

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

Étude de l'effet de la Moxidectine sur la fonction testiculaire des lapins : aspects biochimique et histologique

Présenté par :

Date de soutenance : 06/07/2022

* Mlle ABDELLAOUI Chaimaa

* Mlle TANI Intissar

Devant les jurys :

- | | | |
|-----------------------|------------------|---------------|
| • Mme ARKAM F. | M.C.B/USB1 | Présidente |
| • Mme CHALAL N. EL H. | M.C.A/ USB1 | Examinatrice |
| • Mme TARZAALI D. | M.C.B /USB1 | Promotrice |
| • Melle SETTAR A. | Doctorante /USB1 | Co-promotrice |

Promotion : 2021-2022



REMERCIEMENTS

***À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENTE DE JURY, Madame Arkam Fatima « Maitre de conférences B, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 ».**

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de soutenance. Nous vous prions, madame, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

*** À NOTRE MAITRE ET JUGE DE MÉMOIRE, Madame Chalal N.H « Maitre de conférences A, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 ».**

Vous nous faites un grand bonheur en acceptant de juger notre travail. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

*** À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE MÉMOIRE, Madame Tarzaali Dalila « Maitre de conférences B, Institut des Sciences Vétérinaires, à l'université Saad Dahleb Blida 1 ».**

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche. Sans votre claire voyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables. Veuillez chère Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

*** À NOTRE MAITRE ET Co-Promotrice Settara Amina « doctorante, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 ».**

Nous exprimons nos vifs remerciements et profonde gratitude pour son aide précieuse, son assistance et sa disponibilité ainsi que ses conseils judicieux.

*** Nous remercions également Mme Khaldoun H. « Maitre de conférences A, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 ».** Pour son aide, sa modestie et ses conseils constructifs.





DEDICASE

Louange à dieu et miséricordieux, de m'avoir donné des parents aussi affectueux disponible et adorable.

**A ma très chère mère, pour ses sacrifices durant toute sa vie, afin de me voir ce que je suis et, pour son amour infini ; pour son encouragement et sa générosité sans limites. Que dieu la garde pour moi aussi longtemps possible, afin que ses prières me protègent et que ses regards suivent ma destinée. Aucun mot me sera assez loquace pour témoigner les sentiments et reconnaissance que j'éprouve à son égard : j'espère pouvoir réaliser aujourd'hui l'un de ses rêves et les honorés.*

**A mon cher père qui a, par ses pensées, su être à mes coté malgré son absence (Allah Yarhmou !).*

**A mes chères sœurs ,présentes dans tous mes moments fastes et néfastes par leurs soutiens moraux et leurs beaux sourires, je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite : je vous exprime à travers ce modeste travail mes sentiments de fraternité et d'amour (Karim, Ismail, Raouf, Hamoudi, Yassine, Lina, Houdaifa, Nourssine, Tasnime).*

**A ma famille, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour de mes chers oncles (Hamza, Bilal, Kader, Mohamed, Aziz, Sidaali et Rabeh, Hassen) et mes chères tantes (Safiya,Siham,Aicha,Karima,Fati,baya,henifa) et sans oublier mes chers cousines et cousins (Youssra,Anis,Oueis,Abdelhadi,Yasser,Majid,Ishak,Abdelmalek,Mahmoud,Nour,Shahinez,Nadia, Dounia, Amina,Imane,Khadija,Amel et Abdenour, Aya, Imad,Karim, Oussama, Riyad,Nour-yassmine). Et surtout mes grands-parents (Fatiha, Mohamed et khadidja, Bachir) qui ne cessent de me combler de bonheur et d'amour au quotidien, que dieux leur procure bonne santé et leur prête une longue vie.*

**A mes amis, merci énormément à vos soutiens plus que précieux et pour vos conciles surtout Chemaissa, Fatima, Chaima, Arwa, Nessrin,Loubna,Rima,Meriem,IbrahimetYassin.*

Intissar





Louange à dieu et miséricordieux, de m'avoir donné des parents aussi affectueux disponible et adorable..

