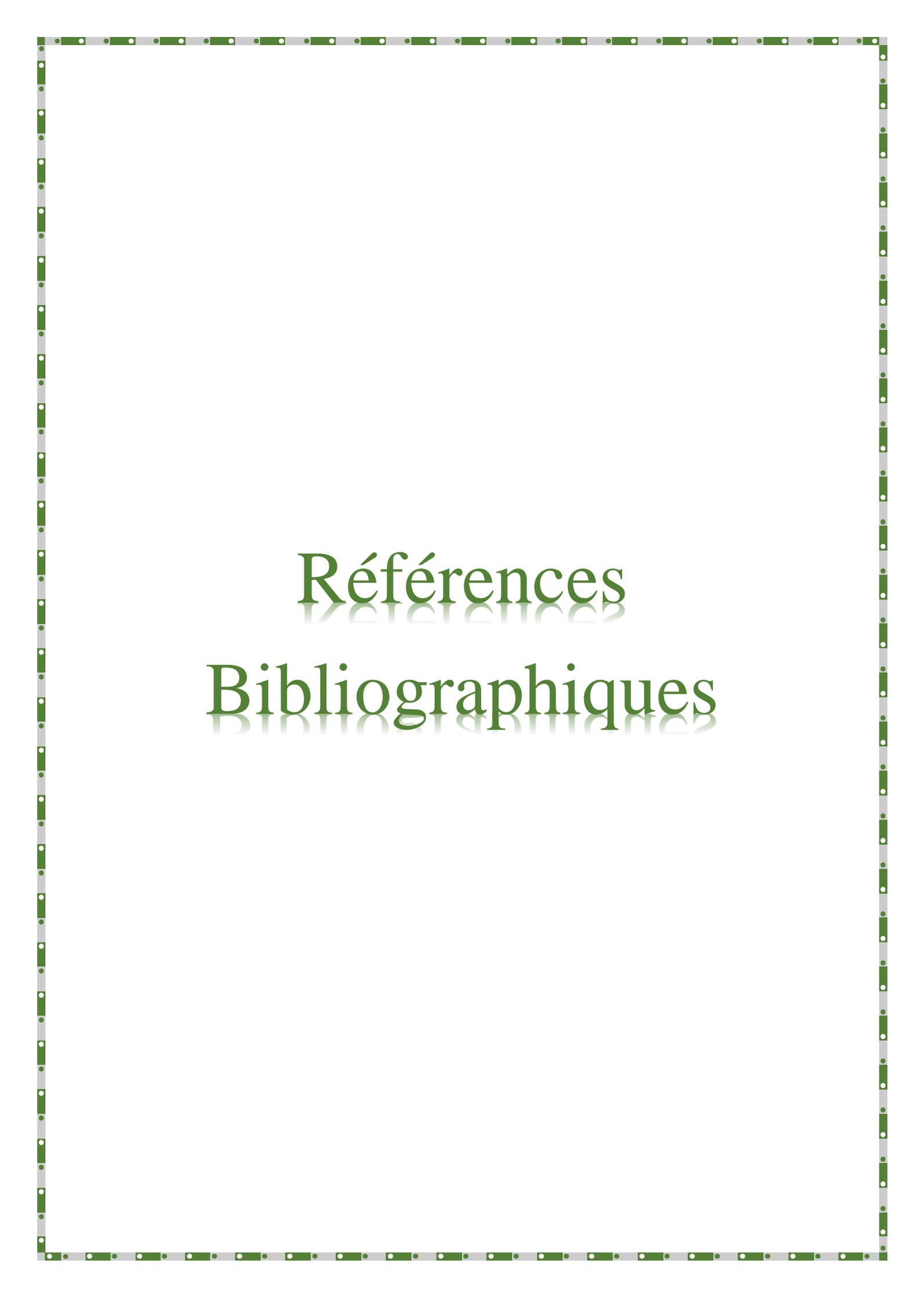
- La supplémentation en vitamine C et E chez les lapins traités au LCT, a provoqué :

- ✓ Une amélioration au niveau de la croissance générale des lapins
- ✓ Une réduction de l'activité de certains biomarqueurs de la cytolyse et de l'état inflammatoire, et une correction du taux plasmatique en glucose.
- ✓ Une réorganisation du parenchyme hépatique.

