

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique  
Université 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*

EFFET DE LA SUPPLÉMENTATION  
DE LA VITAMINE C SUR LE FOIE  
CHEZ LE LAPIN MÂLE TRAITÉ PAR  
L'IVERMECTINE

Réalisé par :

**M<sup>elle</sup> Boulahia Meriem & M<sup>elle</sup> Boukrid Asma**

**Date de soutenance: Juin 2016**

**Devant le jury :**

Mme Abdulhussein A.SMCB

Université Blida 1

Présidente

Mme Metidji HMAA Université Blida 1

Examinatrice

Mme Khaldoun H

MCB

Université Blida 1

Promotrice

**Année universitaire : 2015/2016**

## *Remerciement*

*Nous remercions tout d'abord le **bonDieu** qui nous a donné le courage, la volonté et la santé afin d'accomplir notre travail.*

*Nous tenons à exprimé nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre promotrice **M<sup>me</sup> Khaldoun H.**, Maître de conférence au département de BPC de l'université de Blida1, pour avoir accepté de nous encadré. Nous la remercions particulièrement pour sa disponibilité, ses encouragements et son exigence pour nous transmettre son savoir avec une bonne volonté. Que Dieu la protège.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent à **M<sup>me</sup> Abdulhussein A.S.**, Maître Assistante au département Biotique de l'université de Blida1, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire, veuillez agréer madame l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements et notre très grande considération à **M<sup>me</sup> Metidji H.**, Maître Assistante au département de BPO de l'université de Blida1, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à tous les membres du laboratoire CRD -SAIDAL-Alger, Nous pensons spécialement à **M<sup>me</sup> Zelate et M<sup>me</sup> Madani** médecins vétérinaires et **M<sup>r</sup> Salliet** tous ce qui ont contribué à la réalisation de la partie expérimentale.*

*Nous remercions **M<sup>me</sup> Djennas N** 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, pour sa compréhension, son travail rigoureux et toutes les informations qu'elle nous a données dans le domaine d'histologie, nous la remercions tout particulièrement pour sa gentillesse.*

*Nous remercions M<sup>me</sup> yahiaoui S pour son aide et ses conseils.*

*Nous tenons à remercier l'ensemble des enseignants du département de Biologie, pour leurs conseils, leurs efforts et leurs aides durant tout notre cursus.*

*Enfin nos remerciements à tous qui ont contribué de près ou de loin afin de réaliser ce travail.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail en témoignage de ma gratitude et mes  
profonds remerciements à :*

*Celui qui m'a soutenu et ma suivi dans mes études, Ma très chère mère*

*Mon très cher père, pour son aide, son amour, sa compréhension et  
surtout pour ses encouragements.*

*Mes frères Anesse, Youcef et Lotfi*

*Ma grande mère, mes tantes et mes oncles*

*Tous mes cousins et mes cousines chacun par son nom.*

*Tous les étudiants de ma promotion et surtout mon binôme Asma qui  
je lui souhaite une vie plein de joie, de bonheur et de réussite.*

*A*

*Tous ceux qui m'aiment et que j'aime, à tous ceux qui ont confiance en  
moi et à tous ceux qui ont su m'apporter aide et soutien de près ou de  
loin au moment propice.*

*Meriem*





## *Dédicaces*

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

*Je dédie ce modeste travail :*

*A ma chère et tendre mère, source d'affection de courage et d'inspiration qui a autant sacrifié pour me voir atteindre ce jour.*

*A mon père source de respect, en témoignage de ma profonde reconnaissance pour tout l'effort et le soutien incessant qui m'a toujours apporté.*

*A ma sœurs : Nesrine.*

*A mes frères : Amine ; Hakim ; Younes.*

*A mon binôme Meriem et sa famille pour lequel je souhaite une vie pleine de joie et de réussite.*

*Aussi, je dédie ce travail à toute ma famille.*

*A toutes mes chères amies.*

*A tous les membres de ma promotion.*

*A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.*

*A tous ceux que je porte dans mon cœur.*

*Asma*



## Résumé

Cette étude vise à mettre en évidence l'effet de la supplémentation de la vitamine C (200 mg/kg/pc) sur le foie de lapin mâle de population locale après l'injection d'une forte dose d'un médicament antiparasitaire dont la matière active est l'ivermectine (10 mg/kg/pc). Quinze lapins ont été répartis en trois lots différents. Témoin, traité par l'ivermectine et traité par l'ivermectine et co-administré par la vitamine C. Les effets ont été observés sur le comportement des lapins, l'évolution pondérale, la variation de certains paramètres biochimiques (glycémie, transaminases et la  $\gamma$ -GT) au quatorzième jour et au vingt et unième jour, et l'histopathologie du foie. Le comportement des lapins traité par l'ivermectine révèle des signes de neurotoxicité ainsi qu'une perturbation dans l'évolution pondérale; alors qu'une croissance normale a été constatée chez les lapins témoins et les lapins traités par l'ivermectine et la vitamine C. L'ivermectine a provoqué une augmentation de la glycémie, des transaminases (ASAT et ALAT) et de la  $\gamma$ -GT chez les lapins traités uniquement par ce dernier, alors que la co-administration par la vitamine C a pu atténuer ces paramètres. Le poids du foie a diminué chez les deux groupes traités par rapport au groupe témoin. Cette diminution est plus importante chez les lapins traités uniquement par l'ivermectine. L'examen histopathologique du foie a révélé, chez les lapins traités uniquement par l'ivermectine une désorganisation structurale du parenchyme hépatique, une congestion vasculaire et une stéatose diffuse. Une architecture lobulaire moins désorganisée et une intense activité nucléaire ont été observées chez les lapins traités par la vitamine C.

En conclusion, la présente étude a montré que l'exposition à une forte dose de l'ivermectine provoque une hépatotoxicité. Cependant la supplémentation en vitamine C permet d'améliorer certains paramètres et diminuer les altérations biochimiques et histologiques.

**Mots clés :** Ivermectin, Vitamine C, Foie, Bilan hépatiques, Histologie, Lapin.

## **Abstract**

This study aims to highlight the effect of the supplementation of vitamin C (200mg/kg/pw) on the liver of male rabbit of the local population after injection of a high dose of ivermectin (10 mg/kg/pw). Fifteen rabbits were divided into three different lots, control, treated by ivermectin and treated with ivermectin and vitamin C. The effects were observed on the behavior of rabbits, weight changes, changes in some biochemical parameters (blood glucose, transaminases and  $\gamma$ -GT), and the liver's histopathology. The behavior of rabbits treated by ivermectin reveals signs of neurotoxicity as well a disturbance in the weight evolution; while a normal growth was observed in the control's rabbits and rabbits treated by ivermectin and vitamin C. The ivermectin caused an increase in blood glucose, transaminases (ASAT and ALAT) and  $\gamma$ -GT in rabbits, while the additional treatment with vitamin C could reduce these parameters. The liver weight decreased in both groups treated compared to the control group. This decrease was greater in rabbits treated only by ivermectin. At rabbits treated only by ivermectin, histopathological examination of the liver revealed structural disorganization of the hepatic parenchyma, vascular congestion and steatosis. Lobular architecture less disorganized and intense nuclear activity were observed in rabbits treated by vitamin C.

In conclusion, this study shows that exposure to a high dose of ivermectin has provoked liver-toxicity, while adding vitamin C improved some parameters and reduced the biochemical and histological alterations.

**Key words:** Ivermectin, Vitamin C, Liver, liver balance, Histology, Rabbit.

## ملخص

هذه الدراسة تهدف إلى إظهار تأثير الفيتامين ج (200مغ / كغ) على كبد أرنب ذكر محلي بعد حقن جرعة عالية من دواء لمكافحة الحشرات يحتوي على ivermectine كمادة فعالة بتركيز ( 10 مغ/كغ). خمسة عشر أرنباً قسموا إلى ثلاث مجموعات مختلفة. شاهدة, معالجة بivermectine ومجموعة معالجة بivermectine والفيتامين ج. لوحظت التأثيرات على تصرف الأرناب. تغير في الوزن, تغير في بعض الخصائص البيوكيميائية و أنسجة الكبد. تصرف الأرناب المعالجة بivermectine يظهر أعراض اختلال عصبي بالإضافة إلى إختلال في النمو الجسدي, بينما يلاحظ نموعادي عند الأرناب الشاهدة و الأرناب المعالجة ب ivermectine والفيتامين ج. سبب ارتفاع في نسبة الغلوكوز في الدم و بعض الأنزيمات الكبدية, بينما إضافة فيتامين ج إلى العلاج مكن من تخفيض هذه الخصائص. وزن الكبد انخفض عند كلتا المجموعتين المعالجتينمقارنة بالمجموعة الشاهدة.هذا الإنخفاض كان أكبر عند الأرناب المعالجة فقط بivermectine. عند الأرناب المعالجة فقط ب ivermectine التشریح أظهر تخرب في الأنسجة الكبدية, نزيف في الأوعية الدموية. ظهور فص كبدی أقل تخرباً و نشاط نووي شديد عند الأرناب المعالجة بالفيتامين ج.

في الختام, هذه الدراسة أظهرت أن المعالجة بجرعة عالية من ivermectin تؤدي إلى تسمم كبدی, بينما إضافة فيتامين ج إلى العلاج مكن من تحسين بعض الخصائص و تخفيض التأثيرات البيوكيميائية و النسيجية.

**الكلمات المفتاحية:** Ivermectin, فيتامين ج, كبد, خصائص كبدية, تشریح, أرنب.

## LISTE DES FIGURES

| N°   | Titre                                                                                            | page |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1    | Structure chimique de l'Acide Ascorbique et de d'ion ascorbate.                                  | 5    |
| 2    | Formes de vitamine C (selon le pH).                                                              | 6    |
| 3    | Synthèse de l'acide ascorbique.                                                                  | 6    |
| 4    | Mécanisme de distribution l'acide ascorbique.                                                    | 7    |
| 5    | Interconversion de l'acide ascorbique et le déhydroascorbique.                                   | 8    |
| 6    | Schéma générale de métabolisme des vitamines.                                                    | 8    |
| 7    | Classification et origine des lactones macrocycliques.                                           | 11   |
| 8    | Structure comparée des avermectines.                                                             | 13   |
| 9    | Pharmacocinétique des avermectines.                                                              | 14   |
| 10   | Mode d'action de l'ivermectine au niveau des synapses.                                           | 15   |
| 11   | Localisation topographique et anatomie du foie de lapin.                                         | 19   |
| 12   | Structure du foie de lapin.                                                                      | 20   |
| 13   | Anatomie du foie et un lobule, les flèches indiquent le sens de la circulation sanguine.         | 22   |
| 14   | Différent phénotype de lapins kabyle utilisés dans ce travail «photo originale».                 | 26   |
| 15   | Salle d'engraissement «photo originale».                                                         | 27   |
| 16   | Injection sous cutané du médicament «photo originale».                                           | 29   |
| 17   | Prélèvement du sang auprès de la veine marginale latérale de l'oreille « photo originale ».      | 30   |
| 18   | Chute des poils chez les lapins traités par Avimec® « photo originale ».                         | 38   |
| 19-a | Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traité pendant la période d'acclimatation. | 39   |
| 19-b | Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traité pendant la                          | 39   |

|             |                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|             | période d'expérimentation.                                                                                                                                                                                                               |    |
| <b>20-a</b> | Variations de la prise d'aliment pendant l'acclimatation chez le lapin (témoin et traité).                                                                                                                                               | 40 |
| <b>20-b</b> | Variations de la prise d'aliment pendant l'expérimentation chez les lapins (témoins et traités).                                                                                                                                         | 41 |
| <b>21-a</b> | Variations de la prise d'eau pendant l'acclimatation chez les lapins (témoin, AV et AV+Vit C).                                                                                                                                           | 42 |
| <b>21-b</b> | Variations de la prise d'eau pendant l'expérimentation chez les lapins (témoin, AV et AV+Vit C).                                                                                                                                         | 42 |
| <b>22</b>   | Variation de la glycémie chez les lapins (témoin, AV et AV+ Vit C) à J 14 et J21 de traitement.                                                                                                                                          | 43 |
| <b>23</b>   | Variation de l'ASAT chez les lapins (témoin, AV et AV +Vit C) à J 14 et J21 de traitement.                                                                                                                                               | 44 |
| <b>24</b>   | Variation de l'ALAT chez les lapins (témoin, AV et AV Vit C) à J 14 et J21 de traitement.                                                                                                                                                | 45 |
| <b>25</b>   | Variation de la $\gamma$ -GT chez les lapins (témoin, AV et AV +Vit C) à J 14 et J21 de traitement.                                                                                                                                      | 46 |
| <b>26</b>   | Variation de poids du foie chez les lapins (témoin, AV et AV +Vit C).                                                                                                                                                                    | 47 |
| <b>27-a</b> | Photographie de parenchyme hépatique des lapins témoins, mettant en évidence une architecture lobulaire normale (GrX100, Coloration HE).                                                                                                 | 49 |
| <b>27-b</b> | Photographie du parenchyme hépatique des lapins témoins, mettant en évidence une veine centrolobulaire et des hépatocytes avec des noyaux arrondis bien visible (Gr X400, Coloration HE).                                                | 49 |
| <b>28-a</b> | Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine, mettant en évidence une dilatation des veines centrolobulaires (CV) et des espaces portes (EP), une nécrose cellulaire des hépatocytes (GrX100, Coloration HE). | 50 |
| <b>28-b</b> | Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine, mettant en évidence une congestion vasculaire et une importante dilatation de la veine centrolobulaire (CV) et des sinusoides (SN)(GrX100, Coloration HE).      | 50 |
| <b>28-c</b> | Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine, mettant en évidence une dégénérescence des travées hépatocytaires, une                                                                                          | 51 |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|             | importante dilatation de la veine centrolobulaire (CV), des espaces portes(EP) et des sinusoides (GrX400,Coloration HE).                                                                                                                                                                                                                         |    |
| <b>29-a</b> | Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine et co-administré par la vitamine C, mettant en évidence une dilatation plus au moins importante de la veine centrolobulaire (CV) et des espaces portes(EP), une légère congestion de la veine centrolobulaire,une très faible nécrose cellulaire (GrX100,Coloration HE). | 52 |
| <b>29-b</b> | Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par une co-administration de l'ivermectine + la vitamine C illustre une dilatation plus au moins importante de la veine centrolobulaire (CV) et des espaces portes(EP) (GrX400,Coloration HE).                                                                                             | 52 |

## LIST DES TABLEAUX

| <b>N°</b> | <b>Titre</b>                                                                                  | <b>page</b> |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1</b>  | Sources alimentaires et fonctions physiologiques des vitamines liposolubles et hydrosolubles. | 3           |
| <b>2</b>  | Fonction biologiques de la vitamine C.                                                        | 9           |
| <b>3</b>  | Propriétés physiques et chimiques de L'ivermectine.                                           | 17          |
| <b>4</b>  | Conditions d'élevages.                                                                        | 27          |



## LIST DES ABREVIATIONS

**AA:** Acide ascorbique.

**ALAT:** Alanine Amino-Transferase.

**ASAT:**AspartateAmino-Transferase.

**AV:** Avimec ®.

**DHA:** Acide Déhydroascorbique.

**DL50:**Dose Létale 50.

**GABA:** Acide gamma-aminobutyrique.

**GOT:**Glutamyl-Oxaloacétate.

**GPT:**Glutamyl-Pyruvate-Transaminase.

**HE:** Hématoxyline-éosine.

**IVM:** Ivermectine.

**LM:** lactone macrocyclique.

**Lux:**flux lumineux d'un lumen par mètre carré.

**γ-GT:**Gamma-glutamyltransférerase.

**MRT:** temps moyen de résidence.

**PC:** Poids corporel.

**Vd:** Volume de distribution.

**Vit C:** Vitamine C.

## Sommaire

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| <b>Introduction.....</b>                           | <b>1</b> |
| <b>Chapitre I : Données Bibliographiques .....</b> | <b>3</b> |
| I.1. Vitamines.....                                | 3        |
| I.1.1. Généralité.....                             | 3        |
| I.1.1. Vitamine C .....                            | 5        |
| I.1.2.1. Structure chimique de la vitamine C ..... | 5        |
| I. 1.2.2. Sources alimentaires .....               | 7        |
| I.1.2.3. Pharmacocinétique .....                   | 7        |
| I.1.2.4. Fonctions biologiques .....               | 9        |
| I.1.2.5. Toxicité .....                            | 10       |
| I.2. Les lactones macrocycliques .....             | 11       |
| I. 2.1. Généralité .....                           | 11       |
| I.2.2. Classification .....                        | 11       |
| I.2.3. Les avermectine .....                       | 12       |
| I.2.3.1. Définition.....                           | 12       |
| I.2.3.2. Structure chimique .....                  | 12       |
| I.2.3.3. Pharmacocinétique .....                   | 13       |
| I.2.3.4. Mode d'action .....                       | 15       |
| I.2.4. Ivermectine .....                           | 16       |
| I.2.4.1. Structure de l'ivermectine.....           | 16       |
| I.2.4.2. Utilisation de l'ivermectine.....         | 17       |
| I.2.4.3. Toxicité de l'ivermectine .....           | 18       |
| I.3. Foie .....                                    | 19       |
| I.3.1. Généralité .....                            | 19       |
| I.3.2. Anatomie .....                              | 19       |
| I.3.3. Histologie .....                            | 20       |
| I.3.4. Vascularisation du foie .....               | 21       |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I.3.5. Fonctions .....                                                    | 22        |
| I.3.6. Bio-marqueurs hépatiques .....                                     | 23        |
| <b>Chapitre II : Matériel et Méthodes.....</b>                            | <b>25</b> |
| II.1. Matériel .....                                                      | 25        |
| II.1.1. Matériel biologique.....                                          | 25        |
| II.1.2. Matériel non biologique.....                                      | 26        |
| II.1.2.1. Vitamine C.....                                                 | 26        |
| II.1.2.2. Médicament Vétérinaire .....                                    | 26        |
| II.1.2.3. Condition d'élevage durant l'expérimentation (animalerie) ..... | 26        |
| II.2. Méthode .....                                                       | 28        |
| II.2.1. Etude pharmacotoxicologique .....                                 | 28        |
| II.2.1.1. Répartitions des lots.....                                      | 28        |
| II.2.1.2 Marquage des animaux .....                                       | 28        |
| II.2.1.3 Pesée des lapins .....                                           | 28        |
| II.2.1.4. Préparation de la solution de vitamine C.....                   | 29        |
| II.2.1.5. L'injection sous-cutanée de l'ivermectine.....                  | 29        |
| II.2.1.6 Administration de la vitamine C par voie orale (gavage).....     | 29        |
| II.2.2. Paramètres évalués au cours de l'expérience.....                  | 29        |
| II.2.2.1. Prélèvement sanguin.....                                        | 29        |
| II.2.2.2. Dosage Biochimiques .....                                       | 30        |
| II.2.2.3. Sacrifice des animaux et prélèvement des organes.....           | 35        |
| II.2.2.4. Etude histologique .....                                        | 35        |
| II.2.2.5. Analyse statistique.....                                        | 37        |
| <b>Chapitre III : Résultats et discussion .....</b>                       | <b>38</b> |
| III.1. Résultats .....                                                    | 38        |
| III.1.1. Effet du traitement sur le comportement des lapins .....         | 38        |
| III.1.2. Effet du traitement sur l'évolution pondérale .....              | 38        |
| III.1.3. Effet du traitement sur la prise de l'alimentation.....          | 40        |
| III.1.4. Effet du traitement sur la consommation d'eau .....              | 41        |
| III.1.5. Effet du traitement sur les paramètres biochimique .....         | 43        |

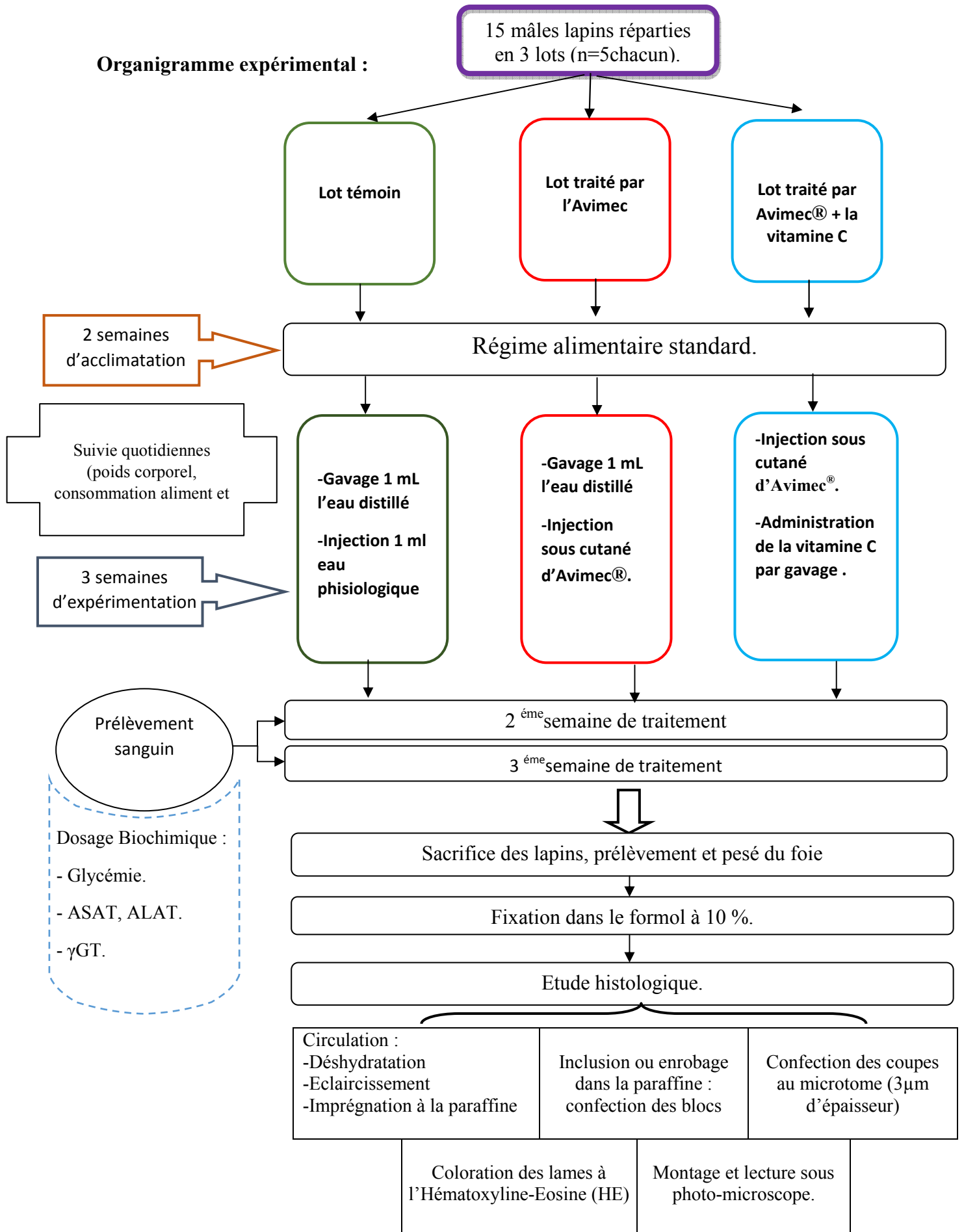
|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| III.1.5.1. Glycémie .....                                                                 | 43        |
| III.1.5.2. Activité enzymatique de l'AspartateAmino-Transférase (ASAT) .....              | 44        |
| III.1.5.3. Activité enzymatique de l'AlalineAmino-Transférase (ALAT) .....                | 45        |
| III.1.5.4. Activité enzymatique de la $\gamma$ -Glutamy Transférase ( $\gamma$ -GT) ..... | 46        |
| III.1.6. Effet du traitement sur le poids du foie .....                                   | 47        |
| III.1.7. Effet du traitement sur la macromorphologie du foie .....                        | 47        |
| III.1.8. Effet du traitement sur l'histologie du foie .....                               | 47        |
| III.2. Discussion .....                                                                   | 53        |
| <b>Conclusion .....</b>                                                                   | <b>57</b> |
| <b>Références bibliographiques .....</b>                                                  | <b>58</b> |
| <b>Annexe</b>                                                                             |           |

---

# INTRODUCTION

---

**Organigramme expérimental :**



## **Introduction**

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré les effets bénéfiques d'un régime riche en fruits et légumes. Ces effets pourraient être en partie dus, aux microconstituants dont les vitamines contenus dans ces produits(**Chanforan, 2011**).