**À ma très chère mère, pour ses sacrifices durant toute sa vie, afin de me voir ce que je suis et, pour son amour infini ; pour son encouragement et sa générosité sans limites. Que dieu la garde pour moi aussi longtemps possible, afin que ses prières me protègent et que ses regards suivent ma destinée. Aucun mot me sera assez loquace pour témoigner les sentiments et reconnaissance que j'éprouve à son égard : j'espère pouvoir réaliser aujourd'hui l'un de ses rêves et les honorés.*

**À mon cher père Je ne serais exprimée mon grand chagrin, j'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour, que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.*

**A mes chères sœurs et frère, présentes dans tous mes moments fastes et néfastes par leurs soutiens moraux et leurs beaux sourires, je vous souhaite in avenir plein de joie, de bonheur et de réussite : je vous exprime à travers ce modeste travail mes sentiments de fraternité et d'amour (Moustafa, Elhadj, Mohamed, Hassina, khera, et Zahra).*

**Ames nièces, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour mes chères (Tadj dine, Rawan, Youcef, Ayoub, Yacin, Younes, Marwa) et mes chères tantes (Fatima et Adada) et sans oublier mon cher oncle (Brahim). Et surtout mes grands-parents qui ne cessent de me combler de bonheur et d'amour au quotidien, que dieux leur procure bonne santé et leur prête une longue vie.*

**A mes amis, merci énormément à vos soutiens plus que précieux et pour vos conciles surtout Chemaissa, Fatima, Intissar, Arwa, Nessrin , Oussama.*

Chaimaa



Résumé

Cette étude vise à mettre en évidence l'effet d'un médicament vétérinaire antiparasitaire, la Moxidectine(MOX) sur les testicules de lapins mâles d'une souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*.

Pour cela, 10 lapins mâles ont été répartis en deux lots : témoin qui a reçu 0,2 ml/Kglapin/3 fois/semaine de l'eau physiologique par injection sous cutané et le traité qui a reçu 0,2ml/Kg lapin/3fois/semaine de la MOX pendant 21 jours. Les effets ont été observés sur le comportement des lapins, l'évolution pondérale, l'évolution de la prise alimentaire, la variation des paramètres hormonaux de la fonction reproductrice, la variation du poids des testicules ainsi que son histologie.

Nos résultats montrent une diminution dans l'évolution pondérale ($3093,83 \pm 118,90$) avec une baisse de prise de nourriture ($201,00 \pm 24,51$) et une diminution légère du poids absolu des testicules, alors qu'une croissance normale a été constatée chez les lapins témoins.

L'étude de bilan hormonal montre une diminution du taux de Testostérone durant l'expérimentation et une augmentation durant post-expérimentation avec une diminution de taux de hormone folliculostimulante (FSH) ($0,12 \pm 0,009$) chez les lapins traités par la MOX, par rapport aux lapins témoins ($p < 0,05$).

L'examen histopathologiques des testicules des lapins traités par la MOX révèle une dégénérescence de l'épithélium séminifère, Une distension des tubes séminifères et une désorganisation et disparition des spermatozoïdes dans la lumière du tube séminifère, pendant que le lot témoin présente des testicules à une structure architecturalement normale avec des différentes étapes de la spermatogénèse.

Les données retenus , à savoir l'évolution pondérale, la masse du testicule, la prise alimentaire et les valeurs des paramètres hormonaux dosés, ont été analysées statistiquement par le test ANOVA uni varié au moyen du logiciel STATISTICA version 8.

En conclusion, la Moxidectine induit un effet reprotoxique provoquant des altérations hormonales et physiologiques chez le lapin mâle.

Mot clés : Moxidectine, Testicules, Bilan hormonal, Histologie, Lapin mâle.

Abstract

The aim of this study was to demonstrate the effect of a veterinary antiparasitic drug, Moxidectin (MOX), on the testicles of rabbit bucks of a synthetic strain breed *Oryctolagus cuniculus*.