En perspectives

Il s'avère intéressant d'approfondir *ces conclusions* par :

- D'avoir un nombre d'animaux plus large et une période d'expérimentation plus étalée.
- L'exploration de l'effet de la lambda cyhalothrine sur la fonction hématologique.
- Etudier les mécanismes cellulaires et moléculaires des effets protecteurs de la vitamine C et E contre la cytotoxicité induite par la LCT.
- Enfin, Comparer les résultats sur différents organes et systèmes de l'organisme.



Références Bibliographiques

Références bibliographique

A

-ABD ELKAWY, M. SOLIUMAN, GH. EMAM, MR., 2013. Effect of Solanum nigrum Linn against Lambda Cyhalothrin-Induced Toxicity in Rats. Journal of Pharmacy and Biological Sciences (JPBS).

-AL-SARAR, A-S. ALAA E, Y-A. ALAA, E. BAYOUMI, H-I. AL-GHOTHEMI, M., 2012. Reproductive Toxicity and Histopathological Changes Induced by Lambda-Cyhalothrin in Male Mice. College of Food and Agriculture Sciences, King Saud University.

-ARABTEHRANYET et GAIANI (2008). Disponible sur :

<http://web04.inplnancy.fr/ENSAIA/marie/web/ntic/pages/2008/rapport08.pdf> consulter le : 20/04/2017.

-ASGHAR, A. JUNAID, A. TANWEER,KH. IJAZ, J. FAQIR,M. ASLAM,B .ZARGHAM,M., 2013. Hemato-Biochemical Disruptions by Lambda-Cyhalothrin in Rats.Pakistan. Veterinary Journal .

-AZZI, A et STOCKER, A (2000). Vitamine E : non-antioxydant roles.Prog. lipid Res .39 : 231-255.

B

-BASIR, A. AHRAR, KH.RIAZ, M. ZARGHAM, M.FARZANA, R.FAZAL, M.ARFAN, Y., 2010. Toxicopathological effects of lambda-cyhalothrin in female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Human and Experimental Toxicology.

-BERRABAH, W., 2013. Régulation du récepteur nucléaire Farnesoid X Récepteur (FXR) par la voie de biosynthèse des hexosamines. Thèse de doctorat. Université Lille Nord de France – Institut Pasteur de Lille.

-BOURGOIS,C ., 2003.Les vitamines dans les industries agroalimentaires, Edition TEC&DOC. p 708.

-BOLAND,J. KOMEN,N. VAN LIDTH DE JEUDE, J.OUDEJANS, J., 2004. Les pesticides : composition, utilisation et risque. Fondation Agromisa, Wageningen.

Références bibliographique

-BOUZAR, A-C., 2013. Effets de l'incorporation d'un pesticide seul ou combiné a la Spiruline dans l'alimentation animale sur la physiologie du Rat de laboratoire (*Rattus norvegicus*). Thèse de Master 2. Université Blida -1- .

C

-CHIALI, FZ., 2014. Effets métaboliques d'un régime à base de purée de pomme de terre contaminée par les pesticides. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen.

D

DELHAYE, D., 2008. Effet indésirables et intoxications dus à l'utilisation de médicaments à base de permethrine chez le chat. Etude épidémiologique. Thèse de doctorat. Ecole Nationale vétérinaire de LYON.

-DE MATOS, S., 2016. Statut vitaminique c chez des sujets hospitalisés dans un service de médecine interne : analyse de fréquence, facteurs de risque et corrélation clinico-biologique. Thèse de doctorat. Faculté de médecine. Université Paris des cartes, N°23.

-DEWREE, et DRION, P., 2006. Vers une meilleure gestion du lapin en tant qu'animal de laboratoire : état des lieux et perspectives. Médecine vétérinaire 150. P 153-162.

-DJERROU, Z., 2011. Etude des effets pharmaco toxicologiques de plantes médicinales d'Algérie : Activité cicatrisante et innocuité de l'huile végétale de *Pistacia Lentiscus L.* thèse de doctorat. Université Mentouri de Constantine.

-DJEFFAL, A., 2014. Évaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate << méthomyl >> chez le rat wistar : stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar Annaba.

-DION S., 2007. Guide de classement des ingrédients actifs par groupes chimique .Ministère du développement durable, de l'environnement et des parcs du Québec. p35.

-DOROTHEE, B., 2011. L'impact des pesticides sur la santé humain. Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré. torat, Louis pasteur.