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble au fort pouvoir réducteur mais très sensible à la lumière et à la chaleur. La vitamine C considéré comme la plus efficace des antioxydants présents dans le sang, elle participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés, ce qui assure une protection contre les dommages oxydatifs moléculaire (**Layachi, 2013 ; Fatmi, 2014**).

La chimiothérapie anthelminthique demeure la pierre angulaire de la lutte antiparasitaire tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. Dans les années 80, la classe des lactones macrocycliques (LMs), douée d'une activité antiparasitaire endectocide à la fois active vis-à-vis des parasites externes et internes, est commercialisée. Depuis leur découverte, les LMs constituent la classe thérapeutique la plus utilisée chez les animaux de rente. Cela tient à leur spectre d'activité extrêmement large et à leur faible toxicité chez les mammifères(**Solange, 2009**).

En médecine humaine, l'ivermectine (IVM) est utilisée depuis 1985, il s'agit d'un médicament antiparasitaire, dérive des avermectines, produit de fermentation d'un actinomycète, *Streptomyces avermitilis*. L'IVM agit chez les invertébrés sur les canaux chlorures dépendants du glutamate et de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), bloquant ainsi la neurotransmission (**Chosidow et Gendrel, 2015 ; Solange, 2009**). L'interférence entre l'ivermectine et les canaux GABA qui sont présents dans le système nerveux central des vertèbres est à l'origine des effets secondaires et de la toxicité chez l'hôte (**Sebbag, 2011**).

Le foie est la centrale métabolique du corps humains et le principal organe de détoxification. Il est capable de neutraliser toutes les substances toxiques. Vu son rôle dans la transformation des xénobiotiques. Les transaminases (ASAT et ALAT) et la  $\gamma$ -GT dans le plasma reflètent l'activité fonctionnelle du foie. Ces enzymes sont principalement utilisées dans l'évaluation des dommages et du dysfonctionnement hépatiques(**Kubab et al., 2014 ; Ataksi et al., 2009**). Notre travail a pour but la recherche de l'effet toxique d'une forte dose d'un antiparasitaire Avimec® (10mg/kg/pc) sur l'évolution pondérale, le poids du foie et le parenchyme hépatique et la recherche de l'effet amélioratif possible de la vitamine C (200 mg/kg/pc) sur l'hépatotoxicité de l'ivermectine suite à une co-administration de la vitamine C par gavage

chez des lapins mâles de population local de la région de TiziOuzou pendant une période de trois semaines.

Ce travail est subdivisé en trois chapitres essentiels. Le premier présente une synthèse bibliographique qui commence par des généralités sur la vitamine C, se poursuit par des généralités sur les lactones macrocycliques et la famille des avermectines en précisant notre produit Avimec® et se termine par des généralités sur l'organe de détoxification, le foie.

Le deuxième chapitre présente l'approche expérimentale telle que la répartition des lots, l'administration du médicament et de la vitamine C, le prélèvement sanguin puis le sacrifice, la dissection et l'étude histologique du parenchyme hépatique. Le dernier chapitre traite les résultats obtenus suivis de leurs discussions. Enfin une conclusion générale et des perspectives sont données.



Notre expérimentation a été réalisée durant la période allant du mois de Février jusqu'au mois de Juin 2016, au niveau des laboratoires suivants :

-L'animalerie de l'institut Sidal pour l'étude toxicologique.

-Laboratoire de recherche de physiologie animale de l'ENS de Kouba, où nous avons pu sacrifier les lapins et peser leurs organes et centrifuger le sang destiné à l'analyse biochimique.

-Laboratoire d'anatomie pathologie CHU Parnet, d'Alger, où nous avons réalisé l'étude histopathologique du foie.

-Laboratoire d'analyses médicales, où nous avons réalisé le dosage des paramètres biochimiques.

## **II.1. Matériel**

### **II.1.1. Matériel biologique**

Le modèle animal choisi dans la présente étude est le lapin, c'est un mammifère sociable aux comportements multiples, appartenant à la famille des Léporidés. Le lapin est un excellent modèle de recherche scientifique et d'investigation pour les études pharmacologiques, car il est phylogénétiquement plus proche de l'homme. Sa manipulation est aisée, sa taille permet d'obtenir facilement des échantillons tissulaires, sanguins, de produire des antisérums, peut avec de l'attention, de la bienveillance et des soins, surpasser parfois les espérances du chercheur (**Dewre et Drion, 2006 ; Sanroman, 2012**).

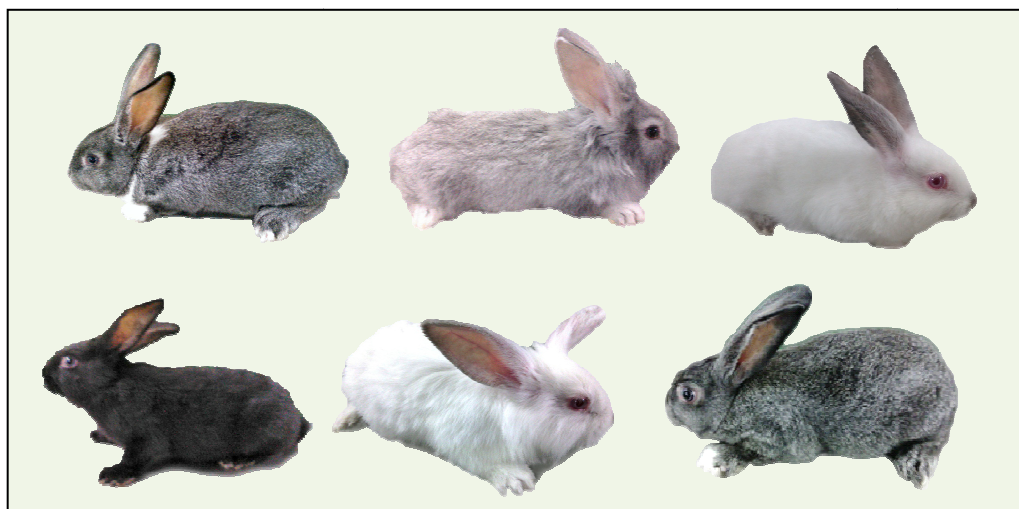
#### **-Classification selon l'origine et la zone géographique**

Selon (**Lebas, 2000**) les lapins sont classés en 4 types de races :

- la première race: ou primaire, directement issue des lapins sauvages et à partir desquelles toutes les autres races sont issues.
- La deuxième race: Fauve de Bourgogne, Néo-Zélandais blanc, Argenté de Champagne. Sont obtenues par sélection artificielle.
- La troisième race: Géant Blanc du Bouscat, le Californien. Sont obtenues par croisement raisonné de plusieurs races.

- La quatrième race: Castorex, le Satin, Angora. Sont obtenues par fixation d'un caractère nouveau.

Les lapins utilisés au cours de cette étude dénommée «Kabyle» présente une diversité du phénotype de couleur (**Figure 14**), conséquences de la contribution des races importées : Fauve de Bourgogne, Néozélandais, Californien. Les lapins proviennent de l'université Mouloud Mameri Tizi Ouzou, âgés de 5 à 10 semaines et ayant un poids initial moyen de  $800 \pm 20$  g. Afin d'éviter la variabilité inter-sexe, nous n'avons utilisé que des mâles.



**Figure 14:** Différent phénotype de lapins kabyle utilisés dans ce travail «photo originale».

## **II.1.2. Matériels non biologiques**

### **II.1.2.1. Vitamine C**

La vitamine C ou l'acide ascorbique, est sous forme de poudre cristalline blanche, avec une masse moléculaire 176,124 g/mol et une densité 1,65. L'acide ascorbique est soluble dans l'eau (330 g/L) et l'éthanol.

### **II.1.2.2. Médicament vétérinaire**

Le principal matériel non biologique utilisé dans notre étude est le médicament vétérinaire Avimec<sup>®</sup>; dont la matière active est l'**ivermectine**. C'est un produit formulé prêt à l'emploi sous forme liquide visqueux, emballé dans un flacon en verre de 50 mL. Qui nous a été aimablement fourni par le département de vétérinaire de l'université du Blida 1.

### **1.2.3. Condition d'élevage durant l'expérimentation (animalerie)**

La salle d'élevage est une salle d'engraissement, Elle compte 66 cages collectives, l'ambiance est assurée par la centrale de traitement d'air et des climatiseurs.



**Figure15:** Salle d'engraissement «photo originale».

Les conditions d'élevages sont indiquées dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 :** conditions d'élevages

|                     |                |
|---------------------|----------------|
| Température         | (16 à 18) °C   |
| Lumière             | (4 à 8) h/jour |
| Intensité lumineuse | (30 à 40) lux  |
| Hygrométrie         | (55 à 70)%     |

Les conditions sont mesurées quotidiennement, à l'aide d'un thermo-hygromètre(**annexe**).

- Les cages sont en métal grillagés galvanisés de 50cm de largeur, 65cm de longueur et 50cm de hauteur(**annexe**).
- Les biberons sont en plastique (capacité de 700mL). L'animal doit toujours avoir accès à l'eau fraîche et propre *ad libitum*, pour un lapin à l'engraissement la quantité d'eau consommée est approximativement de 150 à 200 mL/jour (selon le Protocole suivi par Sidal)(**annexe**).

- Lemangeoire est en tôle galvanisée avec une capacité de 2 kg. Les animaux reçoivent une alimentation mixte, convient pour les besoins de croissance, à base granulé provenant de l'unité de fabrication de l'aliment de Bétail "ONAB". L'aliment est composé d'orge, maïs, farine de luzerne déshydraté, son de blé, soja et un complément minéral vitaminé (CMV) (**annexe**). Les lapins étaient nourris *ad libitum*. Pour un lapin de 4 à 11 semaines d'âge la quantité d'aliments consommée est de 110 à 130 g/jr (selon le Protocole suivi par Saidal).

Le reste du matériel non biologique utilisé dans notre étude à savoir verrerie classique du laboratoire, appareillage, réactifs chimiques, est donné dans l'**annexe**.

## **II.2.Méthode**

### **II.2.1.Etude pharmacotoxicologique**

#### **II.2.1.1.Répartitions des lots**

La sélection des lots de lapins servant à notre expérimentation est basée sur le poids en tenant compte d'une marge de variation de ce dernier de plus ou moins de 20 g. La pesée était réalisée à l'aide d'une balance. Les lapins mâles ont été répartis en 3 lots de 5 lapins chacun, il s'agit de :

**Lot (1):** Lot témoin (Control). **Lot (2):** Lot traité par l'Avimec<sup>®</sup> (AV). **Lot (3):** Lot traité par l'Avimec<sup>®</sup> + la Vitamine C (AV + VitC).

#### **II.2.1.2. Marquage des animaux**

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

**Remarque :** Avant l'expérience, les lapins ont passés deux semaines d'acclimatation afin de s'adapter aux conditions de l'animalerie et aux manipulateurs pour éviter que ces derniers ne soient pas des facteurs de variation durant notre étude toxicologique.

#### **II.2.1.3. Pesée des lapins**

La pesée des lapins est journalière durant toute la période d'acclimatation 14 jours et d'expérimentation 21 jours. Ces pesées ont été effectuées pour le suivi de leur évolution

pondérale. Avant chaque injection du médicament, les lapins sont pesés afin de déterminer la dose correspondante de traitement à administrer à chaque lapin.

#### **II.2.1.4. Préparation de la solution de vitamine C**

Une dose de vitamine calculée à partir du poids corporel moyen des lapins du lot traité par la vitamine C. La quantité nécessaire de la vitamine C (200mg/kg/Pc) est diluée dans de l'eau distillée dans des conditions d'obscurité et de stérilité.

#### **II.2.1.5. L'injection sous-cutanée de l'ivermectine**

Les médicaments qui sont pris par voie orale seront partiellement inactivés lors du passage à travers le foie. Cette perte d'activité peut être évitée lorsque l'on administre par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée (Nicole *et al.*, 2014).

Une injection sous-cutanée du médicament pour chaque lapin des deux lots traités (2 et 3) et une injection de 1 ml d'eau physiologique pour les témoins (lot 1) a été réalisée durant 21 jours.



**Figure 16** : Injection sous cutané du médicament «photo originale».

#### **II.2.1.6. Administration de la vitamine C par voie orale (gavage) :**

Nous avons administré 1 mL de la solution de vitamine C pour les lapins de lot 3, et 1mL d'eau distillée pour les animaux du lot 1 et 2, pendant 21 jours.

#### **II.2.2. Paramètres évalués au cours de l'expérience**

En dehors de l'évolution pondérale des animaux, nous avons étudié les paramètres biochimiques et histologiques de la fonction hépatique, pour évaluer l'impact de l'Avimec<sup>®</sup> et l'effet amélioratif probable de la vitamine C, selon les étapes suivantes :

### II.2.2.1. Prélèvement sanguin

Deux prélèvements sanguins sont effectués durant l'expérimentation. Cette opération concerne l'ensemble des lapins (témoins et traités). Le prélèvement sanguin s'effectue sur des lapins à jeûnes, en plaçant l'animal dans une boîte de contention. Le prélèvement a été réalisé à l'aide d'une seringue intraveineuse à la veine marginale latérale de l'oreille.



**Figure 17** : Prélèvement du sang auprès de la veine marginale latérale de l'oreille « photo originale ».

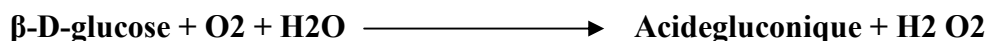
Le sang frais est récupéré dans des tubes portant un numéro d'identification de chaque lapin ainsi que le numéro du lot. Des tubes spécifiques pour l'analyse ont été utilisés. Ces tubes possèdent un anticoagulant l'héparine. La quantité de sang prélevée est de 2 à 3 mL. Les échantillons de sang récupérés sont immédiatement transportés au laboratoire d'analyse médicale dans une boîte à isolement thermique (glacière) et sont centrifugés dès leurs arrivés dans une centrifugeuse réfrigérée à 4000 tours/min pour éviter l'hémolyse, puis on récupère le plasma dans des tubes Becton Dickinson (annexe).

### I.2.2.2. Dosage Biochimiques :

a. **Dosage du glucose** : selon la fiche technique *Spinreact*.

**1. 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 quinoneimine (composé coloré en rouge). Le schéma réactionnel du dosage du glucose se résume comme suit :

**GOD**



**POD**



**2. Réactifs**

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

**3. Mode opératoire**

- Ramener les réactifs et échantillons plasmatiques à température ambiante.
- Bien mélanger, incuber pendant 10 min à 37 °C ou 20 min à température ambiante.
- Lire les absorbances à 500 nm (460 – 560 nm) contre le blanc réactif.
- La coloration est stable 15 à 20 min à 37 °C.

|                                | <b>Blanc</b> | <b>Etalon</b> | <b>Echantillon</b> |
|--------------------------------|--------------|---------------|--------------------|
| <b>Réactif de travail (ml)</b> | 1mL          | 1mL           | 1mL                |
| <b>Etalon (µl)</b>             | --           | 10 µL         | --                 |
| <b>Echantillon (µl)</b>        | --           | --            | 10 µL              |

**4. Calcul de la concentration :**

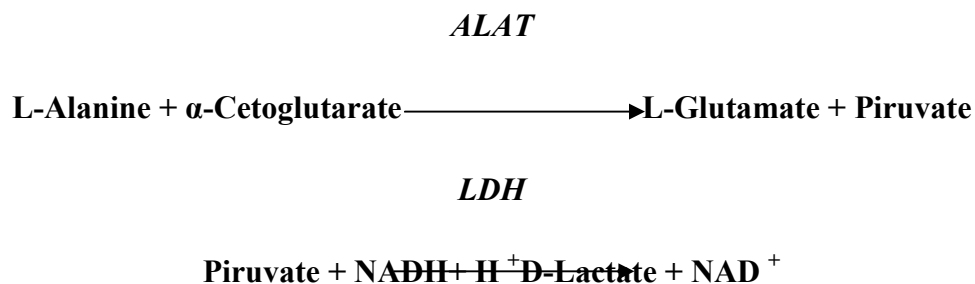
La concentration du glucose est calculée par la formule suivante :

|                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\frac{\text{Abs Echantillon}}{\text{Abs Etalon}} = X \times \frac{\text{Concentration de l'étalon (100 mg/L)}}{\text{Concentration de l'échantillon}}$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration du glucose dans le spécimen. La lecture se fait à une longueur d'onde de 500 nm.

b. **Dosage d'alanine aminotransférase (ALAT/TGP)** : selon la fiche technique *Spinreact*.

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



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

**2.Réactifs :**

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

**3.Mode opératoire**

- Ramener les réactifs et les échantillons plasmatiques à température ambiante.
- Introduire dans une cuve de lecture de 1cm de trajet optique 1mL du réactif de travail.
- Laisser la température s'équilibrer à 37°C (30°C) puis ajouter 100µL de l'échantillon et mélanger.
- Après 1minute, enregistrer l'absorbance initiale à 340nm puis toutes les minutes pendant 3 min.

**4.Calcul de la concentration** :Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

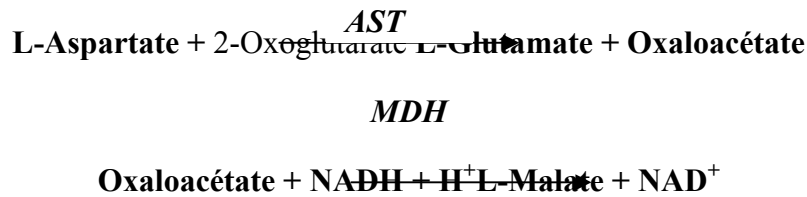
$$\text{ALAT (U/L)} = \Delta A / \text{min} \times 1746$$



NB : la procédure de lecture et calcul se font par l'analyseur automatique.

c. **Dosage d'Aspartateaminotransférase (ASAT/TGO):** selon la fiche technique *Spinreact*.

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



## 2. Réactifs

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

## 3. Mode opératoire

- Ramener les réactifs et échantillons plasmatiques à température ambiante.
- Introduire dans une cuve de lecture de 1 cm de trajet optique 1 mL du réactif de travail.
- Laisser la température s'équilibrer à 37°C puis ajouter 100 µL de l'échantillon et mélanger.
- Après une (01) minute, lire l'absorbance initiale à 340 nm puis toutes les minutes pendant 3 min ; La diminution de l'absorbance dû à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup> est proportionnelle à la concentration en ASAT dans l'échantillon.