For this purpose, 10 rabbit bucks were divided into two groups: control which received 0.2ml/ Kg rabbit/3 times/week of normal saline by subcutaneous injection and treated group which received 0.2ml/Kg rabbit/3 times/week of MOX for 21 days. The effects were observed on the behavior of the rabbits, the evolution of weight, the evolution of food intake, the variation of hormonal parameters of the reproductive function, the variation of the weight of the testicles as well as its histology.

Our results show a decrease in body weight (3093.83 ± 118.90) with a decrease in food intake (201.00 ± 24.51) and a slight decrease in absolute testicular weight, while normal growth was observed in control rabbits.

The hormonal balance study showed a decrease in testosterone levels during the experiment and an increase during post-experiment with a decrease in follicle-stimulating hormone levels (FSH) (0.12 ± 0.009) in MOX-treated rabbits compared to control rabbits ($p < 0.05$).

Histo-pathological examination of the testes of the Moxidectin-treated rabbits revealed degeneration of the seminiferous epithelium, distension of the seminiferous tubules and disorganization and disappearance of spermatozoa in the lumen of the seminiferous tubule, while the control lot showed testes with an architecturally normal structure with different stages of spermatogenesis.

The data retained, i.e. weight evolution, testicular mass, food intake and the values of the hormonal parameters measured, were statistically analysed by the univariate ANOVA test using the STATISTICA version 8 software.

In conclusion, Moxidectin induces a reprotoxic effect causing hormonal and physiological alterations in the rabbit bucks.

Key words: Moxidectin, Testis, Hormonal parameters, Histology, Rabbit bucks.

ملخص

هدف هذه الدراسة إلى إبراز تأثير عقار الموكسيديكتين (MOX) البيطري المضاد للطفيليات على خصيتي ذكور الأرانب من سلالة الهجينة *Oryctolagus cuniculus* لهذا تم تقسيم 10 ذكور من الأرانب إلى مجموعتين: المجموعة الشاهدة التي تلقت 0.2 مل / كغ / 3 مرات / أسبوع من الماء الفسيولوجي عن طريق الحقن تحت الجلد والمجموعة الثانية التي تلقت 0.2 مل / كغ / 3 مرات / أسبوع من الدواء لمدة 21 يوماً. وقد لوحظت التأثيرات على سلوك الأرانب، وتطور الوزن، وتطور تناول الطعام، وتغير المعلمات الهرمونية للوظيفة الإنجابية، وتغير وزن الخصيتين وكذلك أنسجتها.

أظهرت نتائجنا انخفاضاً في تطور الوزن (118.90 ± 3093.83) مع انخفاض في تناول الطعام (24.51 ± 201.00) وانخفاض طفيف في وزن الخصيتين، بينما لوحظ نمو طبيعي في الأرانب الضابطة.

أظهرت دراسة التوازن الهرموني تناقص في مستوى هرمون التستوستيرون أثناء التجريب مع ارتفاعه بعد نهاية التجريب مع انخفاض متوسطي مستوى هرمون (FSH) (0.12333 ± 0.00918) في الأرانب المعالجة بـ MOX، مقارنة بأرانب الشاهدة ($p < 0,05$)

يكشف الفحص النسيجي لخصيتين الأرانب المعالجة بـ MOX تغيرات مرضية على مستوى الأنابيب المنوية مع موت معظم خلايا الامشاج واختفاء الحيوانات المنوية في تجويف الانابيب المنوية، بينما تعرض مجموعة الشاهدة الخصيتين في بنية طبيعية بمراحل مختلفة من تكوين الحيوانات المنوية.

لقد تم تحليل البيانات الصادرة بواسطة اختبار ANOVA احادي المتغير باستخدام برنامج STATISTICA الاصدار 8.

في الختام، يسبب الموكسيديكتين (MOX) تأثيراً ساماً على الخصيتين، يسبب تغيرات هرمونية وفسيولوجية في ذكور الأرانب.

الكلمات المفتاحية: الموكسيديكتين، الخصيتين، التحليل الهرمونية، علم الأنسجة، ذكور الأرانب.