Références bibliographique

DRAI, E., 2016. Effet de la combinaison de la vitamine C et la vitamine E sur le métabolisme et la distribution du zinc chez des rats diabétiques sous un régime alimentaire pauvre en zinc. Thèse de doctorat. Université de Badji Mokhtar – Annaba.

H

-HFAIEDH, N. MURAT, JC. ELFEKI, A., 2012. A combination of ascorbic acid and -tocopherol or a combination of Mg and Zn are both able to reduce the adverse effects of lindane-poisoning on rat brain and liver. Elsevier. P 273– 278.

E

-EL-MRABET, K. LE- DIOURON, V. YARDIN, C. LALERE, B. HERVOUET, G. PICHON, V., 2007. Méthode d'analyse multirésidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Thèse de doctorat. Université Pierre Marie Curie. France.

-EYRAUD, V., 2014. Etude d'un insecticide naturel nommé PA1b : mécanisme d'action et expression hétérologue. Thèse de doctorat. L'institut national des sciences appliquées de Lyon.

F

-FABRICE, SH-P., 2008. Contribution à l'étude anatomique de l'appareil digestif du grand aulcode (*thryonomys swinderianus temmunk 1829*). Thèse de doctorat. Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

-FETOUI, H. GAROUI, E. ZEGHAL, N., 2008. Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: Ameliorative effect of ascorbic acid. Elsevier. P 225–231.

-FETOUI, H. MAKNI, M. GAROUI, E. ZEGHAL, N., 2009. Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of Ascorbic acid. Elsevier. P 189–196.

G

-GUILLAND, J-C.HERBETH, B. LE MOEL, G., 2007. Cahier de formation de biologie médicale N° 38 (Les vitamines). Bioforma.

Références bibliographique

H

-**HAROUNA, M. SOUMARE, M., 2010.** Evaluation de l'efficacité de lambda-cyhalothrine en pulvérisation intra-domiciliaire dans les cercles koulikoro et de bla au Mali. Université de Bamako.

-**HENAULT-ETHIER, L., 2016.** Impacts des insecticides pyréthrinoides sur la santé humaine et environnementale : ce qu'on le sait, ce qu'on ignore et les recommandations qui s'y rapportent. Résumé et sommaire basés sur une revue de littérature. Equiterre. Montréal, Canada.

K

-**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.

-**KILIAN, E. DELPOR, R. BORNMAN, MS. JAGER, C., 2007.** Simultaneous exposure to low concentrations of dichlorodiphenyltrichloroethane, deltamethrin, nonylphenol and phytoestrogens has negative effects on the reproductive parameters in male Sprague–Dawley rats. *Andrologia*. p 128-135.

-**KOUZAYHA, A., 2011.** Développement des méthodes analytiques pour la détection et la quantification de traces des HAP et de pesticides dans l'eau. Application à l'évaluation de la qualité des eaux libanaises. Thèse de doctorat. Université Bordeaux 1.

L

-**LAFARGUE, A., 2014.** Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution. Signes et facteurs de risque. Etude en USLD. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux U.F.R SCIENCES MEDICALES. N°149.

-**LAYACHI, N., 2013.** L'effet combiné des vitamines C (acide ascorbique) et E (α -tocophérol) Sur la toxicité du cadmium chez les rats wistar. Thèse de doctorat. Université badji Mokhtar Annaba.

- **LEBAS, F.** Besoins vitaminiques du Lapin => *Cuniculture* 27, 199-209 (Année 2000) page 1^{er}.

Références bibliographique

-LECLUYSE, E-L. WITEK, R-P. ANDERSEN, M-E. POWERS, M-J., 2012. Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. Critical reviews in toxicology 42. p 501-48.

-LEGER, C -L., 2000. Annal de biologie clinique. Vol. 50, No. 5. p 527- 40. Revues général.

-LOUAT, F., 2013. Etude des effets liés à l'exposition aux insecticides chez un insecte modèle,

Drosophila melanogaster.thèse de doctorat.Université D'Orléans.

-LULLMANN, H. MOHR, K. ZIEGLER A., 1998. Atlas de poche de pharmacologie. Médecine-sciences : Flammarion, 2eme edition, Paris .p 32-42.

M

-MARCHALL, W-J. BANGERT, S-K., 2004. Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic. 5eme édition Française Elsevier. France. p59-87.

-MARTIN, A., 2001.The apports nutritionnels conseilles (ANS) for the french population. Reprod Nutr dev .41.119-28.