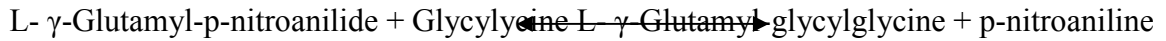
**4. Calcul de la concentration :** Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{ASAT (U/L)} = \Delta A / \text{min} \times 1746$$

NB : la procédure de lecture et de calcul se fait par un analyseur automatique.

d. **Dosage de Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT):** selon la fiche technique *Spinreact*.

**1. Principe :** L'activité de la  $\gamma$ -Glutamyl Transférase est déterminée selon le schéma réactionnel suivant :  $\gamma$ -GT



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

**2. Réactifs**

|                                |                                                     |                        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Réactif 1 :</b><br>tampon   | <b>Glycylglycine</b><br>Tris pH 8.1<br>Conservateur | 62 mmol/L<br>95 mmol/L |
| <b>Réactif 2 :</b><br>Substrat | L- $\gamma$ -Glutamyl-p-nitroanilide<br>(GPNA)      | <b>2 mmol/L</b>        |

**3. Mode opératoire**

- Ramener les réactifs et échantillons plasmatiques à température ambiante.
- Introduire dans une cuve thermostatée de 1cm de trajet optique 1mL du réactif.
- Laisser la température s'équilibrer à 37°C (30°C) puis ajouter 50 $\mu$ L de l'échantillon ou calibrant.
- Mélanger après 30 secondes, lire l'absorbance initiale à 405 nm toutes les minutes pendant 3 min ; calculer la moyenne des variations d'absorbance par minute.

**4. Calcul de la concentration**

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

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

### **II.2.2.3. Sacrifice des animaux et prélèvement des organes**

Après 21 jours de traitement tous les animaux (témoins et traités) sont sacrifiés en ayant soin de ne pas les faire souffrir. Le sacrifice a été réalisée par un vétérinaire spécialiste, l'élongation de la colonne vertébrale par étirement semble la solution la plus facile à adopter sans anesthésie. L'organe cible, le foie est prélevé et pesé. Un examen est en présence d'un médecin anatomopathologique visant à la recherche des lésions macroscopiques de l'organe traité en comparaison au témoin est réalisé (**annexe**).

### **II.2.2.4. Etude histologique**

Les foies prélevés ont été soumis aux techniques histologiques courantes (**Martoja et Martoja-Pierson, 1967**).

- a. **Fixation:** La fixation est un moyen technique permettant de préserver les structures tissulaires à étudier dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. Après la décapitation des lapins, l'organe cible est prélevé, débarrassé de leur tissu adipeux, pesé, rincé à l'eau, coupé et mis dans un pilulier contenant du formol à 10%. Ensuite le foie est coupé en petits fragments et déposés dans des cassettes en plastique sur lesquelles sont inscrits le nom du produit, l'état de l'animal et l'organe (**annexe**). Et fixés dans le formol à 10%.
- b. **Circulation:** La circulation, consiste à séjourner les coupes du foie dans une série de liquides intermédiaires. Ces étapes sont nécessaires pour la réalisation et la confection des coupes 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:** Passage successif des cassettes (contenant les coupes du foie) dans des bains d'alcool (éthanol) à titrage croissant de 75°, 90° et à 100° pour réaliser une déshydratation en douceur et non brutale qui risque de rétracter les cellules du foie.
- **Eclaircissement:** L'alcool utilisé pour la déshydratation n'est pas miscible à la paraffine, pour cela il faut enlever l'alcool du tissu, ceci est effectué par passage successifs dans deux bacs de xylène pendant 30 minutes chacun.
- **Imprégnation:** Elle constitue l'étape finale de la circulation. Les cassettes sont imprégnées dans deux bains successifs de paraffine pure fondue (56°C), pour l'élimination du xylène.

- c. **Enrobage (inclusion) :** L'inclusion, consiste à faire pénétrer la paraffine dans le tissu du foie, qui va procurer la résistance mécanique nécessaire à la réalisation des coupes au microtome. L'enrobage a été réalisé à l'aide d'un automate(**annexe**).

La confection des blocs se fait par l'écoulement de la paraffine fondue dans des moules métalliques, puis les fragments sont orientés dans cette paraffine, les cassettes sont placées là-dessus et vont servir de support pour le microtome et on rajoute la paraffine à travers les grilles des cassettes jusqu'au remplissage.

Les blocs ne sont démoulés qu'après refroidissement.

- d. **Confection des coupes:** les blocs sont coupés à l'aide d'un microtome avec une épaisseur de 3  $\mu\text{m}$ (**annexe**).
- **Collage des rubans de coupes et leurs séchages:** Les rubans des coupes, sont étalés dans un bain marie (37°C), puis récupérés et collés sur des lames. Les lames sont égouttées et ensuite séchées dans une étuve à 55 à 56°C, pendant 2 heures ou à 37°C pendant une nuit.
  - **Déparaffinage:** sert à enlever la paraffine du tissu pour permettre au colorant de pénétrer. Le déparaffinage est réalisé dans l'étuve à 80°C pendant 15 min, puis on fait passer les lames dans deux bains de xylène pendant 3 à 5 min.
  - **Hydratation:** A pour but, de retirer le xylène de tissu, et de le remplacer par de l'eau. L'agent utilisé est l'alcool à concentration décroissants : 100°, 90° et 70° pendant 3 à 5 minutes chacun. Et en fin on termine l'hydratation par un rinçage de 3 à 5 minutes de l'eau courante(**annexe**).
- e. **Coloration :** La coloration d'hématoxyline-éosine(HE), est la coloration standard, adoptée en anatomie pathologique. Cette coloration est effectuée grâce à l'hémalum qui colore en bleu-violet le noyau, et à l'éosine qui colore en rose les structure acidophiles comme le cytoplasme.

Le processus de la coloration passe par les étapes suivantes :

-Coloration des lames par une solution d'hématoxyline (2 à 3 minutes).

-Rinçage à l'eau courante, pour enlever l'excès du colorant.

-La coloration avec l'éosine pendant 30 secondes.

-Rinçage à l'eau courante, pour enlever l'excès du colorant.

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

**f. Montage et lecture :** Le montage est la dernière étape de la préparation des lames pour la lecture en microscopie. Il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle en utilisant un milieu de montage permanent l'EUKITT. Le but est l'obtention d'un degré de transparence élevé mais aussi pour protéger les coupes contre la dégradation chimique des colorons qui s'oxyde facilement à l'air.

Après le montage, les lames sont séchées sur papier absorbant et nettoyées au xylène. Elles sont alors prêtes à l'observation microscopique.

La lecture a été réalisée sous microscope photonique de type «Motic BA 200 » doté d'un appareil photo, à différent grossissement( $G \times 100$  et  $G \times 400$ ).

#### **II.2.2.5. Analyse statistique**

Les données obtenues, à savoir l'évolution pondérale, la masse du foie et les valeurs des paramètres biochimiques dosés, ont été analysées statistiquement par le test d'ANOVA univarié au moyen du logiciel STATISTICA Version 10, en comparant le lot témoin à chacun des lots traités. Les résultats obtenus ont été représentés graphiquement.

### **III.1. Résultats**

Notre travail a porté sur la recherche de l'effet amélioratif de la vitamine C, nous avons d'abord provoqué une toxicité par un médicament vétérinaire « Avimec® »(AV) dont la matière active est l'ivermectine, puis nous avons administré la vitamine C par gavage pour tester l'association du médicament et de l'acide ascorbique (AV+Vit C).

L'effet a été observé sur :

- Comportement des lapins.
- Evolution pondérale.
- Variation des paramètres biochimiques.
- Variation du poids du foie et son histologie.

#### **III.1.1. Effet du traitement sur le comportement des lapins**

Des troubles de comportement ont été observés pendant la période du traitement chez le lot de lapin traité uniquement par l'ivermectine à savoir :

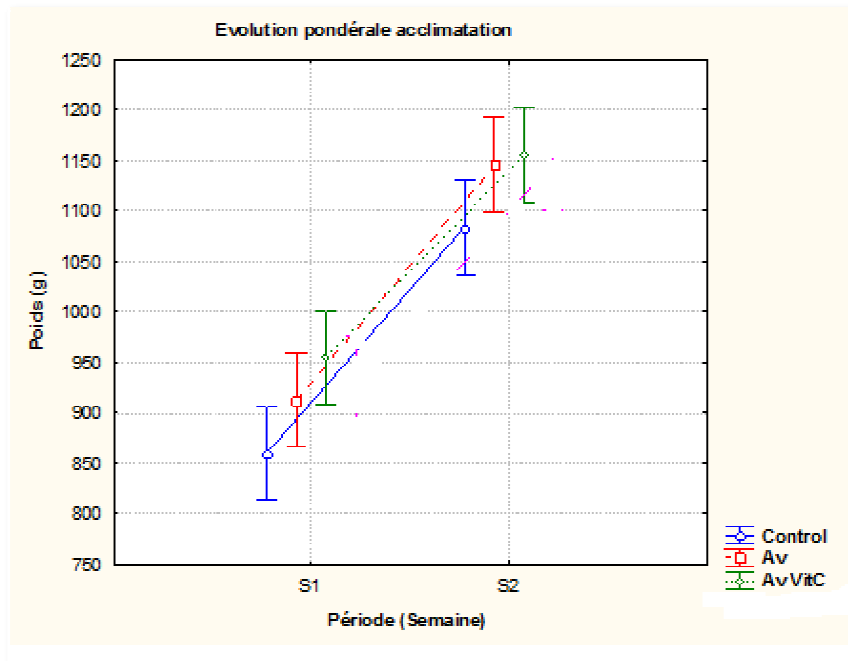
- Agitation.
- Baisse de l'activité des animaux.
- Tremblement et vertige.
- Chute des poils (**Figure 18**).



**Figure 18 :** Chute des poils chez les lapins traités par Avimec® « photo originale ».

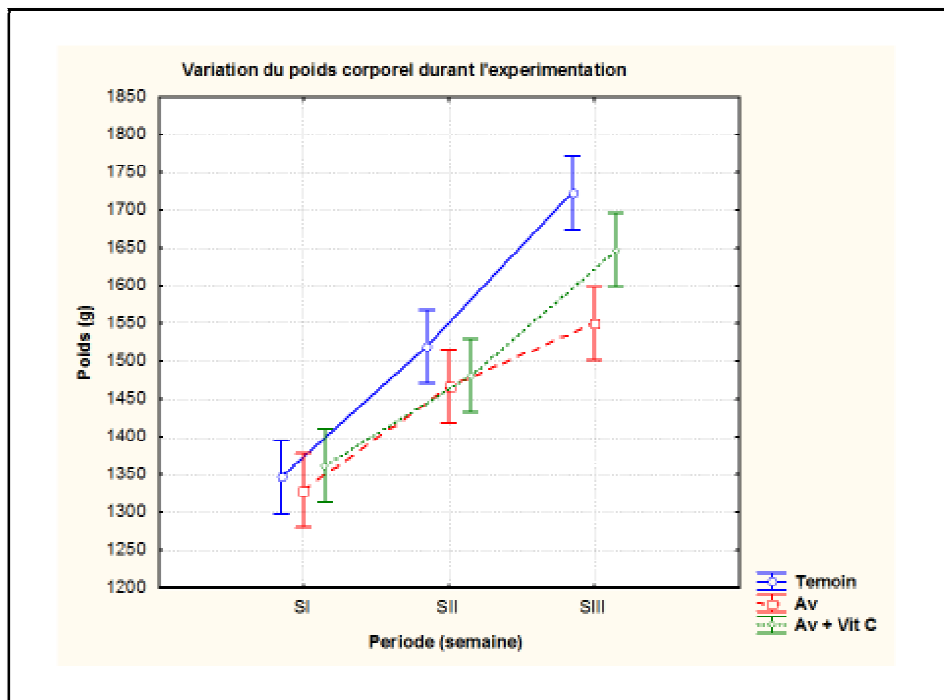
#### **III.1.2. Effet du traitement sur l'évolution pondérale**

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 (**Figure 19-a** et **Figure 19-b**)



**Figure 19-a** : Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traité pendant la période d'acclimation.

Durant l'acclimation, une prise du poids homogène a été observée chez l'ensemble des lapins témoins et traités.



**Figure 19-b** : Evolution pondérale par semaine des lapins témoins et traité pendant la période d'expérimentation.

Après 14 jours de traitement(**Figure 19-b**)l'évolution corporelle est faiblechez les deux groupes traités (AV et AV+ Vit C)10% et 9% respectivement, par rapport au groupe control 13%.

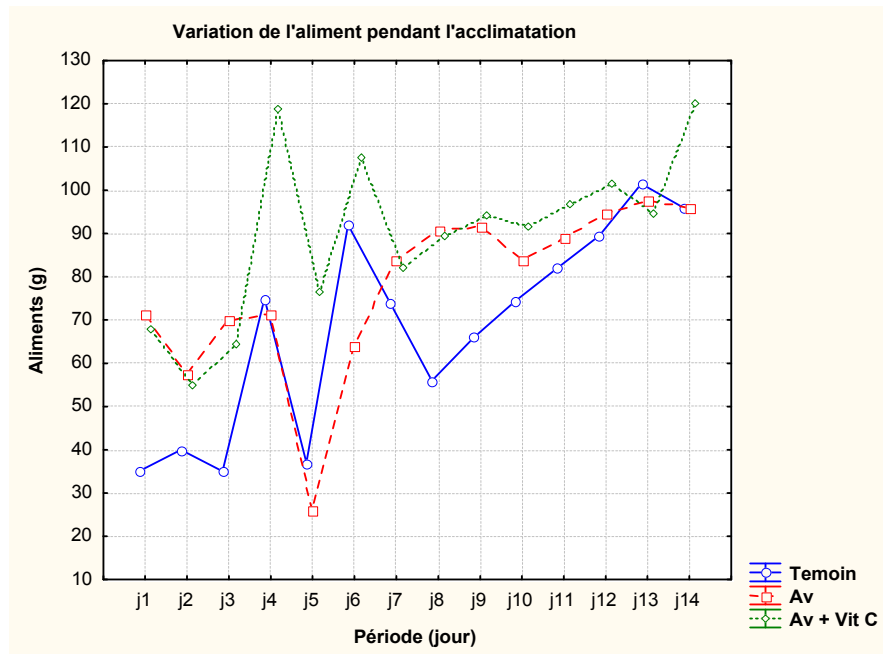
Après 21jours de traitement une prise du poids a été observée chez les lapins témoins et traités, elle est de l'ordre de 13% chez le lot témoin et de 11% chez le lot traité (AV+ Vit C).

Cependant, les lapins traités uniquement par l'Avimec® une prise du poids de l'ordre de 5% uniquement est observée en comparaison avec le groupe témoin.

Ceci permet de dire que le traitement par l'Avimec® perturbe significativement ( $p < 0,05$ ) l'évolution pondérale en la diminuant. Cependant, la vitamine C favorise la prise du poids après 21 jours de traitement, probablement par son effet protecteur contre la toxicité de l'ivermectine.

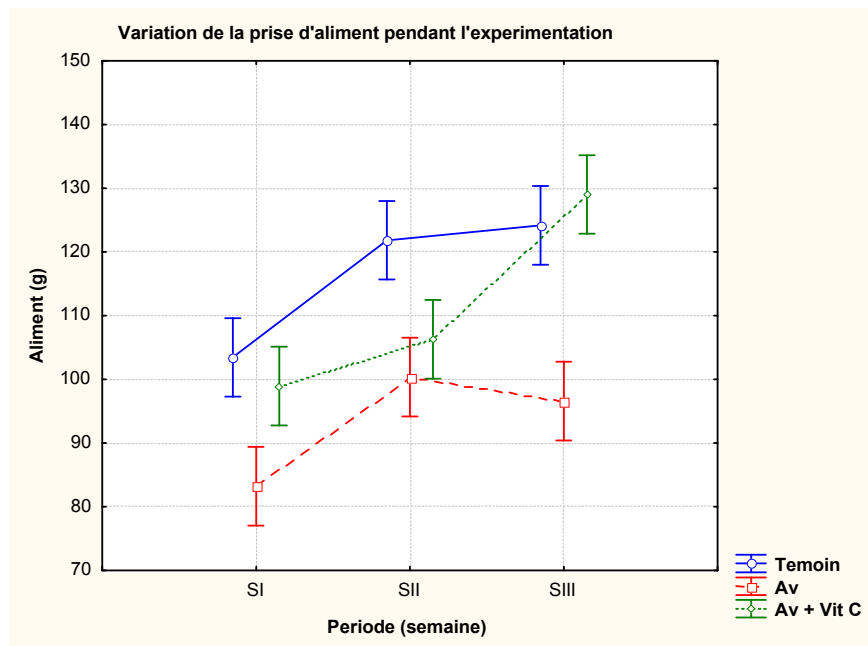
### III.1.3.Effet du traitement sur la prise de l'alimentation

Les résultats du suivi quotidien de la prise d'aliment des lapins pendant la période d'acclimatation (14 jours) et toute la période du traitement (21 jours) sont représentés dans les figures(**Figure 20-a et Figure 20-b**):



**Figure 20-a** : Variations de la prise d'aliment pendant l'acclimatation chez le lapin(témoin et traité).





**Figure 20-b** : Variations de la prise d'aliment pendant l'expérimentation chez les lapins (témoins et traités).

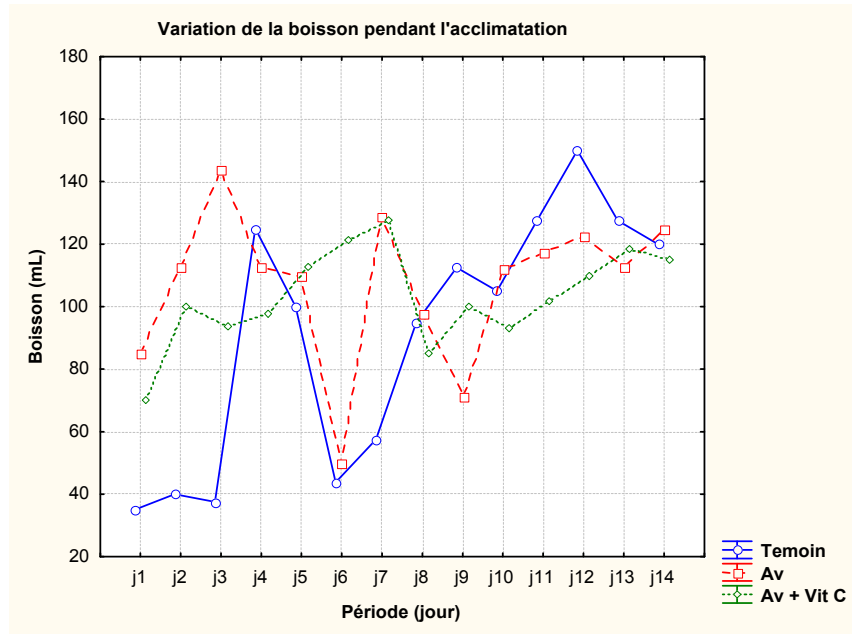
Les résultats obtenus (**Figure 20-a**) ont montré qu'après 10 jours d'acclimatation, la prise d'aliment est devenue homogène pour l'ensemble des lapins.

Les résultats rapportés sur la **figure 20-b** ont montré une augmentation de la prise alimentaire après 14 jours de traitement pour l'ensemble des lapins. Cette augmentation est de 17% pour les témoins, 20% pour les traités uniquement par l'Avimec® et de 7% pour les co-traités par la vitamine C.

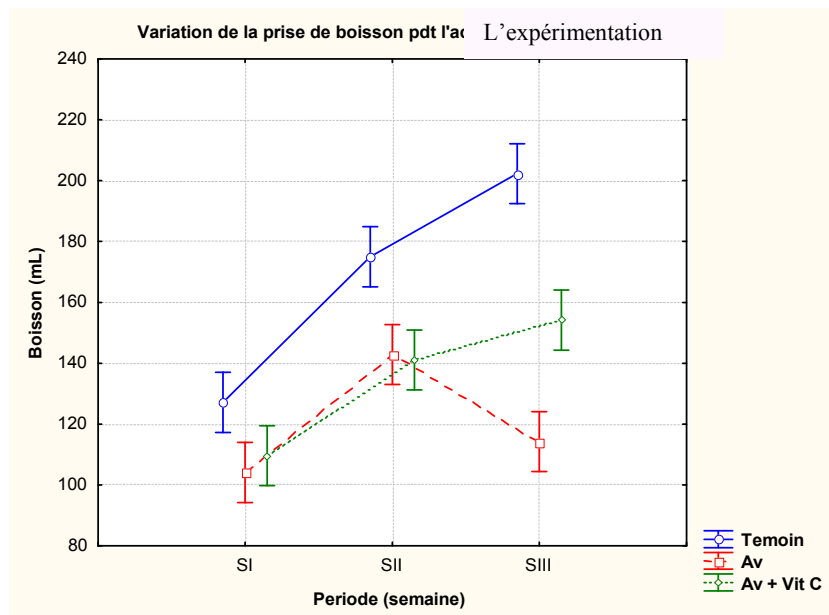
Après 21 jours d'expérimentation, une diminution des taux de consommation journalière de nourriture de l'ordre de 3% est observée uniquement chez le lot traité par l'Avimec®. Alors que chez le lot traité par la vitamine C, le traitement provoque une augmentation du taux de consommation journalière de nourriture de l'ordre de 21%, par rapport au lot témoin, l'augmentation est de 2%.