Sommaire :

Introduction	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
I. Testicules	3
1. Anatomie	3
2. Histologie	3
3. Physiologie	4
3.1. Fonction exocrine (spermatogenèse)	4
3.1.1. Différentes étapes de la spermatogenèse	5
A. Phase de multiplication	5
B. Phase de maturation et de différenciation cellulaire	6
C. Phase de spermiogenèse	6
3.1.2. Cellules de Sertoli	6
3.2. Fonction endocrine	7
3.2.1. Cellules de Leydig	7
4. Régulation de la fonction testiculaire	8
5. Médicament vétérinaire	9
5.1. Définition	9
5.2. Forme pharmaceutique	10
5.3. Mode d'administration	10
5.4. Classification	10
5.4.1. Antiparasitaire	11
5.4.1.1. Prescription, remise et utilisation des antiparasitaires	11
6. Lactones macrocycliques	11
6.1. Généralité	11
6.2. Définition	12
6.3. Classification	12
6.3.1. Milbémycines	13
6.3.1.1. Origine et définitions	13
7. Moxidectine	13
7.1. Définition	13
7.2. Structure chimique	13
7.3. Propriété physico-chimique	14
7.4. Propriété pharmacologique	14

Sommaire

7.5. Mécanisme d'action	14
7.6. Propriétés pharmacocinétique	15
7.7. Toxicité	15
8. Résidus des médicaments vétérinaires et santé humaine	16
8.1. Définition	16
8.2. Comment les résidus des médicaments vétérinaires interagissent sur l'homme	16
9. Perturbation endocrinienne	17
Chapitre II : Matériel & méthodes	
1. Lieu et durée d'expérimentation	19
2. Bâtiment d'élevage et logement des animaux	19
2.1. Bâtiment d'élevage	19
2.2. Animaux	20
3. Matériel	20
3.1. Matériel biologique	20
3.1.1. Modèle animal	20
3.1.1.1. Notion de race	20
3.1.1.2. Systématique des lapins	20
3.1.2. Alimentation des animaux	21
3.1.3. Abreuvement des animaux	21
3.2. Matériel non biologique	22
4. Méthode	22
4.1. Protocole expérimental	22
4.2. Répartition des lots	22
4.3. Identification	23
4.4. Pesée	23
4.5. Protocole du traitement	24
4.6. Prélèvement sanguin	24
4.6.1. Dosage des paramètres hormonaux	25
4.6.1.1. Dosage de la FSH	26
4.6.1.2. Dosage de la LH	27
4.6.1.3. Dosage de la testostérone	27
4.7. Sacrifice et le prélèvement de sang et des organes	28
4.7.1. Prélèvement de sang	28
4.7.2. Prélèvement d'organe	28
4.7.3. Etude histologique des coupes	29

Sommaire

4.7.3.1. Fixation	30
4.7.3.2. Macroscopie	30
4.7.3.3. Circulation	30
4.7.3.4. Enrobage ou inclusion	31
4.7.3.5. Microtomie	32
4.7.3.6. Etalement et collages des coupes	32
4.7.3.7. Coloration	32
4.7.3.7.1. Etape préparatoire à la coloration	33
4.7.3.7.2. Coloration proprement dit	33
4.7.3.7.3. Montage et observation	33
5. Étude statistique	34

Chapitre III : Résultats et discussion

Résultats	37
1. Effet sur le comportement des lapins	37
2. Effet sur l'évaluation pondérale	37
3. Effet du traitement sur la prise d'alimentation	39
4. Effet de traitement sur le poids absolu des testicules	41
5. Effet de traitement sur les paramètres hormonaux (LH, FSH, Testostérone)	42
5.1. Dosage de la Testostérone	42
5.2. Dosage de LH	43
5.3. Dosage de FSH	44
6. Résultats de l'étude histologique des testicules	44
6.1. Histologie des testicules témoins	45
6.2. Histologie des testicules traités par la Moxidectine	45

Discussion	46
------------	----

Conclusion et perspectives	49
-----------------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51
------------------------------------	----