-MÉNDEZ, R-F et ARANCIBIA, S-R., 2015. Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of cells and Redox State in the Brain. Frontiers in physiology , 6. P 1-8.

-MELTEM, U et YUSUF, K., 2011. Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methyl parathion in rats. Elsevier.

-MERGEL MARIA (juil. 19, 2010).Toxipedia.

Disponible sur <<http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Lambda-Cyhalothrin>>.

Consulter le 08/04/2017.

-NAUDOT, M., 2013.Caractérisation par imagerie en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces mic rofluidiques. Thèse de doctorat.Université de Technologie de Compiègne.

P

-PALIWAL, A. GURJAR, R-K. SHARMA, H-N., 2009. Analysis of liver enzymes in albino rat under stress of lambda-cyhalothrin and nuvan toxicity.Biology and Medicine. P 70-73.

Références bibliographique

- **PRASANTHI, K. MURALIDHARA, R. RAJINI, P-S., 2005.** Fenvalerate-induced oxidative damage in rat tissues and its attenuation by dietary sesame oil. Food Chem. Toxicol.

-**PEXHEUX, J., 2016.** L'implication de la vitamine C dans la thérapeutique parodontale. Thèse de doctorat. Université Toulouse III, Paul Sabatier.

-**PYABALO AKLESSO, K., 2001.** Action des pyréthrinoides sur le canal sodique activé par le potentiel des neurones du système olfactif de l'abeille domestique (*Apis mellifera*). Thèse de doctorat. Université d'Avignon et des pays de Vaucluse.

R

-**RAJENDER, K. FAUSTE, T., 2006.** Liver Disease. SLACK Incorporated.USA. P 331-332.

-**RECA (2013).** Fiche conseil pour la matière active : lambda-cyhalothrine

Disponible sur :

http://www.recaniger.org/IMG/pdf/Fiche_conseil_Lambda_cyhalothrine_Version_22septembre2013.pdf consulter le: 10/04/2017

-**ROUAS, C., 2010.** Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de detoxification *in vivo* et *in vitro*. Thèse de doctorat. Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry Université Paris XI.

ROUAKI, F., 2016. Effets de l'ingestion de l'huile de tournesol oxydée et de la supplémentation en alpha tocophérol sur certains paramètres structuraux et fonctionnels du tissu cardiaque chez le rat. Thèse de doctorat. Ecole nationale supérieure d'agronomie EL-HARRACH / Alger.

-**RICOUR, C. GHISOFLI, J. PUTET, G. GOULET, O., 1996.** vitamine E, traité de nutrition pédiatrique, Maloine. P 247- 253

-**RINI, GH.TUHINA, D .ANURAG, P .SUJAT, M., 2016.** Lambda Cyhalothrin Elicited Dose Response Toxicity on Haematological, Hepatic, Gonadal and Lipid Metabolic Biomarkers in Rat and Possible Modulatory Role of Taurine. Journal of Toxicology and Forensic Medicine.

Références bibliographique

S

- **SABIUA, S. TAOFIK, O. SUNMONUB, O. AJANIA, T. AJIBOYEB, O., 2015.** Combined administration of silymarin and vitamin C stalls acetaminophen-mediated hepatic oxidative insults in Wistar rats.

Et disponible sur : < <http://www.bioline.org.br/pdf?tc15007>>

-**SAVARY, C., 2014.** Etude de la toxicité chronique et du potentiel cancérogène de contaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG .Thèse de doctorat. École doctorale Vie-Agro-Santé.

-**SOUBRA, L., 2008.**Evaluation scientifiques des risque toxiques liés à certaines substance chimique (Additifs alimentaires) et contaminants (mycotoxines).Thèse de doctorat. L'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech). 10.

-**STAMATOVA, K. DIMITROV, R. KOSTOV, D. YOVCHEV, D., 2012.** Anatomical macromorphological features of the liver in domestic rabbit (*oryctolagus cuniculus*). nTrakia journal of sciences,10 .P 85-90.

T

TANYEL, M-C. MANCANO, L-D., 1997. Neurologic findings in vitamin E deficiency. Am Fam Physician , 55 .P 197–201.

-**TEBANI, M., 2014.** L'apport du sélénium et de la vitamine E dans la toxicité du nickel chez le rat Wistar Albinos. Université de Badji Mokhtar – Annaba. P 175- 177.

-**TRABER, MG., 2013.** Mechanisms for the Prevention of Vitamin E Excess. The Journal of Lipid Research.