#### III.1.4. Effet du traitement sur la consommation d'eau

Les résultats du suivi quotidien des lapins pendant la période d'acclimatation (14 jours) et toute la période du traitement (21 jours) sont représentés dans les figures (**Figure 21-a** et **Figure 21-b**):



**Figure 21-a :** Variations de la prise d’eau pendant l’acclimatation chez les lapins (témoin, AV et AV+Vit C).



**Figure 21-b :** Variations de la prise d’eau pendant l’expérimentation chez les lapins (témoin, AV et AV+Vit C).

Les résultats obtenus (**Figure 21-a**) ont montré qu’après 10 jours d’acclimatation, la prise d’eau est devenue homogène pour l’ensemble des lapins.

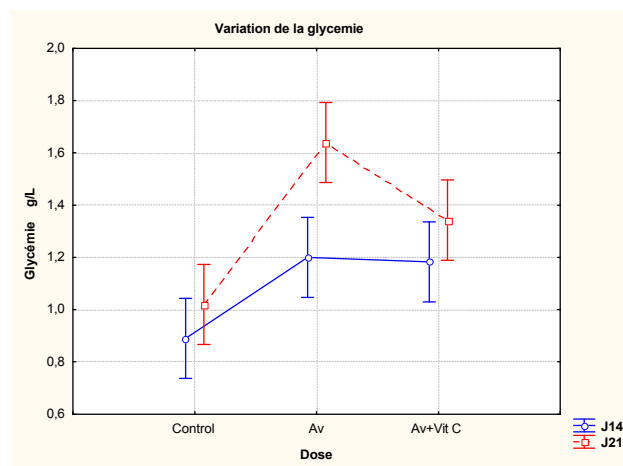
Les résultats rapportés sur la **figure 21-b** ont montré une augmentation de la prise d'eau après 14 jours de traitement pour l'ensemble des lapins. Cette augmentation est de 37% pour les témoins, 36% pour les traités uniquement par l'Avimec® et de 28% pour les co-traités par la vitamine C.

Après 21 jours d'expérimentation, une diminution de consommation journalière d'eau de l'ordre de 20% est observée uniquement chez le lot traité par l'Avimec®. Alors que chez le lot traité par la vitamine C, le traitement provoque une augmentation de consommation journalière d'eau de 15%, par rapport au lot témoin, l'augmentation est de 9%.

### III.1.5. Effet du traitement sur les paramètres biochimique

Les résultats du dosage des paramètres biochimiques montrent que le traitement par l'Avimec® affecte certains paramètres, alors que l'association de la vitamine C induit une nette amélioration.

#### III.1.5.1. Glycémie :



**Figure 22:** Variation de la glycémie chez les lapins (témoin, AV et AV +VitC) à J 14 et J21 de traitement.

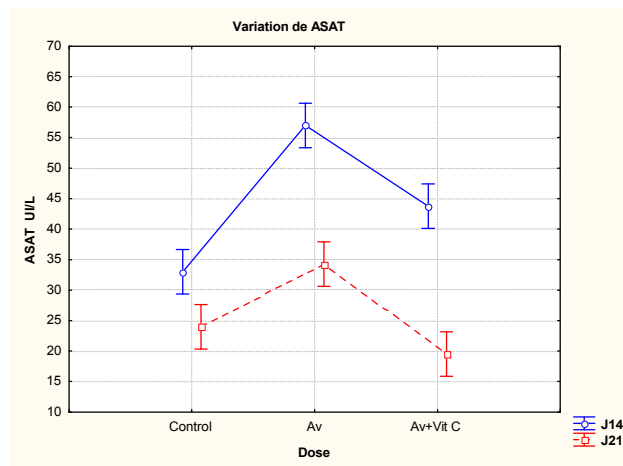
Les résultats rapportés sur la **figure 22**, montrent que le traitement par l'ivermectine pendant 14 jours (J 14), provoque une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) du taux plasmatique en glycémie chez les lots traités (AV et AV+ VitC) cette augmentation est de 34% chez les lapins

traités uniquement par AV et 32% chez les lapins co-traités par la vitamine C par rapport au lot témoin.

Après 21 jours (J 21) de traitement on a remarqué une augmentation du taux plasmatique de la glycémie chez le lot traité uniquement par l'ivermectine, cette augmentation est de 60% par rapport au lot témoin. Une légère augmentation (31%) est notée chez le lot AV+ VitC par rapport au lot témoin.

Le traitement par la vitamine C diminue la glycémie de 22% en comparant le lot traité (AV) et le lot traité (AV+VitC).

### III.1.5.2. Activité enzymatique de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT) :



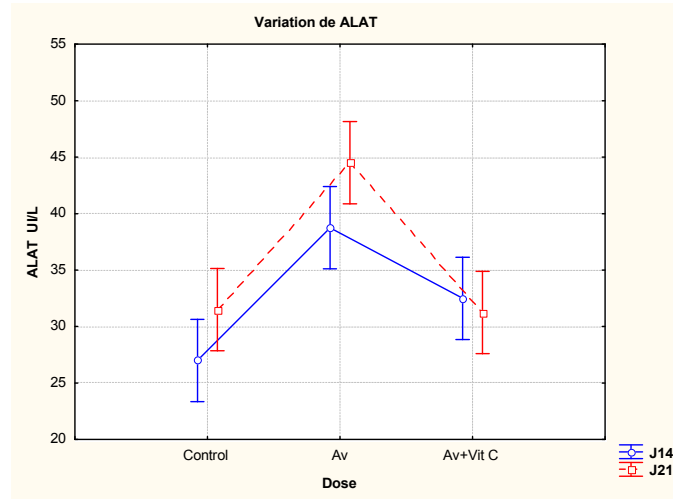
**Figure 23 :** Variation de l'ASAT chez les lapins (témoin, AV et AV +Vit C) à J 14 et J21 de traitement.

Quant à l'activité enzymatique de l'aspartate amino-transférase (ASAT), on note que le traitement par l'Avimec® pendant 14 jours induit une augmentation dans le taux sérique en ASAT chez les deux groupes traités comparés au groupe témoin. Cette augmentation est hautement significative chez le groupe traité uniquement par l'Avimec®, elle est de 72%, et elle est moins significative ( $p < 0.05$ ) chez le groupe traité par AV +VitC 32%.

Après 21 jours de traitement, l'ivermectine induit également une augmentation dans le taux sérique en ASAT chez le lot traité uniquement par AV (42%), chez le groupe traité AV+ Vit C le taux est diminué à 18% par rapport au témoin.

L'administration de la vitamine C a pu diminuer cette augmentation de 75% en comparant les deux groupes traités.

### III.1.5.3. Activité enzymatique de l'Alaline Amino-Transférerase(ALAT) :



**Figure 24:** Variation de l'ALAT chez les lapins (témoin, AV et AV +Vit C) à J 14 et J21 de traitement.

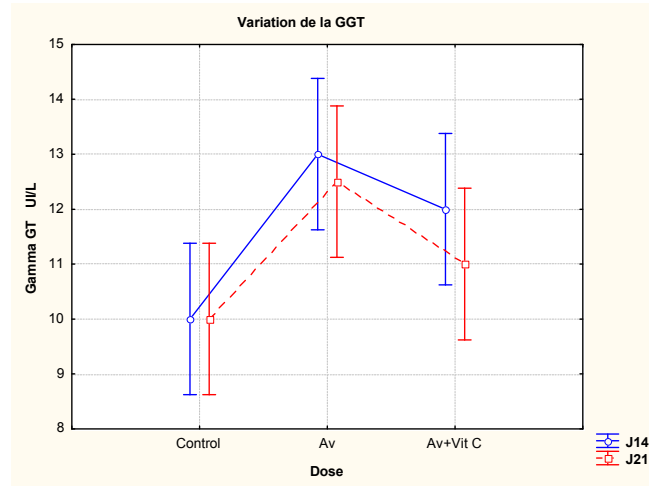
Comparé à celui des témoins, le taux de l'enzyme Alanine- Amino-Transférerase après 14 jours de traitement a montré une augmentation significative chez les lapins traité par l'AV(43%). Cette augmentation est moins importante chez le lot traité par la vitamine C (20%).

Après 21 jours de traitement le taux de l'enzyme ALAT est également élevé chez le lot AV(37%) par rapport au control.

Chez le groupe traité AV+ Vit C le taux sérique d'ALAT est diminué 4% par rapport au témoin.

L'administration de la vitamine C a pu diminuer cette augmentation de 44% en comparant les deux groupes traités.

III.1.5.4. Activité enzymatique de la  $\gamma$ -Glutamy Transférase( $\gamma$ -GT) :



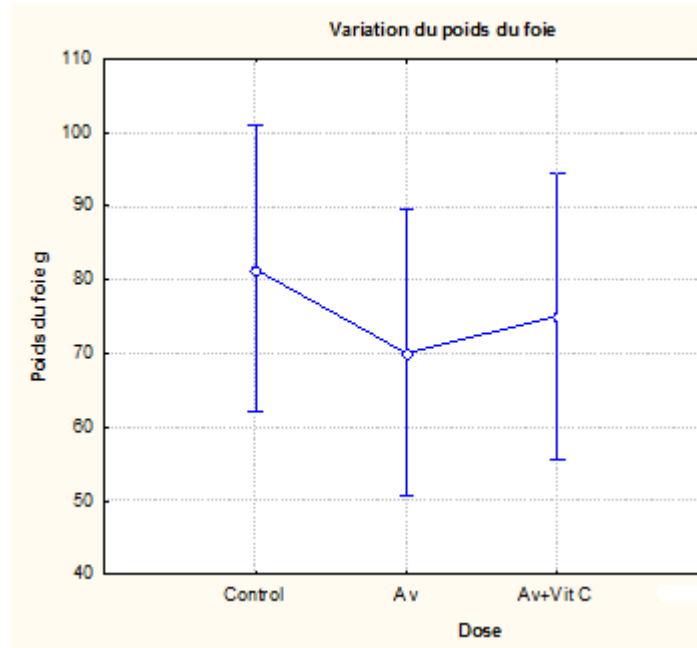
**Figure 25 :** Variation de la  $\gamma$ -GT chez les lapins (témoin, AV et AV +Vit C) à J 14 et J21 de traitement.

Les résultats du dosage plasmatique de l'activité enzymatique de la  $\gamma$ -GT après 14 jours de traitement, indiquent une augmentation chez les deux lots traités par rapport au lot témoin. Cette augmentation est plus importante chez les lapins traités uniquement par l'Avimec® (30%), chez les lapins co-traités par la vitamine C est de 20% par rapport au lot témoin.

Après 21 jours de traitement on a remarqué une augmentation du taux plasmatique de l'activité enzymatique de la  $\gamma$ -GT chez le lot traité uniquement par l'ivermectine, cette augmentation est de 25% par rapport au lot témoin. Une légère augmentation (10%) est notée chez le lot AV+Vit C par rapport au lot témoin.

Le traitement par la vitamine C a baissé le taux de la  $\gamma$ -GT de 13% en comparant le lot traité (AV) et le lot traité (AV+VitC).

### III.1.6. Effet du traitement sur le poids du foie



**Figure 26:** Variation de poids du foie chez les lapins (témoin, AV et AV +Vit C).

Les résultats illustrés sur la **Figure 26**, montrent une baisse significative (14 %) du poids du foie chez le lot traité (AV) en comparaison au lot témoin. Cette baisse de poids du foie est moins importante chez le lot traité (AV+ VitC), elle est de l'ordre de 7% par rapport aux témoins.

Cependant le traitement par la vitamine C entraîne une légère augmentation de 6% du poids du foie en comparant le lot traité (AV) et le lot traité (AV+VitC).

### III.1.7. Effet du traitement sur la macromorphologie du foie

L'examen macroscopique des tissus du foie, révèle des altérations morphologiques chez l'ensemble des lapins traités (AV et AV+Vit C), le foie présente un aspect bigarré avec une coloration jaune pâle. Tandis que chez les témoins, le foie était de couleur homogène brun rougeâtre.

### III.1.8. Effet du traitement sur l'histologie du foie

- a. **Lot témoin :** L'observation des coupes histologiques du parenchyme hépatique des lapins témoins (**Figure 27-a et 27-b**) révèle l'organisation histologique d'un foie normal, plusieurs lobules possédant une forme hexagonale marquée par la présence de travées hépatocytaires, disposées radialement autour d'une veine centrolobulaire. Ces

travées sont séparées par des capillaire sinusoides sous forme d'espace peu colorée qui sont bordés par les cellules endothéliales et les cellules de Kupffer. Les hépatocytes sont étroitement serrés les uns contre les autres et de coloration rose avec cette technique. Elles possèdent un cytoplasme dense et un ou deux noyaux arrondis, de taille variable comportant une chromatine dispersée à la périphérie.

- b. Lot traité par l'ivermectine :** L'examen du parenchyme hépatique des lapins traités pendant 21 jours par l'ivermectine par un faible puis un moyen grossissement (**Figure 28-a, 28-b, 28-c**), a révélé une architecture plus au moins désorganisée des lobules hépatiques. Cette désorganisation est marquée par la dégénérescence des travées hépatocytaires, une importante dilatation de la veine centrolobulaire et des espaces portes ainsi qu'une importante dilatation de la totalité des sinusoides.

Le parenchyme hépatique montre aussi une congestion sanguine locale, une stéatose diffuse (micro-vacuoles lipidiques) et une nécrose cellulaire importante.

- c. Lot traité par l'ivermectine et la vitamine C :** La structure de parenchyme hépatique chez les lapins traités par une co-administration de l'ivermectine et de la vitamine C montre une architecture lobulaire moins désorganisée à celle observée chez les lapins traités uniquement par l'ivermectine, avec une faible congestion et une dilatation plus au moins importante de la veine centrolobulaire et des espaces portes qui sont situés aux angles de l'hexagone présentent également une dilatation moins importante. Nous avons aussi remarqué une très faible nécrose. Les travées sont bien structurées comme celles observées chez les témoins. Au moyen grossissement (Gr X400), nous avons remarqué une intense activité hépatocytaire qui se manifeste par un cytoplasme dense avec des noyaux basophiles fortement nucléoles (activité régénérative hépatocytaire) (**Figure 29-a, 29-b**).

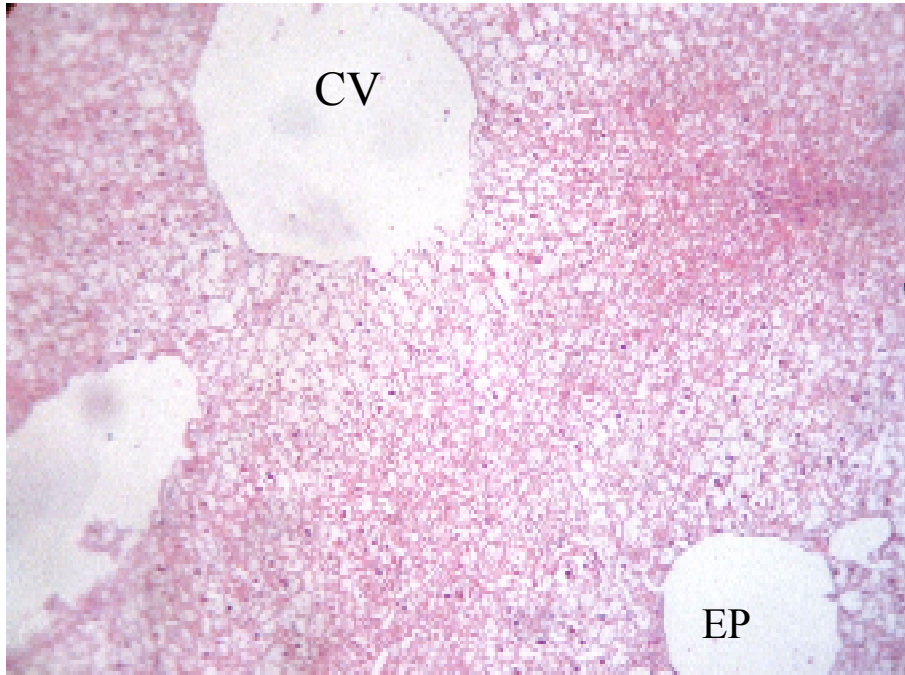




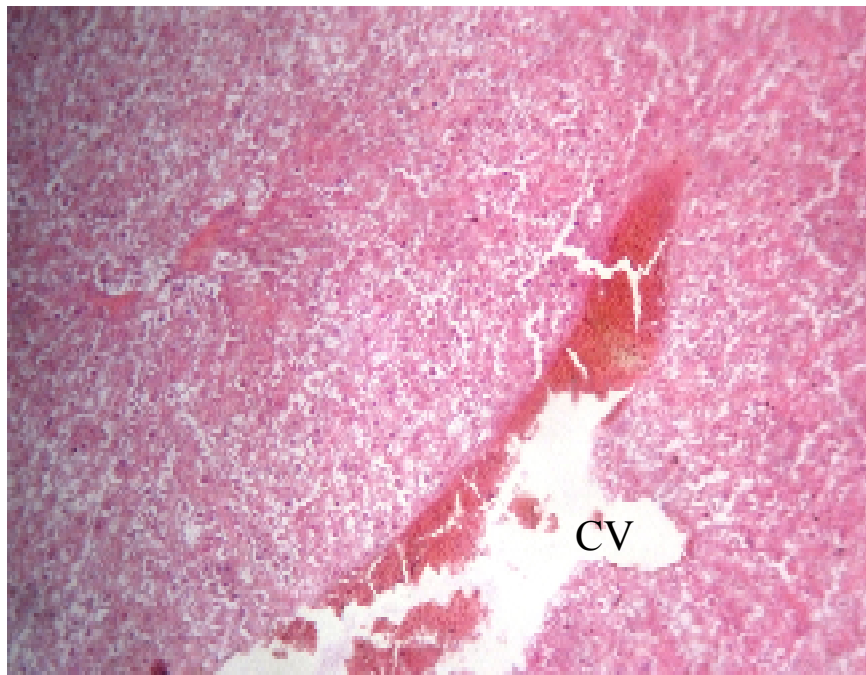
**Figur27-a :** Photographie de parenchyme hépatique des lapins témoins, mettant en évidence une architecture lobulaire normale (GrX100, Coloration HE).



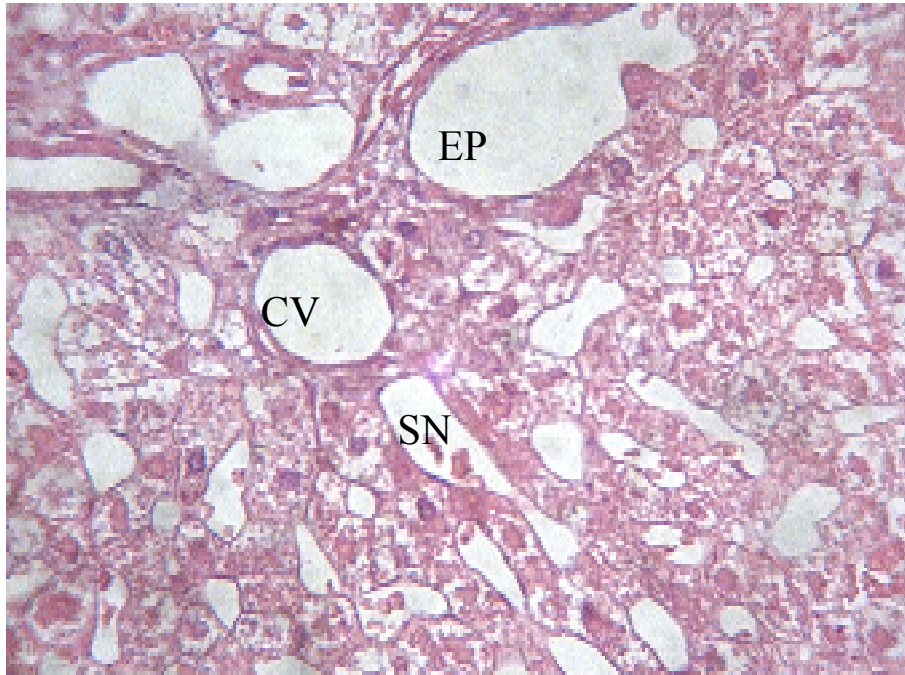
**Figure27-b :** Photographiedu parenchyme hépatique des lapins témoins, mettant en évidence une veine centrolobulaire et des hépatocytes avec des noyaux arrondis bien visible (Gr X400,Coloration HE).



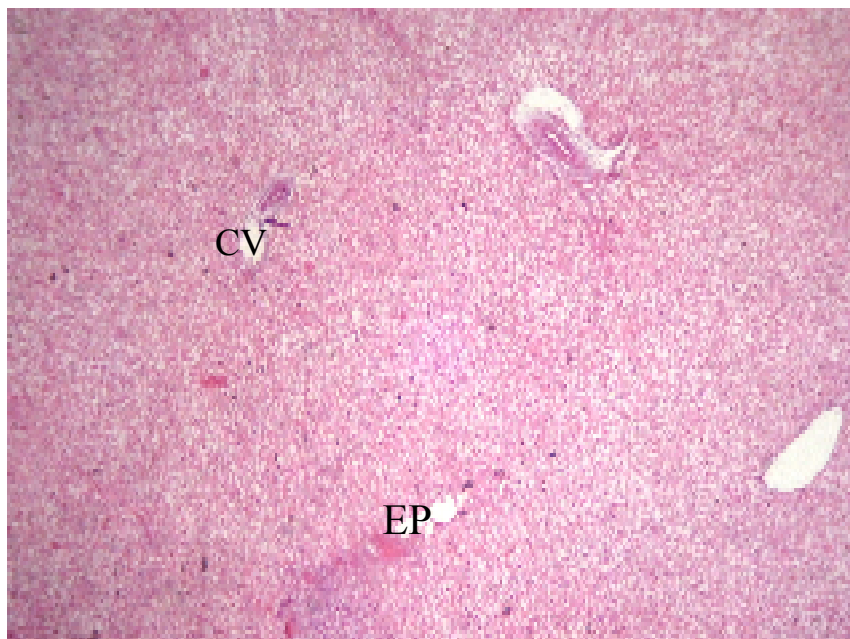
**Figure28-a :** Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine, mettant en évidence une dilatation des veines centrolobulaires (CV) et des espaces portes (EP), une nécrose cellulaire des hépatocytes (GrX100, Coloration HE).