ANNEXE

Liste des figures	Page
Figure 01. Schéma d'une coupe sagittale du testicule des mammifères.	03
Figure 02. Histologie des testicules :(a) .Coupe histologique d'un tube séminifère observe en microscope photonique(b) .Détail d'une portion de tubule séminifère	04
Figure 03. Schéma de la phase de multiplication des cellules germinales mâles	05
Figure 04. Schéma de l'ultra structure de la cellule de sertoli	07
Figure 05. Axe hypothalamo-hypophyse	09
Figure 06. Classification et origine des lactones macrocycliques	12
Figure 07. Structure chimique de la moxidectine	13
Figure 08. Lapin de souche synthétique (Photo originale)	21
Figure 19. Aliment granulé distribué aux animaux (Photo originale)	21
Figure 10. Photographie représentant un bac à eau (Photo originale).	22
Figure 11. Répartition des lots (Photo originale)	23
Figure 12. Pesé de l'animale (a) et pesé de l'aliment (b) (Photo originale)	23
Figure 13. Injection par vois sous cutanée de l'animale (Photo originale)	24
Figure 14. (Photo originale) . A. Préparation de lapin pour le prélèvement éalisation de prélèvement	25
Figure 15. A. Tube héparine contenant le sang (Photo originale). B. Centrifugation du sang (Photo originale).	25 29
Figure 16. Abattage et prélèvement du sang (Photo originale)	29
Figure17. (Photo originale). A. Dissection de lapin B. Prélèvement de testicule	30
Figure18. Piluliers contenu les testicules (Photo originale).	30
Figure 19. Inclusion des fragments (Photo originale)	32
Figure 20. Enrobage des fragments (Photo originale)	32
Figure 21. Réalisation d'une coupe fine par le microtome	32
Figure 22. Disposition des coupes sur les lames (Photo originale)	33
Figure23. a. Évolution pondérale durant l'expérimentation chez les lapins témoins et traité	49

Liste des figures

b. Évolution pondérale par semaine des lapins témoin, et traité pendant la période post expérimentation	50
Figure24. a. Variations de la prise d'aliment pendant l'expérimentation chez les deux lots (témoin et traité)	51
b. Variations de la prise d'aliment pendant la période post expérimentation le deux lots (témoin et traité)	52
Figure25. Variation du poids absolu des testicules droit et gauche chez les lapins témoin et traité par la MOX	53
Figure26. Effet de traitement de la moxidectine (MOX) sur le taux de testostérone en fonction de deux périodes (expérimentation et la période d'arrêt) chez le lapin male en comparaison aux Témoins.	54
Figure27. Effet de traitement de la moxidectine (MOX) sur le taux de FSH en fonction de deux périodes (expérimentation et la période d'arrêt) chez le lapin male en comparaison aux Témoins.	55

Liste des tableaux

Liste des tableaux	Page
Tableau I. Modes d'administration	10
Tableau II. Classification des médicaments vétérinaires	11
Tableau III. Valeurs moyenne du poids corporels (moyen (g) \pm SE) des lapins témoins et traités par la moxidectine	49
Tableau IV. Valeurs moyenne des quantités d'alimentation journalière (moyen (g) \pm SE) des lapins témoins et traités	51
Tableau V. Valeurs moyenne du poids des testicules gauche et droite	52
Tableau VI. Valeurs moyens de la testostérone des lapins témoins et traité par la moxidectine	54
Tableau VII. Valeurs moyens de la FSH des lapins témoins et traité par la moxidectine	55
Tableau VIII. Composition de l'alimentation	Annexe 01
Tableau IX. Composition de l'alimentation	Annexe 01
Tableau X. Verreries	Annexe 01
Tableau XI. Appareille	Annexe 03

Liste des planches

Liste des planches	Page
Planche 01. Histologie du testicule des lapins témoins (Gr X 10 et Gr X 40) coloration H & E (hématoxyline-éosine)	56
Planche 02. Histologie du testicule des lapins traités par la moxidectine (Gr X 10 et Gr X 40) coloration H & E (hématoxyline-éosine)	57

Abréviations

Abréviations

ABP: Endogen binding protein.