V

-**VELMURUGAN, B. MARIADOSS, S. ELIF IPEK, C. Unlu, E ., 2007.** Histopathology of lambda-cyhalothrin on tissues (gill, kidney, liver and intestine) of *Cirrhinus mrigala*. Elsevier. P 286–291.

Références bibliographique

Y

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

-**YOUSEF, M., 2010.** Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits. Elsevier. P 1152–1159.

Z

-**ZERARGUI, F.,2015.** Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et Caractérisation des substances bioactives. Thèse de doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif 1.

<http://www.equiterre.org/publication/revue-de-litterature-sur-les-impacts-des-insecticides-pyrethrinoides-sur-la-sante-et-len>

Annexe

Annexe



Thermo-hygromètre



Balance



Balance de précision



Multipipette «ependorf» et leur empots



les bibrons



Centrifugeuse



Micropipette



Mangoire

Aliment

Annexe



Cage en métal représentant les lots



Fixation des organes dans le formol



les outils de dissection



Tubes Hépariné



Cassette en plastique



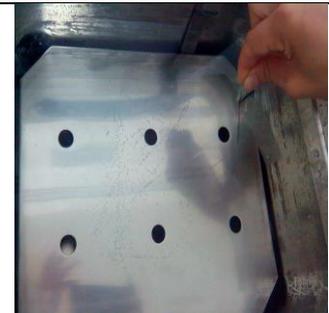
Moule en métal



Boite de contension



les Spectrophotomètres (automate)



Bain marie « leica »

Annexe



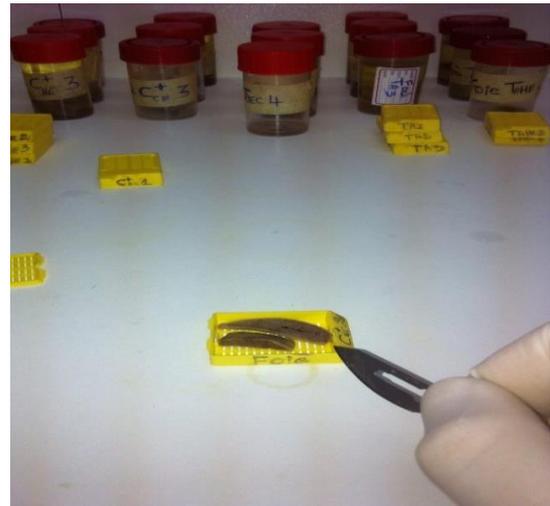
Automat de circulation « Leica »



Refroidisseur de paraffine



Microtome « leica »



Macroscopie



Montage

Annexe

Annexe 4 : tableaux des valeurs moyennes ($M \pm$ Ecart type), durant la période d'acclimatation.

Tableau I : valeurs moyennes des pesées journalière (g) des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
Poids après une semaine	2,46 \pm 0,13	2,28 \pm 0,14	2,36 \pm 0,36	2,59 \pm 0,13
Poids après 2 semaines	2,45 \pm 0,19	2,39 \pm 0,20	2,33 \pm 0,38	2,61 \pm 0,13
Poids après 3 semaines	2,66 \pm 0,16	2,60 \pm 0,21	2,59 \pm 0,26	2,72 \pm 0,11

Tableau II : valeurs moyennes de la prise alimentaire journalière (g) des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
après une semaine	98,30 \pm 29,79	97,45 \pm 45,93	86,34 \pm 23,80	119,26 \pm 56,21
après 2 semaines	130,45 \pm 6,37	167,42 \pm 100,89	111,17 \pm 36,49	144,92 \pm 25,44
après 3 semaines	164,04 \pm 25,64	185,50 \pm 55,52	189,93 \pm 71,39	156,40 \pm 36,07

Tableau III : valeurs moyennes de la consommation d'eau journalière (ml) des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
après une semaine	31,05 \pm 4,52	30,88 \pm 15,77	31,65 \pm 9,02	38,70 \pm 9,45
après 2 semaines	75,18 \pm 32,34	75,37 \pm 32,34	52,69 \pm 25,63	55,46 \pm 22,13
après 3 semaines	138,21 \pm 28,14	117,20 \pm 38,0	100,08 \pm 44,26	106,88 \pm 40,19

Annexe

Annexe 5 : tableaux des valeurs moyennes ($M \pm$ Ecart type), durant la période d'expérimentation.