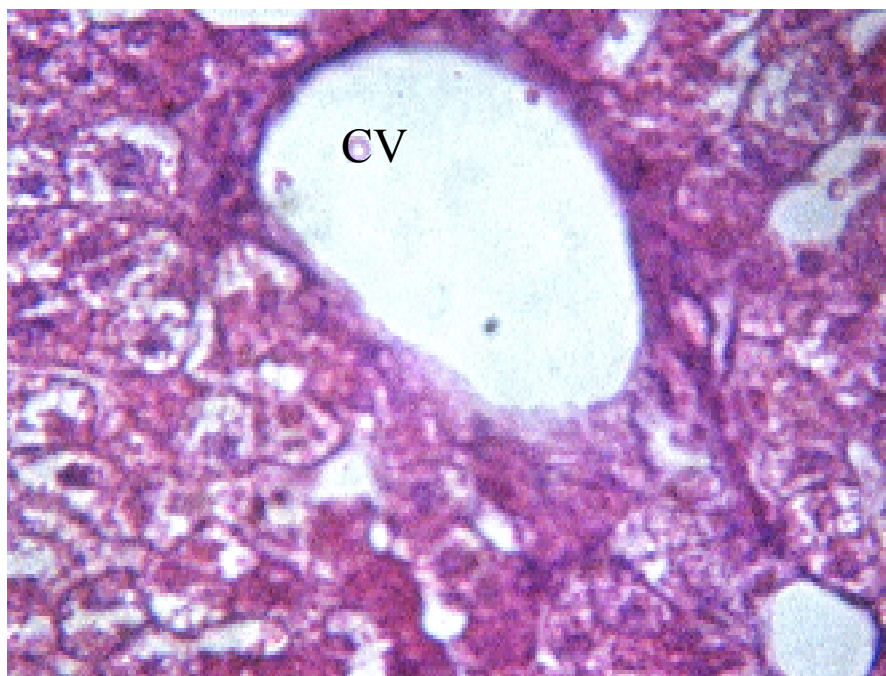
**Figure28-b :** Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine, mettant en évidence une congestion vasculaire et une importante dilatation de la veine centrolobulaire (CV) et des sinusoides (SN) (GrX100, Coloration HE).



**Figure28-c** : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine, mettant en évidence une dégénérescence des travées hépatocytaires, une importante dilatation de la veine centrolobulaire (CV), des espaces portes (EP) et des sinusoides (SN) (GrX400, Coloration HE).



**Figure 29-a** : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par l'ivermectine et co-administré par la vitamine C, mettant en évidence une dilatation plus au moins importante de la veine centrolobulaire (CV) et des espaces portes(EP),une légère congestion de la veine centrolobulaire,une très faible nécrose cellulaire (GrX100,Coloration HE).



**Figure31-b** : Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par une co-administration de l'ivermectine + la vitamine C illustre une dilatation plus au moins importante de la veine centrolobulaire (CV) et des espaces portes(EP) (GrX400,Coloration HE).

### **III.2. Discussion**

La vitamine C est un important antioxydant, elle participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés, ce qui assure une protection contre les dommages oxydatifs moléculaires (**Fatmi, 2014**).

Mais notre attention sera fixée sur l'action protectrice possible de la vitamine C contre les atteintes liées à une administration pendant 21 jours d'un médicament vétérinaire Avimec®. Pour une meilleure compréhension des mécanismes biochimiques et histologiques en cause. Les résultats obtenus sont analysés et discutés en fonction de travaux relatés.

Les principales manifestations de toxicité observées, apparaissent dans les 48 heures qui suivent l'administration de médicament, à travers des troubles du système nerveux central (Tremblement, baisse d'activité des animaux, vertige et somnolence). Ces observations sont en accord avec les données bibliographiques (**Bohand et al., 2004 ; Abdou et Sharkawy, 2004**).

Ces troubles sont le produit de l'interférence entre l'ivermectine et les canaux chlorures glutamate-dépendants (GABA) présents dans le système nerveux central des mammifères (**Sebbag, 2011 ; Dadarkar et al., 2007**).

Le traitement par Avimec® influence la gaine du poids. Nous avons remarqué une baisse importante du poids chez les lapins traités uniquement par l'ivermectine. Ceci pourrait être expliqué par la diminution des prises quotidiennes en aliment et en eau par les lapins. Des résultats similaires sont rapportés chez des rats traités par l'abamectine (molécule de la même famille de l'ivermectine) pendant 28 jours, qui montrent une réduction du poids corporel des rats (**Khaldoun et al., 2013**).

Dans notre étude, nous avons constaté que l'administration de la vitamine C a permis de protéger les lapins traités de la perte massive de poids corporel, encore mieux, elle a même permis d'augmenter le poids des lapins intoxiqués par l'ivermectine par rapport aux lapins traités uniquement par ce dernier. Ceci pourrait être due à la réduction de l'accumulation des radicaux libres induite par l'antioxydant et confirmée par l'augmentation de la consommation quotidienne de nourriture.

Dans la bibliographie très peu d'études traitent l'effet améliorant de la vitamine C sur la prise de poids corporelle des lapins suite à une intoxication par l'ivermectine, ce qui nous empêche de comparer nos résultats, il reste donc à les confirmer ou les infirmer par des études ultérieures.

Toutefois, une autre étude sur l'effet améliorant de la vitamine C suite à une toxicité par un dérivé des avermectine « Emamectine benzoate » (EMB) a enregistré une augmentation de poids corporel chez les rats traités par EMB et la vitamine C (**Khaldoun et al., 2015**).

Des résultats similaires sont rapportés par **Djeffal, (2014)** dans l'exploration des effets protecteurs de la supplémentation en vitamine C chez des rats traités par un insecticide carbamate « méthomyl ».

Les résultats d'analyses biochimiques chez les deux groupes d'animaux traités par l'ivermectine (AV et AV+Vit C) ont montrés des variations par rapport au groupe témoin. Les résultats montrent une augmentation en glucose sérique chez les lapins traités uniquement par l'Avimec®. Cette hyperglycémie est causé par la toxicité du l'ivermectine. Ces résultats sont en accord avec une étude de la toxicité de l'ivermectine chez la chèvre (**Abdou et Sharkawy, 2004**). Et chez le rat (**Aris et Malomo, 2009**).

Le traitement par la vitamine C a diminué la concentration de glucose chez les animaux. Une légère augmentation (31%) est notée chez le lot AV+ VitC par rapport lot témoin, et qui reste toujours dans les normes [0,75-1,50 g/l], rapportées par **Fiorello et Divers (2012)**.

L'atténuation de la glycémie chez les lapins traités par la vitamine C pourrait être expliquée par sa capacité antioxydant et régénérative. Les résultats de **Hussein et al., (2012)**, montrent que l'administration de la vitamine C atténue significativement la glycémie chez des rats traités par un mélange de fenvalérate et vitamine C par rapport à ceux traité uniquement par fenvalérate (insecticide de la famille des pyréthrinoides).

Le foie est susceptible d'être endommagé en raison de l'exposition directe à des produits toxiques. Le foie joue un rôle dans la détoxification des sous-produits métaboliques et des xénobiotiques (**Hany et Elsayed, 2013**). Le traitement des lapins par l'Avimec® induit une augmentation significative des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et  $\gamma$ -GT) par rapport aux lapins témoins.

Les valeurs obtenues du dosage de l'ASAT et l'ALAT chez les groupes traités reste dans les normes [14-113 UI/L] et [14-80 UI/L] respectivement, rapportées par **Fiorello et Divers (2012)**. L'augmentation de l'activité des transaminases est en accord avec les résultats de **El-Far, (2013)** qui a testé l'effet des doses thérapeutiques et des doses double thérapeutiques de l'ivermectine chez des lapins mâles.

**Atakisi et al., (2009)** ont également signalés une augmentation dans le taux plasmatique de la  $\gamma$ -GT chez des lapins traités par une dose thérapeutique de l'ivermectine.

L'élévation de l'activité des enzymes hépatiques peut être due à un dysfonctionnement du foie, avec une réduction conséquente de la biosynthèse de l'enzyme (**Hany et Elsayed, 2013**).

Dans notre cas, l'augmentation marquée de ces trois enzymes laisse donc suggérer des lésions des tissus hépatiques.

L'administration de la vitamine C a permis de diminuer le taux des transaminases chez les animaux co-administrés par la vitamine C. Les mêmes résultats sont apportés par **Al-Jassim et al., (2015)** qui ont testé l'altération biochimique et histologique du foie des lapins traité par l'ivermectine combinant de la vitamine C.

La vitamine C a également diminué le taux de la  $\gamma$ -GT. Ces résultats sont en accord avec les données bibliographiques (**Adikwu et Deo, 2013**) qui ont entamés l'effet hépatoprotecteur de la vitamine C.

Concernant le poids des organes, nous remarquons une diminution du poids de foie chez les lapins traités uniquement par le médicament. Ceci est explicable par des lésions hépatiques causés par l'accumulation probable de l'ivermectine dans cet organe cible des lactones macrocycliques (**Aranzazu et al., 2009 ; Solange, 2009**). Nos résultats ne sont passimilaires à ceux trouvés par **Khaldoun et al., (2013)**, qui ont montré que le traitement par un autre avermectine « abamectine » augmente significativement le poids du foie chez les rats.

En revanche, le co-traitement des lapins par la vitamine C a entraîné une amélioration de poids de foie. Cette amélioration est due à l'effet protecteur de la vitamine C contre la toxicité de l'ivermectine.

Le foie des lapins traités par l'Avimec® était pâle, mais de taille normale. Les mêmes lésions étaient signalés par **Ismail et al., (2013)**, lors de l'examen macroscopique du foie du chein *Equus asinus* traité par l'ivermectine.

L'analyse des coupes histologiques du foie de lapin traité par l'Avimec® révèle des altérations structurales remarquables qui se manifestent par une atteinte du parenchyme hépatique. Les lames hépatocytaires deviennent moins individualisées avec la disparition de l'agencement des cellules en travées autour de la veine centrolobulaire, une importante dilatation des veines centrolobulaires et des espaces portes ainsi qu'une importante dilatation de la totalité des sinusoides, avec présence d'une congestion des veines centrolobulaires et une stéatose diffuse.

L'observation de ces altérations tissulaires au niveau du foie, qui constituent probablement des signes d'une hépatotoxicité de l'ivermectine, confirme les résultats des analyses

biochimiques, qui ont montré une élévation du taux plasmatique des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et  $\gamma$ -GT).

Chez les lapins traités par l'ivermectine et la vitamine C, l'examen des coupes histologiques révèle une architecture lobulaire moins désorganisée à celle observée chez les lapins traités uniquement par l'ivermectine, une diminution de la congestion vasculaire et une absence de la stéatose. Au fort grossissement nous avons remarqué une intense activité hépatocytaire. Cette activité pourrait être expliquée par l'effet régénératif de la vitamine C. Selon **Gropper et Smith, (2012)**, la vitamine C favorise un grand nombre de réactions métaboliques, notamment le métabolisme des protéines (y compris la déposition du collagène dans la formation du tissu conjonctif). La vitamine C augmente le métabolisme des toxiques et des carcinogènes par activation du cytochrome P450 hépatique qui est responsable du métabolisme de l'ivermectine dans des microsomes hépatiques (**Al-Jassim et al., 2015 ; Bertrand, 2014**).

Nos résultats des atteintes hépatiques et ceux trouvés suite au traitement supplémentaire par la vitamine C viennent confirmer ceux trouvés par **Al-Jassim et al., (2015)**.



### **Conclusion et perspectives**

De nos jours où l'espérance de vie croit avec un nombre croissant de patients traités, une bonne compréhension des interactions médicamenteuses est devenue essentiels à la pratique de la médecine et de la pharmacologie.

A travers cette étude, nous avons montré les effets toxiques d'une forte dose d'un médicament vétérinaire « Avimec® » ainsi que l'effet bénéfique de la supplémentation de la vitamine C ou l'acide ascorbique. A la lumière de tous les résultats obtenus, il s'avère que l'ivermectine entraîne une perte du poids corporel, une élévation de la glycémie et des taux plasmatiques des principaux marqueurs hépatiques, ainsi qu'une perte de l'organisation tissulaire du foie.

La corrélation entre les données biochimiques et histopathologiques confirme l'impact du l'ivermectine sur le foie chez les lapins. D'autre part, cette étude nous a permis de mettre en évidence l'effet protecteur et régénératif de la vitamine C.

L'étude effectuée reste partielle, des études plus approfondis doivent être reprises afin de mieux évaluer l'effet de la vitamine C sur l'hépatotoxicité causée par l'exposition aux avermectines, ainsi que la génotoxicité, tout en ciblant la pharmacodynamie de ces composées.

En effet, il ressort du présent travail que la vitamine C est un produit fort intéressant et riche en possibilités thérapeutiques. Ces résultats ouvrent dans le futur des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre d'identifier clairement d'une part d'autres effets toxiques sur d'autres fonctions notamment le système nerveux central, le système endocrinien et la fonction reproductrice, et d'autre part les molécules impliquées dans l'effet protecteur, améliorant, régénératif et antioxydant telles que la vitamine E et A, les oligo-éléments et les flavonoïdes pour avancer vers une meilleure connaissance du (des) mécanisme (s) moléculaire (s) intervenant dans les effets pharmacologiques observés.

## I.1. Vitamines

### I.1.1. Généralité

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, agissant à faible dose, indispensables à l'organisme car l'homme ne peut les synthétiser en quantité suffisante, et dont l'absence dans la ration alimentaire a pour conséquence, à moyen et à long terme, le développement de maladies carencielles. Treize composés répondent à cette définition et sont classiquement divisés en deux groupes en fonction de leurs propriétés physicochimiques, métaboliques et fonctionnelles (**Tableau 1**)(Durand et Beaudoux, 2011 ; (Serraj et al., 2007).

**Tableau 1** :Sources alimentaires et fonctions physiologiques des vitamines liposolubles et hydrosolubles(Serraj et al., 2007).

|                        | Vitamine | Sources alimentaires                                    | Apport nutritionnel conseillé (ANC) | Dose toxique  | Fonctions physiologiques                             |
|------------------------|----------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------|
| Vitamines liposolubles | A        | Huile de poisson, foie, beurre, jaune d'œuf             | 600-950 UI/jour                     | 3 000 UI/jour | Vision, immunité, croissance                         |
|                        | D        | Huile de foie de morue, jaune d'œuf, poisson gras, foie | 5-10 UI/jour                        | 1 000 UI/jour | Homéostasie calcique, immunité, régulation génomique |
|                        | E        | Légumes verts, germe de blé, huiles végétales           | 12 mg/jour                          | -             | Action anti-oxydante                                 |
|                        | K        | Légumes verts, foie, œuf                                | 0,1-1 lg/kg/jour                    | -             | Hémostase, métabolisme osseux                        |

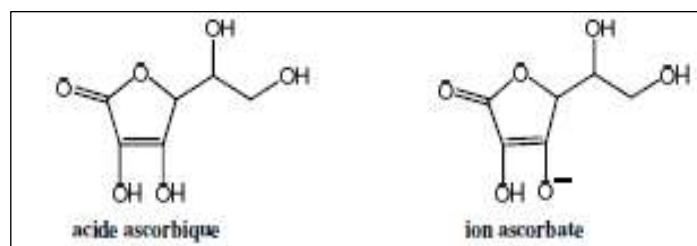
|                         |                          |                                                       |                 |             |                                                                                                      |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamines hydrosolubles | B1 (thiamine)            | Levure, blé, maïs, cuticule de riz                    | 1,1-1,8 mg/jour | -           | Décarboxylation, transcétolisation, Néoglucogenèse                                                   |
|                         | B2 (riboflavine)         | Lait, abats, enveloppes de graines                    | 1,5-1,8 mg/jour | -           | Oxydoréduction, Synthèse du glutathion, métabolismes lipidique, glucidique et protidique             |
|                         | B3 (niacine)             | Abats, viande, son de blé, levure de bière            | 11-15 mg/jour   | 750 mg/jour | Oxydoréduction Métabolisme cellulaire, immun-modulation                                              |
|                         | B5 (acide Pantothénique) | Abats, jaune d'œufs, cuticule de riz, levure de bière | 5-7 mg/jour     | -           | Métabolisme protidique, glucidique et lipidique (synthèse d'acides gras et stéroïdes)                |
|                         | B6 (pyridoxine)          | Viande, abats, jaune d'œuf, germe de blé              | 1,5-2 mg/jour   | 50 mg/jour  | Transamination, décarboxylation Métabolisme des AA, sphingolipides, neurotransmetteurs, homocystéine |
|                         | B8 (biotine)             | Chocolat, arachide, abats, jaune d'œuf                | 50-55 lg/jour   | -           | Carboxylation Métabolisme protidique et lipidique                                                    |
|                         | B9 (acide folique)       | Légumes, abats, viande, jaune d'œuf                   | 300-400 lg/jour | 5 mg/jour   | Métabolisme des AA, acides nucléiques, homocystéine                                                  |
|                         | B12 (cobalamine)         | Viande, foie, lait, produits animaux                  | 2,4-3 lg/jour   | -           | Idem                                                                                                 |

|  |                      |                  |                 |             |                                                                                                                                                                |
|--|----------------------|------------------|-----------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | C (acide Ascorbique) | Légumes, agrumes | 110-130 mg/jour | 500 mg/jour | Oxydoréduction, hydroxylation, action anti-oxydante, réparation tissulaire, synthèse des acides gras, métabolisme du fer, de l'acide folique, et la carnitine. |
|--|----------------------|------------------|-----------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## I.1.2. Vitamine C

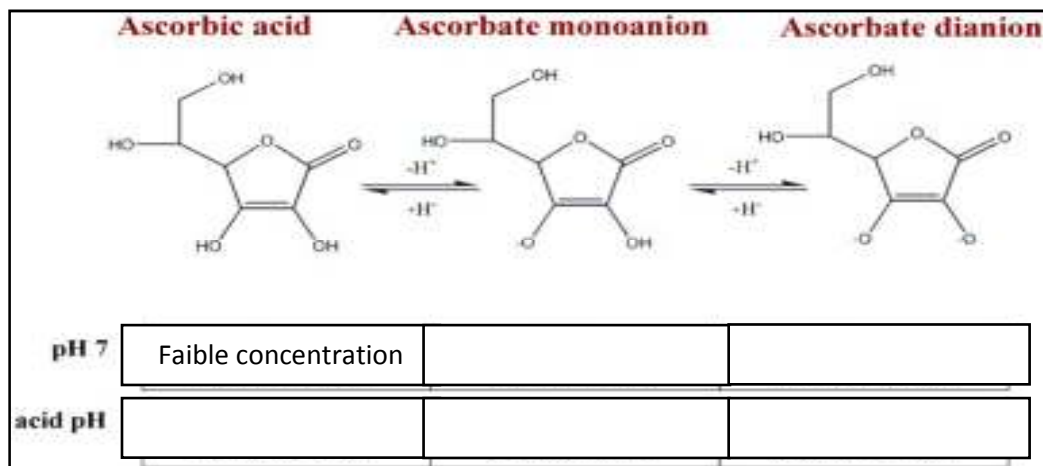
### I.1.2.1. Structure chimique de la vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique (AA) est un nutriment essentiel et crucial pour la santé humaine (Pacier et Martirosyan, 2015). La structure de la vitamine C est apparentée à celle des sucres à six atomes de carbone sa formule chimique est  $C_6H_8O_6$ . L'AA est une substance solide, cristalline, blanche, soluble dans l'eau et stable à l'état solide, mais très sensible à la lumière, la chaleur et l'humidité. La solubilité de l'AA permet son élimination rapide et la prévention de son stockage dans l'organisme. D'un point de vue chimique, la vitamine C regroupe l'acide L-ascorbique et sa base conjuguée l'ion ascorbate (Figure 1). Dans les tissus, on retrouve un équilibre réversible entre ces deux formes (Capucine, 2011 ; Chanforan, 2011).



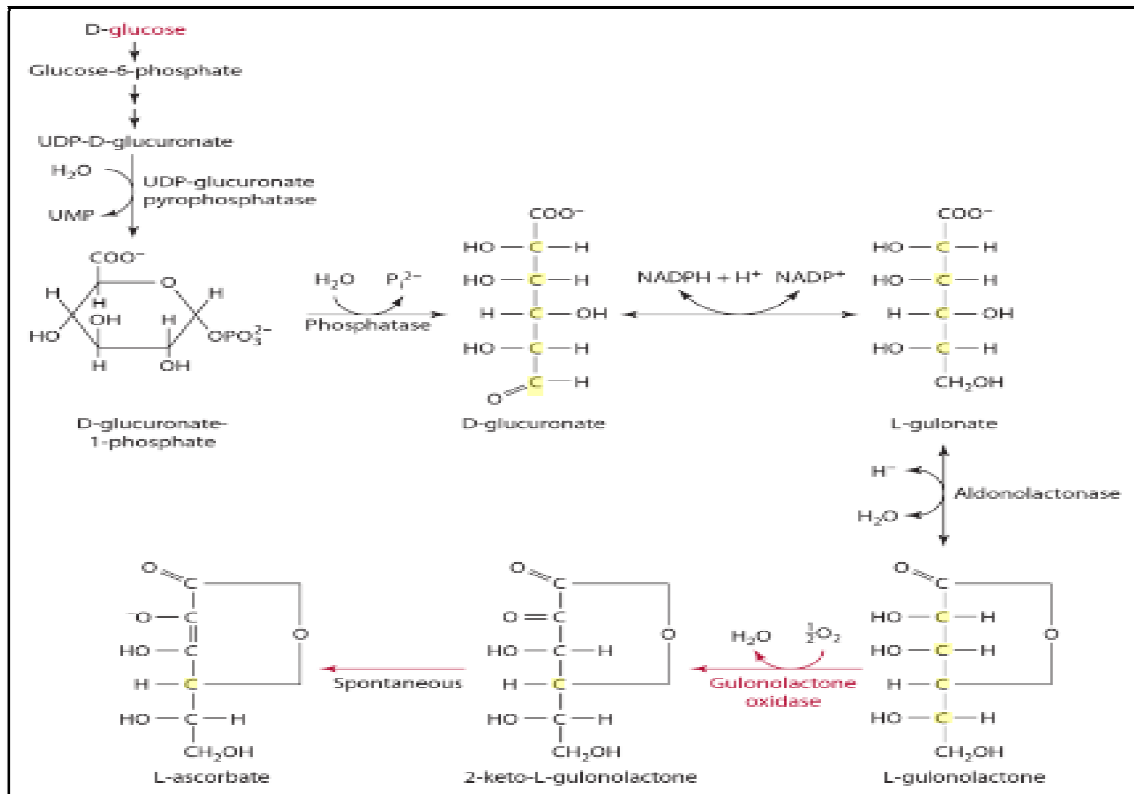
**Figure 1** : Structure chimique de l'Acide Ascorbique et de l'ion ascorbate (Chanforan, 2011).

L'acide ascorbique est une molécule à charge neutre qui peut être protoner pour devenir ascorbate. En fonction du pH du milieu dans lequel il se trouve, l'acide ascorbique peut perdre les ions d'hydrogène attachés à l'une de ses deux groupements ionisables situés sur le carbone 2 'et 3' et généré un mono-anion ascorbate ou di-anionique (**figure 2**). Un des rôles importants de l'acide ascorbique réside dans son implication dans les processus biochimiques d'oxydoréduction (**Méndez et Arancibia, 2015**).



**Figure 2** : Formes de vitamine C (selon le pH) (**Méndez et Arancibia, 2015**).

La vitamine C existe à la fois comme un D et L- isomère (**figure 3**); cependant, l'isomère L de la vitamine C représente la forme biologiquement active chez l'homme. L'être humain ne synthétise pas l'AA car il ne dispose pas de l'enzyme «gulonolactone oxydase» qui catalyse la réaction enzymatique finale (**Gropper et Smith, 2012**). À l'inverse le lapin synthétise des quantités importantes de vitamines hydrosolubles dont la vitamine C au niveau du foie et la surrénale (**Lebas, 2000**).



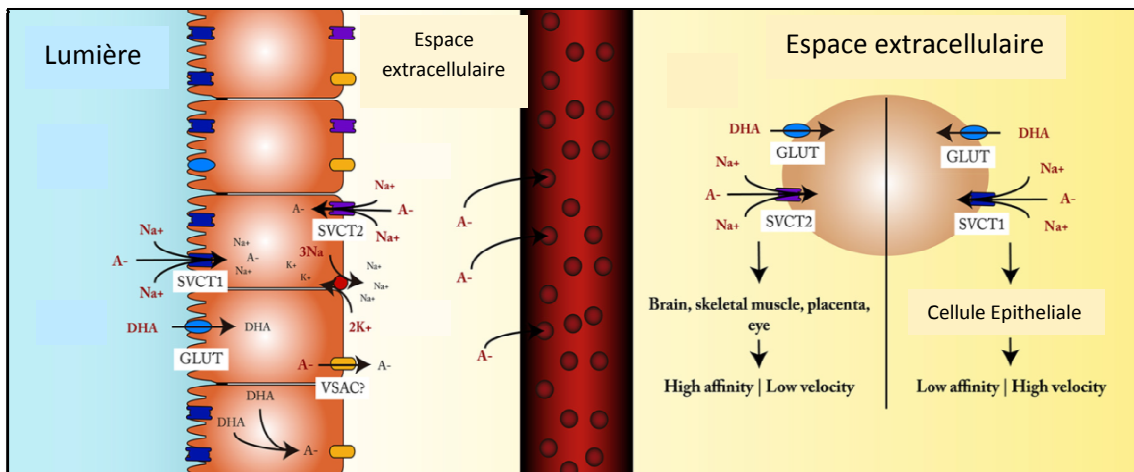
**Figure 3** : Synthèse de l'acide ascorbique(Gropper et Smith, 2012).

### I.1.2.2. Sources alimentaires

Chez l'homme l'acide ascorbique est apporté par l'alimentation (apport exogène). La vitamine C étant très répandue dans la nature et les meilleures sources alimentaires de l'AA sont les agrumes, les légumes à feuilles vertes, les choux, les tomates, et les fraises(Chanforan, 2011).

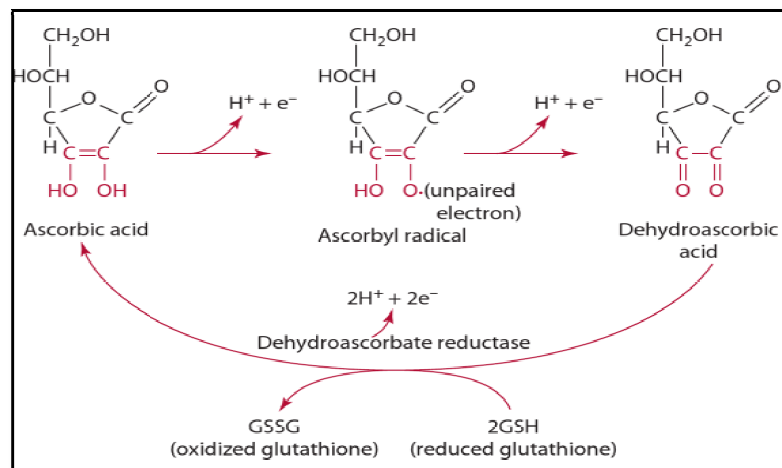
### I.1.2.3. Pharmacocinétique

- a. **Absorption** :L'absorption de l'acide ascorbique, et non pas de l'acide déhydroascorbique, à travers la bordure en brosse des cellules intestinales se produit tout au long de l'intestin grêle, y compris l'iléon et ne nécessite pas de digestion avant d'être absorbé (Gropper et Smith, 2012).
- b. **Distribution** :Deux transporteurs de la vitamine C de nature glycoprotéique et dépendant du sodium ont été décrits dans les cellules,Sodium Vitamin C transporter 1(SVCT1) etSodium Vitamin C transporter 2(SVCT2) respectivement. Cependant, ledéhydroascorbique est transporté dans le corps humain par deux autres transporteurs de glucose GLUT1 et GLUT3.



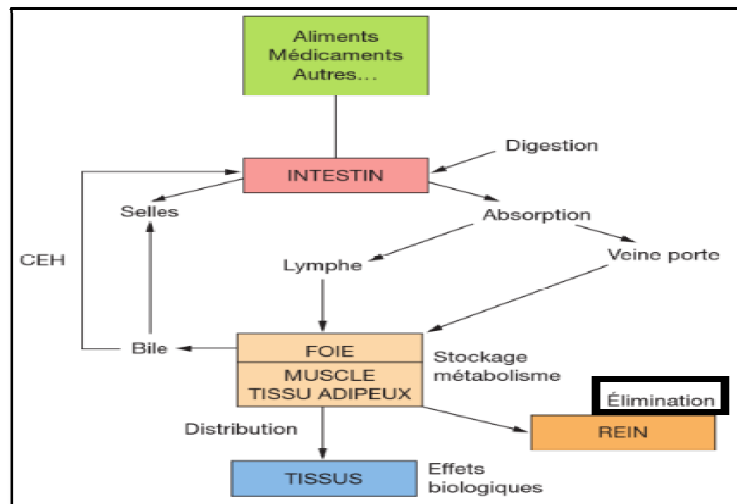
**Figure 4 :** Mécanisme de distribution l'acide ascorbique (Méndez et Arancibia, 2015).

c. **Métabolisme :** La forme L-ascorbique est la principale forme de vitamine C dans le corps humain. Cette molécule agit en tant que co-substrat pour plusieurs enzymes qui sont importantes pour le bon fonctionnement de l'organisme. Son activité antioxydant inclut la possibilité d'être réversiblement oxydé en radical ascorbique puis en déhydro-ascorbique (**Figure 5**). Au niveau du tractus gastro-intestinal (TGI) l'ascorbate peut être oxydé par la présence d'autres substances qui agissent comme agents d'oxydation comme le fer ( $F^{3+}$ ) et certains flavonoïdes (Méndez et Arancibia, 2015).



**Figure 05 :** Interconversion de l'acide ascorbique et le déhydroascorbique (Gropper et Smith 2012).

**d. Elimination :** Les voies d'élimination de la vitamine C sont principalement les urines, les matières fécales et la sueur. L'élimination a lieu sous forme native ou de métabolites. Lorsque la concentration plasmatique dépasse  $79 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , la vitamine C est excrétée dans les urines sous une forme non métabolisée et sous forme de cristaux d'oxalate (Sekli-Belaidi, 2011 ; Thomas et al., 2013). La principale voie d'excrétion de l'acide oxalique est le rein (Daudon et al., 2012).



**Figure 6:** Schéma générale du métabolisme des vitamines (Durand et Beaudoux 2011).

#### I.1.2.4. Fonctions biologiques

Les fonctions biologiques de la vitamine C sont résumées dans le Tableau 2

**Tableau 2:** Fonction biologiques de la vitamine C.

| Fonction                      | Mode d'action                                                                                                                                                                                                       | Référence bibliographique   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Stimule la fonction cérébrale | -Module la neurotransmission et participe dans la synthèse des catécholamines, notamment dans la transformation de la dopamine en norépinephrine.- Joue un rôle dans le processus d'apprentissage et de la mémoire. | (Méndez et Arancibia, 2015) |



|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Fonction vasculaire      | - L'ascorbate agit comme un agent réducteur, converti l'atome de fer oxydé Fe <sup>3+</sup> à son état réduit Fe <sup>2+</sup> pour l'hydroxylation des liaisons peptidiques de la proline et lysine dans la synthèse du collagène.                                                               | <b>(Gropper et Smith, 2012)</b>      |
| Production d'énergie     | - La biosynthèse de la carnitine (composé essentiel pour la production d'énergie par le transport des acides gras à longue chaîne à travers les membranes mitochondriales) à partir de la lysine et de S-adénosyl-thréonine.                                                                      | <b>(Engelking, 2014)</b>             |
| Stimule immunité         | - La production des globules blancs et les anticorps.- Une concentration élevée en vitamine C permettaient une meilleure mobilisation des globules blancs et des neutrophiles.                                                                                                                    | <b>(Bertrand, 2014)</b>              |
| Absorption du fer        | -Augmente l'absorption du fer à travers l'épithélium de l'intestin grêle.<br>-La vitamine C est proposée pour les personnes atteintes l'anémie.                                                                                                                                                   | <b>(Pacier et Martirosyan, 2015)</b> |
| Rôle dans le métabolisme | -Dans le catabolisme de la tyrosine et de la phénylalanine.<br>- cofacteur d'hydroxylases pour la voie métabolique du cytochrome P450 pour la transformation du cholestérol en acides biliaires et la dégradation des substances exogènes- Participe à la production des corticoïdeset de l'acide | <b>(Bertrand, 2014)</b>              |

|                                       |                                                                                                               |                                                |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                       | folique (vitamine B9).                                                                                        |                                                |
| Ralentit le vieillissement cellulaire | -Plus performante des substances anti-oxydantes.- Lutte contre une production anarchique des radicaux libres. | (Gropper et Smith, 2012 ; Adikwu et Deo, 2013) |

#### I.1.2.5. Toxicité

Une dose journalière allant jusqu'à 2 g de vitamine C consommée est sans effets indésirables. En cas de surdosage (>2 g) la vitamine C provoque des troubles gastro-intestinaux caractérisés par des douleurs abdominales et une diarrhée osmotique. La diarrhée osmotique se produit lorsque la vitamine C non absorbée dans le tractus intestinal est métabolisée par les bactéries dans le côlon (Gropper et Smith, 2012).

Deux autres effets secondaires ont été signalés suite à l'ingestion de quantité importante de vitamine C, à savoir le risque de calculs rénaux (lithiase rénale) chez les personnes ayant une maladie rénale et une toxicité ferreuse pour les patients présentant des troubles du métabolisme du fer (Gropper et Smith, 2012).

### I.2. Lactones macrocycliques

#### I.2.1. Généralités

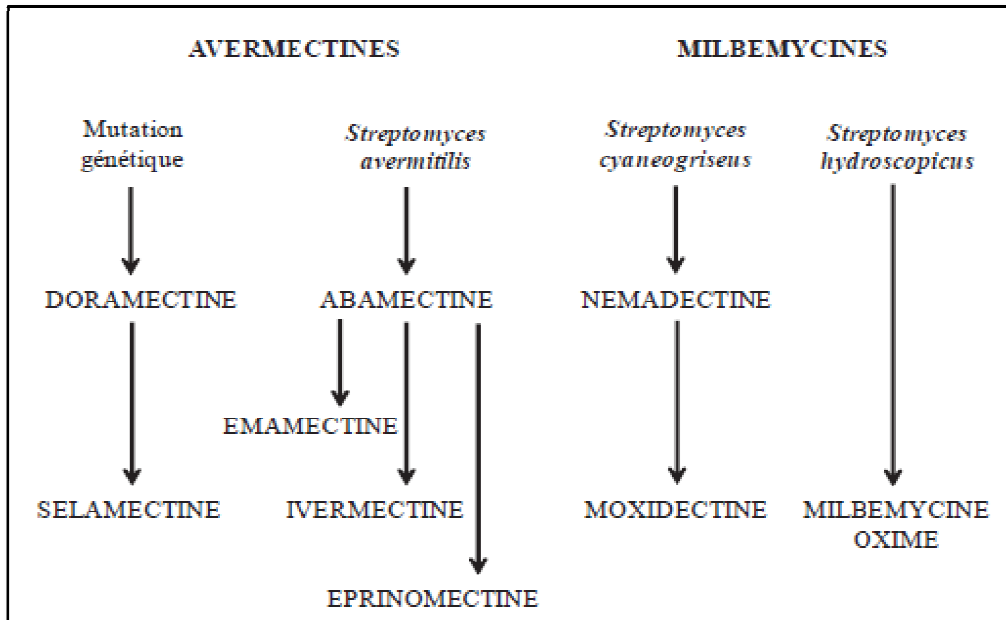
A partir de 1975, la recherche sur les antiparasitaires est orientée vers des substances d'origine naturelle, radicalement différentes et novatrices conduisant à la découverte des endectocides (Solange, 2009).

Les lactones macrocycliques (LMs) sont issues de la culture de bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces*. Elles ont été introduites en thérapeutique vétérinaire en 1981 et ont succédé à la phénothiazine, au thiabendazole et à divers autres benzimidazoles, en particulier chez les bovins (Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004).

#### I.2.2. Classification

Les LMs sont classées en deux groupes (Figure 7). Le premier groupe sont les avermectines avec l'ivermectine, la doramectine, l'éprinomectine, la sélamectine. Le nom de cette nouvelle famille de composés découle de ses propriétés acaricide, insecticide et

nématicide(A : anti, Verm : ver, Ect : ectoparasite, IN : produit pharmaceutique).Les milbémycinesconstituent le deuxième groupe avec la moxidectine et la milbémycine oxime, ont été découverts en 1973 mais le potentiel anthelminthique n'a été réalisé que lors de l'avènement des avermectines(Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004).



**Figure7:** Classification et origine des lactones macrocycliques (Alberich, 2014).

Les milbémycines sont structurellement similaires avec les avermectines, la principale différence étant l'absence de fragment disaccharide(Giannetti *et al.*, 2011).

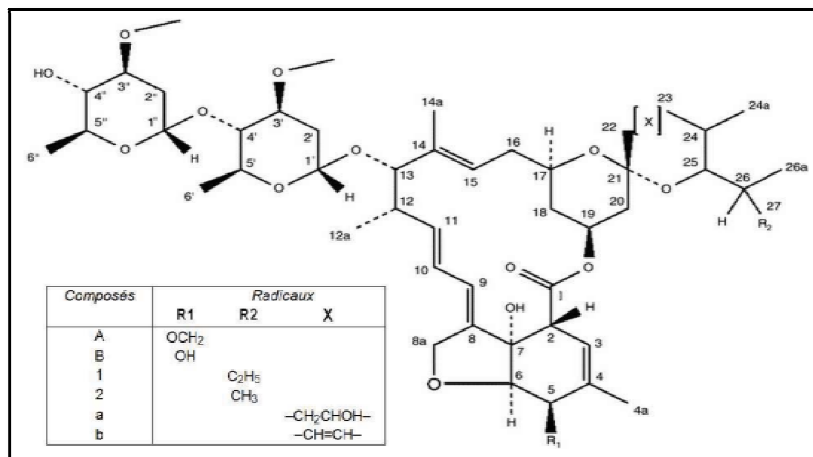
### I.2.3. Les avermectines

#### I.2.3.1.Définition

Les avermectines sont un mélange des composés naturels dotés d'une excellente activité antiparasitaire et pour cette raison, sont utilisés de façon routinière dans la médecine vétérinaire pour la prévention et le contrôle des espèces nématodes, y compris les formes larvaires et adultes (Giannetti *et al.*, 2011).Ivermectine et Abamectine sont les plus connus, leur succès dans le domaine pharmaceutique est due à la bonne efficacité, même à faibles doses (Giannetti *et al.*, 2011 ; Rubies *et al.*, 2015).

#### I.2.3.2. Structure chimique

Les composés de la famille des avermectines sont issus de la fermentation des microorganismes du sol *Streptomyces avermitilis*. Huit composés naturels ont été isolés : *A1a*, *A1b*, *A2a*, *A2b*, *B1a*, *B1b*, *B2a* et *B2b*. Les composés A possèdent un groupement méthoxyle sur le carbone numéro 5, alors que les composés B portent un groupement hydroxyle. La liaison entre les atomes de carbone 22 et 23 est double dans le cas des composés 1; elle est simple dans la structure des composés 2, avec en plus un groupement hydroxyle sur le carbone 23. Enfin, les composés possèdent un substituant butyle en position 25 alors qu'il s'agit d'un isopropyle dans le cas des composés *b* (**Figure 8**). Les homologues *a* et *b* ont une activité presque identique. Leur séparation au cours de la fermentation à grande échelle est difficile et sans intérêt, de sorte que, dans la littérature, l'on ne considère quelques fois que quatre types d'avermectines : A1, A2, B1 et B2 (**Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004**).



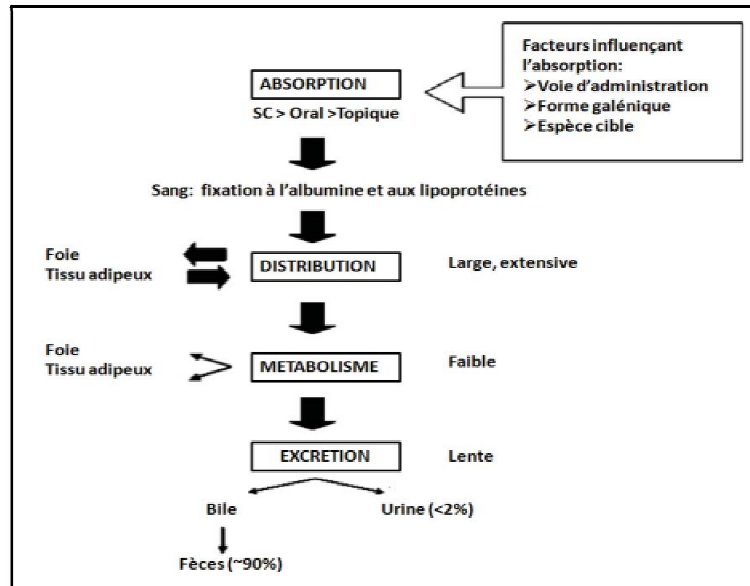
**Figure 8** : Structure comparée des avermectines(**Sebbag, 2011**).

Des études sur la relation entre la structure et l'activité des différentes molécules ont montré que l'homologue B1 possède le meilleur potentiel et spectre d'action contre les nématodes, alors que B2 présente une meilleure sécurité d'emploi(**Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004**).

### I.2.3.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique envisage l'action de l'organisme sur le médicament, et son rôle dans l'estimation de l'efficacité des avermectines repose sur l'hypothèse selon laquelle le profil plasmatique reflète le profil de concentration du principe actif au niveau du site d'action (**Bengone-Ndong et Alvinerie, 2004**).

La pharmacocinétique des avermectines est conditionnée par leur caractère physico-chimique tels que la polarité et la lipophilie(**figure 9**).Les membres de cette famille d'antiparasitaires sont pratiquement insolubles dans l'eau (6-9µg/L), cette propriété leur confère une bonne absorption, une forte distribution et une longue rémanence dans l'organisme (**Sebbag, 2011**).