Tableau IV : valeurs moyennes des pesées journalière (g) des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
après une semaine	2,84 \pm 0,12	2,68 \pm 0,23	2,84 \pm 0,25	2,94 \pm 0,095
après 2 semaines	2,90 \pm 0,092	2,68 \pm 0,13	2,92 \pm 0,24	3,07 \pm 0,12
après 3 semaines	3,10 \pm 0,05	2,74 \pm 0,252	2,96 \pm 0,255	3,18 \pm 0,20

Tableau V : valeurs moyennes de la prise alimentaire journalière (g) des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
après une semaine	134,29 \pm 20,43	119,91 \pm 29,64	127,82 \pm 26,95	145,98 \pm 14,53
après 2 semaines	144,51 \pm 49,85	159,91 \pm 56,77	160,17 \pm 56,74	194,08 \pm 59,28
après 3 semaines	175,14 \pm 26,03	186,54 \pm 80,73	170,17 \pm 75,79	196,80 \pm 77,95

Tableau VI : valeurs moyennes de la consommation d'eau journalière (ml) des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
après une semaine	156,45 \pm 28,05	130,97 \pm 69,07	153,87 \pm 61,40	173,00 \pm 42,03
après 2 semaines	135,60 \pm 32,15	127,51 \pm 57,52	132,80 \pm 48,43	157,11 \pm 21,78
après 3 semaines	135,85 \pm 11,91	95,17 \pm 44,30	123,71 \pm 37,15	134,71 \pm 17,10

Annexe

Annexe 6 : tableaux des valeurs moyennes des paramètres biochimiques.

Tableau VII : valeurs moyennes du taux de la glycémie des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
Après 21 jours (mg/L)	1,34± 0,00	1,40± 0,07	1,41± 0,06	1,27± 0,09

Tableau VIII : valeurs moyennes du taux d'ASAT des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
Après 21 jours (UI/L)	34,40± 9,96	25,30± 8,83	31,68± 7,58	28,63± 5,70

Tableau IX : valeurs moyennes du taux d'ALAT des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
Après 21 jours (UI/L)	31,05± 2,13	31,50± 20,93	31,83± 7,63	48,72± 19,09

Tableau X : valeurs moyennes du taux de GGT des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
Après 21 jours (UI/L)	8,35± 1,15	10,73± 7,41	9,61± 1,72	9,61± 1,72

Annexe

Tableau XI : valeurs moyennes du taux de PAL des lapins témoins et traités.

Lots	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
Traitement	Control	CE	LCT	LCT+CE
Après 21 jours (UI/L)	509,00± 27,38	388,00± 139,71	478,50± 118,79	538,83± 205,45

GLOSSAIRE

Xénobiotique : désigne tous ce qui est substance, molécule chimique de synthèse étrangère à l'organisme et résistante à la biodégradation, ou substance possédant des propriétés toxiques même à faible concentration.

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

Cholestase : correspond à une diminution ou disparition de l'écoulement de **la bile** générant une augmentation subite du volume de bile dans les voies biliaires. Elle est souvent due à une obstruction sur le trajet d'évacuation normal de cette bile ou à une maladie hépatique.

Péliohe hépatique : trouble de la microcirculation sanguine intra-hépatique dans lequel le tissu hépatique est parsemé de cavités remplies de sang.

Pro-oxydant : est une substance qui déclenche un stress oxydatif par l'augmentation des radicaux libres, des molécules réactives connues pour endommager les cellules.

Peroxydation lipidique : est l'oxydation des lipides insaturés, soit par des espèces radicalaires de l'oxygène, soit catalysée par des enzymes, par lequel certains aliments qui contiennent des lipides deviennent rances. Par ailleurs, la peroxydation des lipides entraîne également la formation de radicaux libres responsables de vieillissement prématuré et de dommages cellulaires au niveau de l'organisme. Cette peroxydation peut être déclenchée par certains produits toxiques ou du stress (dit stress oxydant). Les aliments et produits antioxydants servent à lutter contre ce phénomène de peroxydation des lipides.

Radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme, à partir d'oxygène dans la cellule, notamment au niveau de la mitochondrie, dans la respiratoire. Les ERO sont des substances réactives et très toxiques.

Stress oxydatif ou stress oxydant correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO). Le stress oxydatif est causé par un déséquilibre entre les radicaux libres pro-oxydants et les antioxydants.

Scorbut : est une maladie lié à une carence profonde et durable en vitamine C.