**Figure 9** : Pharmacocinétique des avermectines(**Sebbag, 2011**).

### a. Absorption

Plusieurs facteurs peuvent influencer la biodisponibilité de l'ivermectine, notamment la forme galénique du produit pharmaceutique. Cet effet de la formulation sur le processus d'absorption a été longuement documenté pour l'ivermectine(**Sebbag, 2011**).L'absorption après une injection sous-cutanée (SC) de l'ivermectine est très lente, ce qui entraîne une longue présence dans le sang(**Aranzazu et al., 2009**).

### b. Distribution

Dans le compartiment sanguin, les avermectines se fixent largement à l'albumine plasmatique et aux lipoprotéines.Leur propriété lipophile engendre un large volume de distribution(Vd)du composé dans les tissus, notamment dans le foie et le tissu adipeux, ce qui participe à leur rémanence dans l'organisme (**Sebbag, 2011**).

### c. Métabolisme et élimination

Dans l'organisme, les avermectines sont très peu métabolisées; la majorité du produit est excrétée sous forme inchangée. Cette excrétion est essentiellement fécale (~90%), et très peu urinaire (<2%)(Sebbag, 2011). L'ivermectine subit un faible métabolisme dans le foie où on note une augmentation de la polarité. Par contre, dans les tissus adipeux, il y a une diminution de la polarité (Solange, 2009). Le cytochrome P450 3A4 est l'isoforme prédominante qui est responsable du métabolisme de l'ivermectine par des microsomes hépatiques humains(Al-Jassim et al., 2015).Après une injection sous-cutanée de l'ivermectine l'élimination est lente. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) varie entre 18 et 33 heures et le temps de résidence dans l'organisme (MRT) varie entre 137 et 209 heures (Sebbag, 2011).

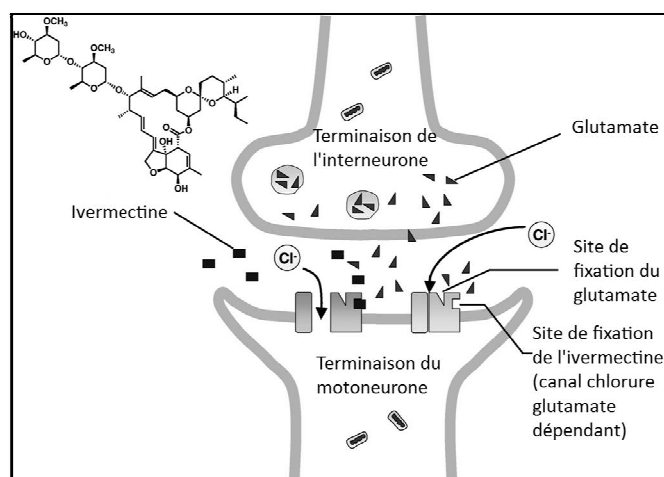
#### **I.2.3.4. Mode d'action**

De nombreuses études ont permis d'établir un mode d'action unique pour l'ensemble des lactones macrocycliques.Ce mode d'action fait intervenir le système glutaminergique (Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004).

##### **a. Action sur la transmission nerveuse**

Les avermectines ont une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants (GluCl) présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Ces composés interagissent de façon stéréospécifique avec ces canaux. Aussi, il a été montré que les avermectines interagissent avec les canaux chlorure GABA dépendants et avec les récepteurs aux benzodiazépines (Giannetti et al., 2011).

Un modèle probable du fonctionnement des avermectines est donc le suivant (**figure 10**), fixation de l'ivermectine aux canaux chlorures glutamate-dépendants, entraînant un ensemble d'interactions avec les récepteurs à proximité (GABA). Ceci provoque un blocage des canaux chlore en position ouverte et donc un flux entrants d'ions chlore au sein des cellules nerveuses du parasite. Une hyperpolarisation des cellules nerveuses est induite empêchant alors la transmission des influx nerveux normaux. Les parasites sont alors paralysés puis meurent (Zhixiaet al., 2016;Sebbag, 2011).



**Figure 10** : Mode d'action de l'ivermectine au niveau des synapses (Bruxaux, 2013).

Les neurones concernés se situent au niveau de la jonction inter-neuronale chez les nématodes et au niveau de la jonction neuromusculaire chez les arthropodes. L'action des avermectines se manifeste donc par une inhibition de l'activité électrique des cellules nerveuses des nématodes et celles des cellules musculaires des arthropodes; d'où la paralysie flasque irréversible. Notons que les plathelminthes sont insensibles à l'action des avermectines car ils ont un système nerveux moins développé et ne possèdent pas les récepteurs au glutamate similaires à ceux des nématodes et arthropodes sur lesquels se fixent les macrolides endectocides (Sebbag, 2011).

#### b. Action sur le cycle du parasite

En plus de leur effet majoritairement paralysant, les avermectines présentent des effets sur la reproduction et le cycle des parasites. Chez les tiques *Dermacentor albipictus* et *Amblyomma hebraeum* et chez le nématode *Ascaris suum*, les avermectines réduisent le potentiel reproducteur, en inhibant la ponte pour les femelles adultes et la mue pour les stades nymphaux. Chez *Onchocerca volvulus*, les avermectines inhibent le relargage des microfilaries depuis l'utérus de l'adulte (Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004 ; Sebbag, 2011).

#### I.2.4. Ivermectine

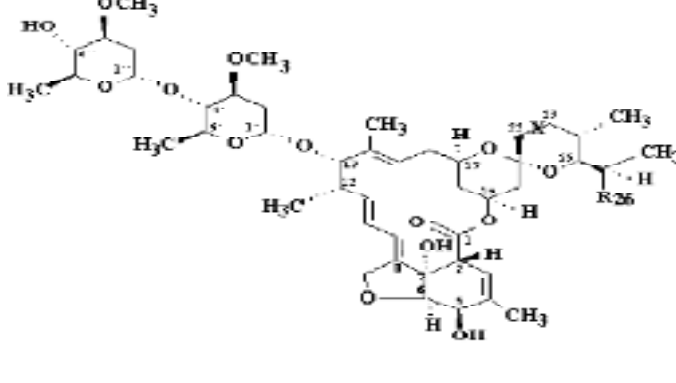
L'ivermectine (IVM) est un médicament antiparasitaire d'abord utilisée en médecine vétérinaire. Elle agit chez les invertébrés sur les canaux chlorures dépendants du glutamate et de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), bloquant ainsi la neurotransmission

(Chosidow et Gendrel, 2015). Sa DL50 est estimée à 30 mg/kg chez la souris (Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004).

#### I.2.4.1. Structure de l'ivermectine

L'ivermectine a été obtenue par hydrogénation sélective de la double liaison C 22-23 de l'abamectine, d'où son autre nom: 22,23-dihydro-avermectine B1. Sur le plan structural, il s'agit d'un intermédiaire entre B1 et B2 (Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004). L'ivermectine est un mélange des deux composés homologues 22,23-dihydro-avermectin (B1a, plus de 80%) et 22, 23-dihydro-avermectin (B1b, moins de 20%) (Giannetti et al., 2011).

**Tableau 03** : Propriétés physiques et chimiques de L'ivermectine (Aranzazu et al., 2009 ; Rubies et al., 2015).

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Structure chimique de l'ivermectine |  <p style="text-align: center;"> <math>C_{17}-X-C_{20}</math>                      <math>R_{26}</math><br/> <math>-CH_2-CH_2-</math>                      <math>&gt; 80\% C_2H_5</math><br/> <math>&lt; 20\% CH_3</math> </p> |
| formule moléculaire                 | C <sub>48</sub> H <sub>74</sub> O <sub>14</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| poids moléculaire                   | 875,09                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

La forte lipophilie de l'ivermectine conduit à un fort stockage tissulaire et un volume de distribution supérieur au volume sanguin. Ce stockage de l'ivermectine se localise dans les tissus riches en lipides (cerveau, tissus adipeux, etc...) et principalement sous forme native. Cependant le foie et le tissu adipeux sont les deux organes qui présentent de fortes concentrations en ivermectine (Aranzazu et al., 2009 ; Solange, 2009).

#### I.2.4.2. Utilisation de l'ivermectine



L'ivermectine possède, au plan biologique, un excellent potentiel antiparasitaire, avec une sécurité d'emploi. Compte tenu de son ancienneté, elle possède le plus large spectre d'activité reconnu par les autorisations de mise sur le marché car de nombreux travaux ont été réalisés en vue d'explorer le maximum de cibles possibles (**Bengone-Ndonget Alvinerie, 2004**).

L'ivermectine est très efficace contre les nématodes et les arthropodes du bétail, elle est largement utilisée pour lutter contre les infections parasitaires liées à l'élevage avec plusieurs moyens d'administration tels que l'administration orale et sous-cutanée (**Zhixia et al., 2016**).

Chez l'homme, L'IVM est actuellement utilisée dans le traitement de masse de l'onchocercose, d'autres filarioses, de certaines nématodoses intestinales mais également dans la gale et plus rarement dans les pédiculoses résistantes (**Chosidow et Gendrel, 2015**).

#### **I.2.4.3. Toxicité de l'ivermectine**

L'acide gamma-aminobutyrique est un neuromédiateur présent dans tout l'organisme des invertébrés, mais aussi dans le système nerveux central des vertébrés. L'interférence entre les avermectines et ces canaux contribue donc à la paralysie du parasite mais elle est également à l'origine des effets secondaires et de la toxicité chez l'hôte, par interférence sur la transmission nerveuse. Chez l'homme, la P-glycoprotéine (Pgp) joue un rôle majeur dans la protection du cerveau. La Pgp est un récepteur transmembranaire situé sur la barrière hémato-encéphalique, appartenant à la famille des transporteurs ATP Binding Cassette (ABC) (**Sebbag, 2011**). Plusieurs études ont montré sa présence tôt dans le développement chez des mammifères (**Chosidow et Gendrel, 2015**). Elle a pour rôle l'excrétion active de leur substrat à l'extérieur de la cellule, ce qui réduit l'exposition aux médicaments. L'ivermectine a été la première LM décrite comme étant substrat de la P-gp (**Alberich, 2014 ; Solange, 2009**).

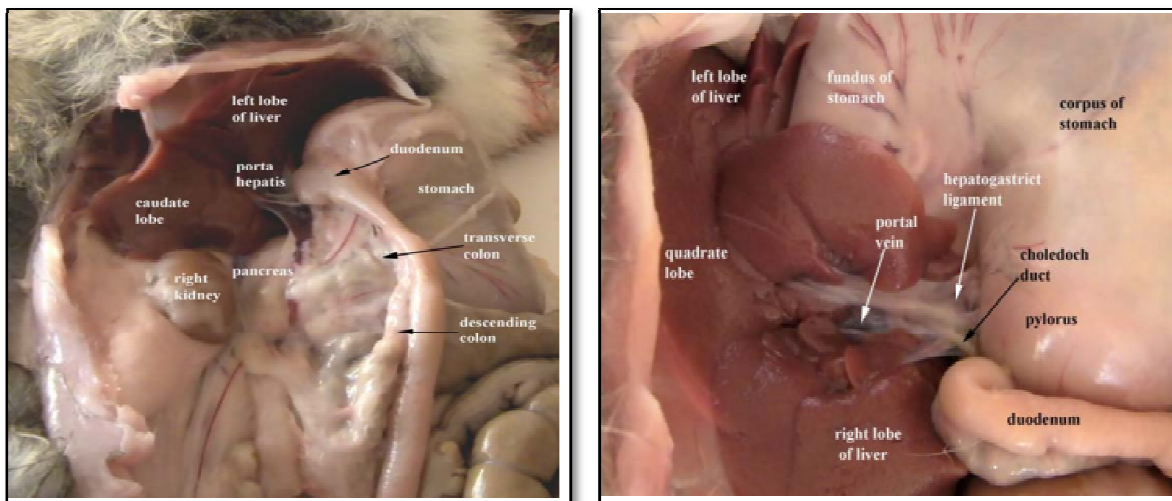
### I.3. Foie

#### I.3.1. Généralité

Le foie est un gland endocrine et exocrine. À l'exception de la plus grande partie des lipides, les produits alimentaires absorbés passent directement de l'intestin au foie via la veine port hépatique. Le foie filtre, transforme et répartit différents éléments au sein de l'organisme (Laure, 2008 ; Valdire et Valdire-Charpy, 2008).

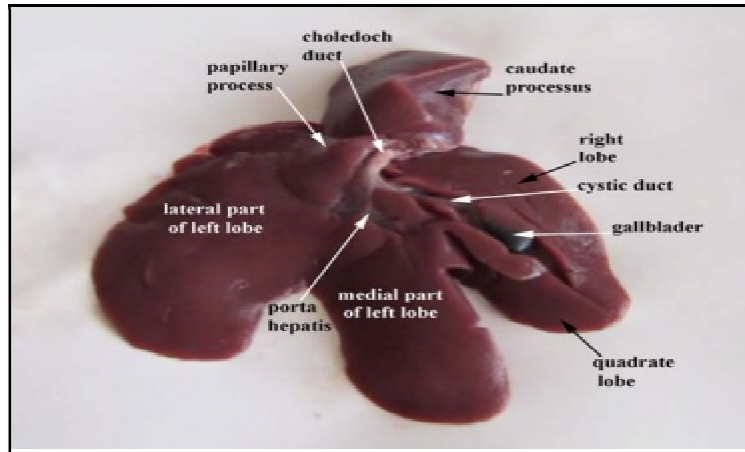
#### I.3.2. Anatomie

Le foie du lapin est situé dans la région épigastrique, en contact avec la cavité abdominale gauche et droite, le diaphragme, le rein droit et l'estomac. Le contact entre le foie et l'estomac est renforcé par le ligament hépato-gastrique (figure 9).



**Figure 11:** Localisation topographique et anatomie du foie de lapin (Stamatova-Yovcheva et al., 2012).

Le foie du lapin est un organe lobulaire, composé de cinq lobes(**figure 12**). Le lobe hépatique gauche divisé en deux parties, latérale et médiane, le lobe droit, Le lobe caudaux et le lobe carré, ce dernier est marqué par la présence de vésicule biliaire (**Stamatova-Yovcheva et al.,2012**).



**Figure 12** : Structure du foie de lapin (**Stamatova-Yovcheva et al.,2012**).

### **I.3.3. Histologie**

Les lobules hépatiques polyédriques sont les unités structurelles et fonctionnelles classiques du foie (**Figure 13**). Chaque lobule porte entre trois et six espaces portes à sa périphérie et une veine centrale. Deux grands types de cellules occupent les lobules hépatiques, cellules parenchymateuses ou hépatocytes et non parenchymateuse constituent 40 % du nombre total des cellules hépatiques, mais seulement 6,5 % de son volume. 80 % du volume de l'organe est occupé par les hépatocytes(**Solomon et al., 2014**). Ces derniers sont disposés en travées peu épaisses au tour de la veine centrale, sont séparées par de fins sinusoides vasculaires à travers lesquels circule le sang (**Valdire et Valdire-Charpy, 2008**).

#### **a. Cellule parenchymateuse**

Les hépatocytes sont étroitement serrés les uns contre les autres. Elles possèdent un cytoplasme dense et un ou deux noyaux arrondis, de taille variable comportant une chromatine dispersée à la périphérie (**Valdire et Valdire-Charpy, 2008**). Le cytoplasme des cellules hépatique contient de nombreuses mitochondries, réticulum endoplasmique rugueux et lisse, lysosomes, ribosomes et vacuoles libres contenant diverses enzymes (**Solomon et al., 2014**).

**b. Cellules non parenchymateuses**

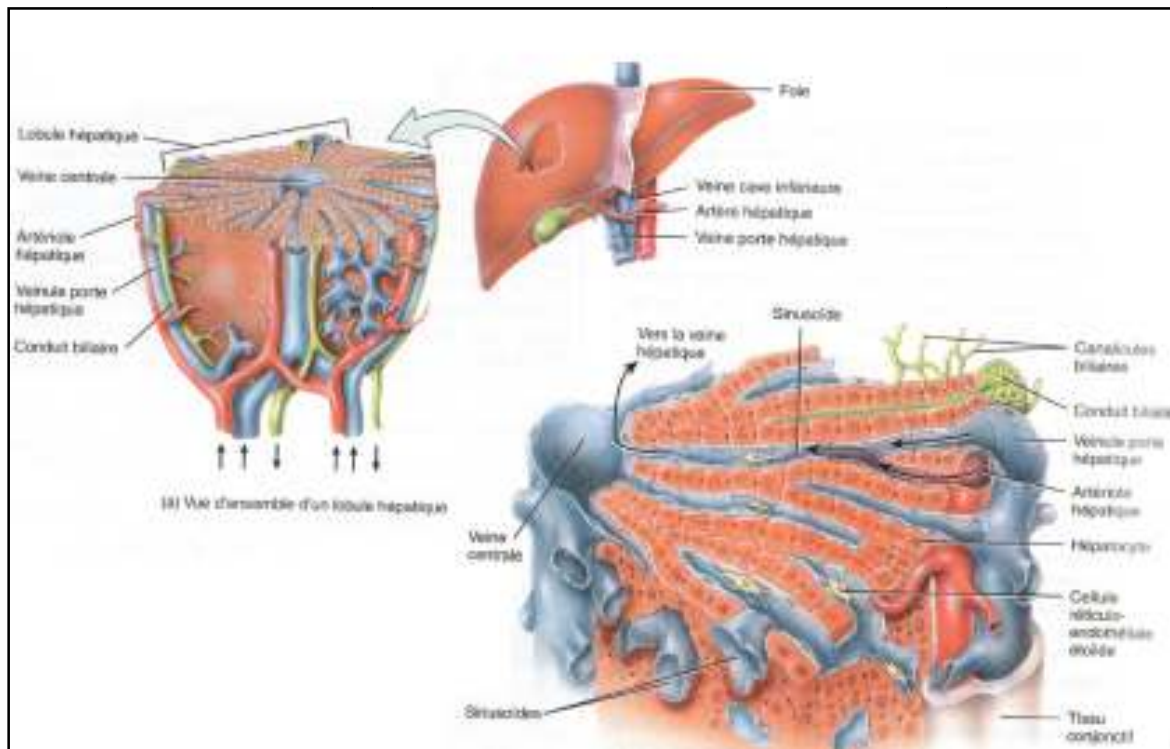
Les sinusoides contiennent des phagocytes fixes, les cellules de Kupffer, qui détruisent les cellules sanguines usées ainsi que les bactéries et autre substance étrangères qui se trouvent dans le sang veineux provenant du tube digestif (**Tortora et Derrickson, 2009**).

Les cellules étoilées, appelées aussi cellules périsinusoidales ou cellules Ito, qui appartiennent à la famille des myofibroblastes; elles ont pour rôle de stocker les lipides et la vitamine A et de participer à la synthèse de la matrice extracellulaire(**Durand et Beaudoux, 2011**). Cette association étroite entre les cellules hépatiques et la circulation permet l'absorption de nutriments à partir de la digestion ainsi que la sécrétion de produits dans le sang(**Valdire et Valdire-Charpy, 2008**).

**I.3.4. Vascularisation du foie**

Le sang circulant dans les sinusoides hépatiques provient des branches terminales de la veine porte et de l'artère hépatique. Le foie présente donc cette particularité d'être irrigué à la fois par du sang artériel et par du sang veineux, et d'être drainé par un système veineux distinct. Le foie est perfusé par un sang riche en acides aminés, en sucres simples et en autres produits de la digestion mais relativement pauvre en oxygène. L'oxygène nécessaire à l'activité métabolique du foie est apporté par l'artère hépatique. Après son passage dans les sinusoides, le sang gagne la veine cave inférieure par l'intermédiaire de la veine sus-hépatique.

Les vaisseaux sanguins et canaux les plus volumineux cheminent dans le foie à l'intérieur d'un réseau ramifié de nature collagène formant les espaces portes. Ces espaces contiennent également les canaux biliaires qui transportent la bile du foie vers l'intestin grêle ou elle est sécrétée(**Valdire et Valdire-Charpy, 2008**).



**Figure 13:** Anatomie du foie et un lobule, les flèches indiquent le sens de la circulation sanguine (Tortora et Derrickson, 2009).

### I.3.5. Fonctions

Le foie assure plusieurs fonctions biologiques, qui sont :

#### **Métabolisme des hydrates de carbone :**

-Régulation de la glycémie par les processus de glycogénèse, glycogénolyse et néoglucogénèse (Valdire et Valdire-Charpy, 2008).

#### **Métabolisme des protéines :**

-Synthèse, dégradation et transformation des acides aminés non essentiels.

-Synthèse de protéine plasmatique (albumine, facteur de la coagulation).

-Détoxification des déchets métaboliques (désamination des acides aminés et production de l'urée) (Valdire et Valdire-Charpy, 2008 ; Nicole et al., 2014).

#### **Métabolisme des lipides :**

-Synthèse des lipoprotéines plasmatiques.

-Synthèse du cholestérol et de phospholipides.

-Oxydation des triglycérides pour produire de l'énergie.

-Synthèse de corps cétonique et d'acides biliaires (**Valdire et Valdire-Charpy, 2008**).

**Biotransformation :**

-Transformation et élimination de nombreuses substances endogène et exogènes, par exemple alcool, médicaments (**Nicole et al., 2014 ; Marieb, 2014**).

**Stockage :**

- Stockage de vitamines (A, D, k, B12, E), de certains minéraux (fer et cuivre) et de glycogène (**Valdire et Valdire-Charpy, 2008 ; Nicole et al., 2014**).

**Organe d'épuration et d'élimination :**

Le foie dispose de nombreuses enzymes qui permettent la dégradation et l'épuration selon deux voies principales.

Élimination biliaire : Les produits de dégradation peu solubles dans le sang, seront rejetés dans les canalicules biliaires par la face des hépatocytes opposée aux capillaires sinusoides. Grâce à l'action émulsifiante des acides biliaires, ils peuvent être mis en solution dans la bile et parvenir dans l'intestin avec cette dernière. Ils seront alors éliminés dans les selles.

Élimination rénale : Les produits de dégradation hydrosoluble seront rejetés par les hépatocytes dans la circulation générale pour quitter l'organisme dans les urines (**Nicole et al., 2014**).

**I.3.6. Bio-marqueurs hépatiques**

La fonction hépatique peut être évaluée par le dosage de certaines paramètres tels que les enzymes transaminases et la  $\gamma$ -GT.

- Les transaminases, Alanine Amino-Transférase (ALAT) et AspartateAminoTransférase (ASAT) sont deux enzymes intracellulaires de la néoglucogenèse catalysant le transport de radicaux aminés de l'alanine et de l'acide aspartique vers l'acide alpha-cétoglutarique. L'ALAT est une enzyme cytosolique principalement localisée dans le foie, mais aussi dans le muscle et d'autres tissus. En revanche, l'ASAT a une double localisation, mitochondriale et cytosolique, correspondant à deux isoenzymes différentes. Elle est présente dans de nombreux organes comme le foie, les muscles cardiaque et squelettique,

le rein, le cerveau, le pancréas, les poumons et les leucocytes (**Locaille et Lachaux, 2010**). L'augmentation en parallèle de l'ASAT et ALAT reflète l'étendue de la cytolysé hépatique dans les hépatites infectieuses-virales ou toxiques, la cirrhose hépatique et le syndrome de cholestase (**Kubab et al., 2014**).

➤  $\gamma$ -GT (gamma-glutamyl transférase)

L $\gamma$ -GT est une enzyme présente dans le foie, le pancréas, les reins, la rate, les poumons et la prostate. L'enzyme circulante est surtout d'origine hépatique. Toute affection hépatobiliaire entraîne une augmentation de l'activité de cette enzyme (**Durand et Beaudoux 2011**).

- **Abdou, Kh. A., Sharkawy, A. A., 2004.** Some toxicological studies on ivermectin in goats. Proceeding of the 20 Annual meeting of the Egyptian Society of toxicology.
- **Adikwu<sup>1</sup>, E., Deo, O., 2013.** Hepatoprotective Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid). *Pharmacology & Pharmacy*, 4. 84-92.
- **Alberich, M, 2014.** Impact de l'ivermectine sur les systemes de detoxification des xenobiotiques : regulation chez l'hôte et chez le nematode. Thèse de doctorat, Université de Toulouse. 8-17.
- **Al-Jassim, K.B., Alaal-Deen Hassan Jawad, L.D.H., Al-Masoudi, E., Khadim, S.M., 2015.** Biochemical and Histological Alterations in the Liver due to Repeated Administration of Ivermectin Alone or With Combination of Vitamin C in Local Female Rabbits. *Journal of International Academic Research for Multidisciplinary*, 3. 349-364.
- **Aranzazu, G, C., Ana, M., Sahagun, P, M., Jose, D, L., Nélide, F, M., Matilde, S, V., Juan, J., Garcia, V., 2009.** The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*, 17. 925–37.
- **Arise, R.O., Malomo, S.O. 2009.** Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. *African Journal of Biochemistry Research*, 3 (5). 190-197.
- **Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2014.** Filarioses humaines. Université Médicale Virtuelle Francophone.
- **Atakisi, E., Atakisi, O., Topcu, B., Uzun, M., 2009.** Effects of therapeutic dose of ivermectin on plasma nitric oxide and total antioxidant capacity in rabbits. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13. 425-429.
- **Beaulieu, P., 2006.** Généralités Sur Les Benzodiazépines. Faculté de Médecine; Université de Montréal.
- **Bengone-Ndong, T., Alvinerie, M., 2004.** Macrolides antiparasitaires : Propriétés pharmacologiques générales et recommandations d'usage dans le contexte vétérinaire africain. Elsevier, 57 (1-2). 49-58.
- **Bertrand, C., 2014.** Best of des thérapies remarquables. *Médecine science*. 389-398.
- **Bohand, X., Edouard, B., Maslin, J., 2004.** Médicaments antihelminthiques. EMC- Maladies Infectieuses 1. Elsevier. 221-233.



- **Bruxaux, J., 2013.** Effets Environnementaux Des Antiparasitaires Endectocides Dans Le Cadre Des Parcs Nationaux Et Du Pastoralisme, Exemple De L'ivermectine. These Grade De Docteur Vétérinaire, L'universite CLAUDE-BERNARD - LYON I. 32.
- **Capucine, M., 2011.** Analyse des variations de la teneur en vitamine C dans le fruit de tomate et rôle de l'environnement lumineux. Thèse de doctorat, Université d'Avignon. France. 8.
- **Chanforan, C., 2011.** Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. Thèse de doctorat, Université d'Avignon. France. 24.
- **Chosidow, A., Gendrel, D., 2015.** Tolérance de l'ivermectine orale chez l'enfant. Elsevier, Service de pédiatrie générale, hôpital Necker-Enfants-Malades, France.
- **Dadakar, S.S., Deore, M.D., Gatne, M.M, 2007.** Comparative evaluation of acute toxicity of ivermectin by two methods after single subcutaneous administration in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 47. 257-260.
- **Daudon, M., Jungers, P., Traxer, O., 2012.** Lithiase urinaire. Médecine sciences, 2<sup>ème</sup> édition. Paris. 368.
- **Dewree, R., Drion, P., 2006.** Vers une meilleure gestion du lapin en tant qu'animal de laboratoire : état des lieux et perspectives. *Médecine vétérinaire* 150. 153-162.
- **Djeffal, A., 2014.** Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « méthomyl » chez le rat Wistar : Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar Annaba. 106-143.
- **Durand, G., Beaudoux, J.L., 2011.** Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. Médecine sciences, 2<sup>ème</sup> édition. Paris. 273-276.
- **El-Far, A.H. 2013.** Effect of therapeutic and double therapeutic doses of ivermectin on oxidative status and reproductive hormones in male rabbits. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 8(3). 128-133.
- **El-Neweshy, M, S., El-Sayed, Y, S., 2011.** Influence of vitamin C supplementation on lead-induced histopathological alterations in male rats. *Experimental and Toxicologic Pathology* 63. 221-227.

- **Engelking, L.R., 2014.**Textbook of Veterinary Physiological Chemistry. Elsevier, 3<sup>ème</sup> edition. USA. 254-257.
- **Fatmi, W., 2014.** L'effet de la vitamine C et le sélénium sur le développement de diabète chez les rats alimentés par un régime alimentaire carencé en zinc. Thèse de doctorat. Université badji mokhtar annaba. 40.
- **Fiorello, C.V., Divers, S.J., 2012.** Rabbits. In CARPENTER J.W., Exotic Animal Formulary. Elsevier Saunders. Fourth edition. 517-559.
- **Fourcade, J., 2006.** Néphrologie LITHIASE URINAIRE. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. 2-18.
- **Giannetti, L., Giorgi, A., Necci, F., Ferretti, G., Buiarelli, F., Neri, B., 2011.**Validation study on avermectine residues in foodstuffs. Analytica Chimica Acta, 700. 11-15.
- **Gropper, S.S., Smith, J.L., 2012.**Advanced Nutrition and Human Metabolism. Wadsworth, 6<sup>ème</sup> edition. USA. 310-318.
- **Grosso, G., Bei, R., Mistrettal, A., Marventanol, S., Calabrese, G., Masuelli, L., Giganti, M.G., Modesti, A., Galvano, F., Gazzolo, D., 2013.**Effects of vitamin C on health : a review of evidence. Frontiers in bioscience, 18. 3-10.
- **Hany, K.A.E., Elsayed, G.A.E., 2013.** Abamectin Induced Biochemical And Histopathological Changes In The Albino Rat, Rattus Norvegicus. Journal of Plant Protection Research, 53(3). 264-270.
- **Hussein, H.K., Elnaggar, M.H., Al-Dailamy, J.M., 2012.** Protective role of Vitamin C against hepatorenal toxicity of fenvalerate in male rats. Global Advanced Research Journal of Environmental Science and Toxicology, 1(4). 60-65.
- **Ismail, N.H.A., Suliman, S.E., Bulldan, A.G.A., H. I. Seri, H.I., 2013.** Haematological, Biochemical and Histopathological Alterations Induced by Ivermectin in Donkeys (Equus asinus). Sudan Journal of Science and Technology 14(2). 1-14.
- **Khaldoun-Oularbi, H., Richeval, C., Djenas, N., Lhermitte, M., Humbert, L., Baz, A. 2013.** Effet de la toxicité subaiguë de l'abamectine (insecticide) sur le foie des rats (Rattus norvegicus). Annales de Toxicologie Analytique, 25(2). 63-70.
- **Khaldoun-Oularbi, H., Allorge, D., Zerrouki-Daoudi, N., Richeval, C., Aissani, H., Djennase, N., Baha, M. 2015.** Subacute toxicological effects of emamectine

benzoate on wistar rat testes: histopathological changes, determination of emamectin benzoate residues by uplc-ms/ms and protective effect of vitamin c. Journal of International Scientific Publications, 3. 365-374.

- **Kubab, N., Hakawati, I., Alajati-Kubab, S., 2014.** Guide des examens biologiques. Editions Lamarre, 6<sup>ème</sup> édition. Paris.
- **Laure, M.B., 2008.** Le foie: Sa composition, son rôle et son fonctionnement et Comparaison entre le foie normal et le foie gras. Thèse master 2, Elaboration de la qualité et sécurité alimentaire. Toulouse. 5.
- **Layachi, N., 2013.** L'effet combiné des vitamines c (acide ascorbique) et e ( $\alpha$ -tocophérol) Sur la toxicité du cadmium chez les rats Wistar. Thèse de doctorat. Université badji mokhtar annaba. 33.
- **Lebas, F., 2000.** Granulométrie des aliments composés et fonctionnement digestif du lapin. I.N.R.A.Prod. Anim, 13. 109-116.
- **Lebas, F., 2000.** Les besoins vitaminiques du Lapin. I.N.R.A.Prod. France, 27. 199-209.
- **Locaille, F., Lachaux, A., 2010.** Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Wolters Kluwer, France.
- **Marieb, E., Hoehn, K., 2014.** Anatomie et physiologie humaines, 9<sup>ème</sup> édition. Américain. 1035-1036.
- **Martoja, R., Martoja-Pierson, M., 1967.** Initiation aux techniques de l'histologie animale. Eddition Masson et CIE, Paris.
- **Mazereeuw-Hautier, J., Bonafé, J.L., 2006.** ECTOPARASITOSEES CUTANEES : Gale et Pédiculose. Collège des enseignants de Dermatologie.
- **Méndez, R.F., 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. 1-8.
- **Nicole, M., 2014.** Biologie-anatomie-physiologie, 5<sup>ème</sup> édition. Paris. 295-299.
- **Nicole, M., 2014.** Anatomie-physiologie-biologie, 4<sup>ème</sup> édition. Paris. 373-375.
- **Pacier, C., Martirosyan, D.M., 2015.** Vitamin C: optimal dosages, supplementation and use in disease prevention. Functional Foods in Health and Disease, 5 (3). 89-107.
- **Roger, C., 2001.** THIABENDAZOLE. Medical Toxicology and Worker Health and Safety Branches.
- **Rubies, A., Antkowiak, S., Granados, M., Companyo, R., Centrich, F., 2015.** Determination of avermectins: A QuEChERS approach to the analysis of food samples. Food Chemistry, 181. 57-63.

- **Sanroman, E ., 2012.** Guide pratique de médecine des principaux nouveaux animaux de compagnie présente en Consultation : lapin, furet, cochon d'inde et rat. These de doctorat, l'universite claud-bernard. Lyon, 1. 26.
- **Schved, J.F., 2007.** Physiologie De L'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes.
- **Sebbag, L., 2011.** Efficacité des avermectines contre les acarioses du chien : Revue systématique. Thèse de doctorat. Université Paul-Sabatier, Toulouse.
- **Sekli-Belaidi, F., 2011.** Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse de doctorat, UniversitéToulouse. 8.
- **Serraj, K., Federici, L., Ciobanu, E., Andrès, E., 2007.** Les carences vitaminiques : du symptôme au traitement. Service de médecine interne, diabète et maladies métaboliques. France, 13. 411-413.
- **Sinha, S., Pandeya, S.N., Verma, A., Yadav, D., 2011.** Synthesis and biological activity of phenothlazine derivatives. IJRAP, 2(4). 1130-1137.
- **Singh, N., Pandurangan, A., Rana, K., Anand, P., Arsad Ahamad, A., Tiwari, K.A., 2012.** Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities. International Current Pharmaceutical Journal, 1(5). 119-127.
- **Solange, K.M., 2009.** Rôle de la p-glycoprotéine dans le devenir des lactones macrocycliques antiparasitaires chez l'animal. Thèse de doctorat, Université de Toulouse. 28-34.
- **Solomon, I.P., Oyebadejo S.A, Udoh U.H., Uyanga V.A., 2014.** Effect of feeding dumpsite forage calapo( calopogonium mucunoides) on the histology of the kidney and liver of rabbits( oryctolagus cuniculus).Journal of Agriculture and Environmental Sciences, 3. 91-104.
- **Stamatova, K., Dimitrov, R., Kostov, D., Yovchev, D., 2012.** Anatomical macromorphological features of the liver in domestic rabbit (oryctolagus cuniculus). Trakia journal of sciences, 10. 85-90.
- **Thomas, D.K., Elinder, C.G., Tiselius, H.G., Wolk, A.M., Åkesson, A.P., 2013.** Ascorbic Acid Supplements and Kidney Stone Incidence among Men: A Prospective Study. Medicine Interne. 1-2.
- **Tortora, G.J., Derrickson, B., 2009.** D'anatomie et de physiologie humaines, 4<sup>ème</sup> édition. Paris. 481-483.

- **Valla, D.C., 2013.** Cholestase. Hépatogastro, 20. 618-627.
- **Validire, P., Validire-Charpy, P., 2008.** Atlas d'histologie fonctionnelle de wheater, 2<sup>ème</sup> édition. Paris. 288-296.
- **Yves, L., Jean-Pierre, G., 2014.** Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique, 3<sup>ème</sup> édition. Paris. 381-382.
- **ZARSKI, J.P., 2003.** Cirrhoses et étiologie des cirrhoses (228). Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. 2-5.
- **Zhixia, G., Xiaoqing, L., Zhenrui, Z., Huimin, L., Jing, T., Zugong, Y., 2016.** Study of an injectable in situ forming gel for sustained-release of Ivermectin in vitro and in vivo. International Journal of Biological Macromolecules, 85. 271-276.



**Thermo-hygromètre**



**Armoire à réactifs**



**Balance de précision  
« METTLER TOLEDO »**



**Balance**



**Les biberons**



**Outils d'hygiène et de  
protection**



**Cages en métal représentant les lots**



**Mangeoire et aliment du lapin**



**Eau distillé**



**Pipette**



**Flacon stérilisé pour  
préparer la solution de Vit  
C**



**Outils d'injection**



**Avimec® injectable**



**Seringue de 2,5ml pour  
l'injection et le  
prélèvement**





Outils de prélèvement



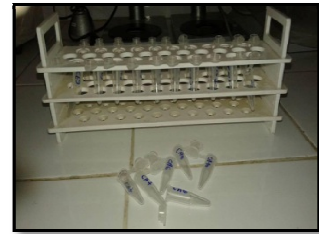
Boite de contention



Glacière



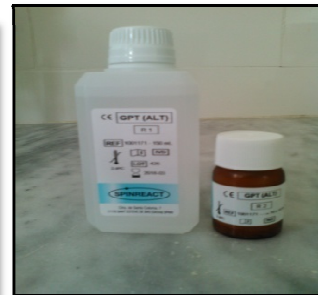
Centrifugeuse « SIGMA »



Tubes eppendorfs

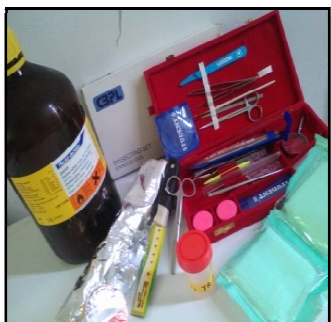


Spectrophotomètre



Les réactifs pour le dosage





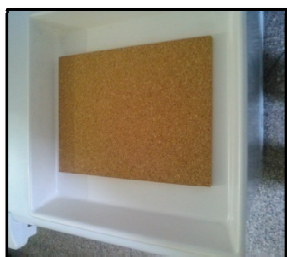
Outils à dissection



Trousse à dissection  
(ciseaux, pince, lames  
bistouris et port bistouris,  
épingles)



Balance de précision  
pour la pesé de foie



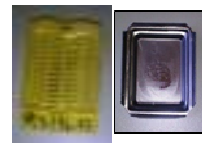
Bloc



Dissection et prélèvement du foie



Fixation dans le formol



Cassette en  
plastique

Moule en  
métal



Automate  
circulation« Leica »



Automate pour l'enrobage



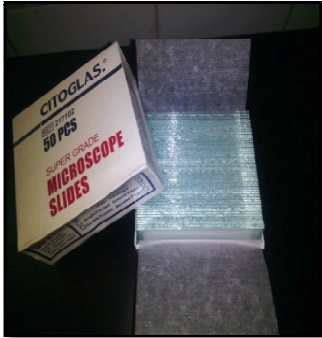
**Bloc de paraffine contient des coupes du foie**



**Mi  
cro  
to  
me  
« le  
ica  
»**



**Bain marie « leica »**



**Lames**



**Batterie de coloration HE  
(hématoxyline et éosine)**



**Etuve**



**Outil de montage**



**Lamelles**



**Microscope  
photonique « leica »**

## Glossaire

**Benzimidazole** : est un composé hétérocyclique aromatique résultant de la fusion d'un cycle de benzène et d'un cycle imidazole. Les composés partageant cette structure sont appelés benzimidazoles(Singh et al., 2012).

**Benzodiazépines** : est une molécule basique, lipophile. Elle se lie au récepteur GABA, et augmente la fréquence d'ouverture des canaux chlorés. Elles modulent de façon allostérique l'affinité du GABA pour son site de liaison. (Yves et Jean-pierre, 2014 ; Beaulieu, 2006).

**Biodisponibilité** : mesure la fraction ou pourcentage du médicament qui après résorption atteint la circulation générale (Solange, 2009).

**Cirrhose hépatique** : est une maladie histologique en partie irréversible sauf à son début, diffuse du foie, caractérisée par une fibrose cicatricielle, désorganisant l'architecture lobulaire normale et entraînant la formation de nodules (Zarski, 2003).

**Distribution d'un médicament** : correspond à sa répartition dans les tissus de l'organisme à partir du point d'administration grâce à la circulation sanguine et lymphatique (Solange, 2009).

**Dose létale (DL50)** : La dose d'une substance causant la mort de 50% d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation précises.

**Filariose** : Les filarioses sont des nématodoses tissulaires dues à des vers filiformes blancs, transmises par des arthropodes, largement répandues dans le monde (ANOFEL, 2014).

**Gale** : est une affection de la peau très contagieuse causée par un acarien, *Sarcoptes scabie*. Elle entraîne des démangeaisons parfois très intenses, surtout entre les doigts et au niveau des poignets (ANOFEL, 2014).

**Hémostase** : est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (Schved, 2007).

**Lithiase rénale** : maladie caractérisée par la formation de calcul dans les reins ou dans les voies urinaires. « Lithiase » vient du grec *lithos* (pierre). « Calcul » vient du latin *calculus*(caillou) (Fourcade, 2006).

**Onchocercose** : est une maladie provoquée par un parasite nommé *Onchocerca volvulus* et transmise par une petite mouche *Simuliumdamnosum*(ANOFEL, 2014).

**Pédiculose** : est une infestation de la peau par les poux. Elle est contagieuse et désagréable en raison du prurit qui en découle. Il s'agit d'une infestation habituellement bénigne (**Mazereeuw-Hautier et Bonafé, 2006**).

**Phénothiazine** :est un agent insecticide et anthelminthique synthétisé initialement à partir de bleu de méthylène (**Sinha *et al.*, 2011**).

**Temps de demi-vie ( $T_{1/2}$ )** : est le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques soient divisées par deux lorsque l'équilibre de pseudo distribution est atteint (**Solange, 2009**).

**Temps moyen de résidence (MRT)** : se définit comme étant le temps passé en moyenne par une molécule de médicament dans l'organisme. Contrairement au temps de demi-vie, le MRT est un paramètre pertinent qui prend en compte la totalité des processus de disposition (absorption, distribution et élimination) (**Solange, 2009**).

**Thiabendazole** : est un fongicide systémique, il était développé comme vermifuge pour traiter les vers ronds (**Roger *et al.*, 2001**).

**Volume de distribution** : est défini comme le volume fictif en litre par kilogramme qu'occuperait le médicament s'il se partageait de façon homogène dans le sang et les tissus. Ce paramètre permet de bien apprécier la répartition dans les différents organes (**Solange, 2009**).

**Syndrome de cholestase**: est définie par la diminution d'une fonction hépatique non directement mesurable en pratique (**Valla, 2013**).

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