ECLIA: Electro-chimiluminescence

FSH: hormone folliculostimulante

GnRH :gonado-tropine

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor one

LH : hormone lutéinisante

LMs : lactones macrocycliques

LT: Lot témoin

MOX :Moxidectine

PA:poidsabsolu

PE :perturbation endocrinienne

POMC : Pro-opiomélanocortine

SHBG:Sexe hormone Binding Globulin

T : Testostérone

Introduction

L'intensification de la production animale au cours des dernières décennies a été favorisée par l'emploi des médicaments vétérinaires, en particulier les médicaments anti-infectieux en élevage moderne (**Moretain,2005 ; Tatsadjieu et al.,2009**). Ces médicaments sont utilisés soit en tant que traitement curatif appliqué de manière individuelle ou collective à des animaux atteints d'affections microbiennes, soit en tant que traitement préventif pour éviter l'apparition de certaines pathologies ou encore, dans certains cas extrêmes, pour pallier des insuffisances en matière d'hygiène dans l'élevage (**Sanders,2005**).

Cette approche est considérée comme l'un des progrès majeurs de la médecine, car elle a permis de réduire de manière spectaculaire la morbidité et la mortalité due aux nombreuses maladies infectieuses d'étiologie bactérienne (**Sanders et al., 2011**).

Cependant, Après leur administration aux animaux, ces traitements donnent lieu à l'accumulation des résidus dans les tissus et aliments produits par ces animaux (**Wassenaar, 2005**). Ces résidus ont fait l'objet de plusieurs études notamment pour démontrer l'effet nocif de ces derniers sur la fertilité masculine.

En effet, Dès les années 1950, des études ont mis en évidence dans de nombreux pays industrialisés une diminution de la fertilité masculine (altérations morphologiques et baisse du nombre de spermatozoïdes), une augmentation de la fréquence du cancer du testicule et de la prostate. Des études épidémiologiques, puis des expériences de laboratoire, ont montré que l'exposition à des molécules hormono-mimétiques pourrait être en partie responsable de ces phénomènes(**Sharpe et Irvine, 2004**).

À cet égard, il est très important de comprendre la nature, l'effet, et le mécanisme d'action des médicaments vétérinaires afin d'étudier leur devenir dans le corps humain.

L'antiparasitaire appartient à la classe des médicaments vétérinaires les plus utilisés citant la famille des lactones macrocyclique qui ont été utilisés pour la première fois en médecine vétérinaire destinée aux animaux à usage alimentaire ensuite sont développés pour la thérapie humaine (**Allabi et al., 2012 ;CastanhaZanoli et al., 2012**).

Introduction

La moxidectine appartient à une classe de lactone macrocyclique de deuxième génération à 16 éléments de milbémycine. La différence entre l'ivermectine et la moxidectine est marquée au niveau du carbone 13 (C13) par l'absence du disaccharide (**Milton et al., 2020**).

La présente étude a pour but d'évaluer l'effet de la moxidectine sur le système reproducteur mâle chez les lapins, en se basant sur l'aspect biochimique et histologique des testicules.

Notre travail est subdivisé en deux grandes parties à savoir une recherche bibliographique englobant des généralités sur les testicules, les médicaments vétérinaires, les lactones macrocycliques, plus précisément la MOX, sa structure et mécanisme d'action, suivie d'une partie expérimentale dans laquelle, on décrit le matériel ainsi que les différentes méthodes utilisées dans notre travail suivie par l'illustration des résultats ainsi que leur discussion et enfin, on termine par une conclusion générale et des perspectives.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I. Testicules

1. Anatomie

Le testicule est un organe pair de forme ovale localisé dans le scrotum. Chaque testicule est suspendu dans le sac scrotal par le cordon spermatique qui est une masse ovoïde dont les dimensions sont d'environ 5cm de long, 3cm de large et 2,5 cm d'épaisseur, avec un volume de 16 ml (Sharma et Garu , 2011).

Le testicule est recouvert de deux tuniques. La tunique vaginale (superficielle), qui est formée de deux feuillets et dérive du péritoine, et la tunique l'albuginée (profonde), plus une capsule de tissu conjonctif fibreux. Des cloisons testiculaires formées par des projections de l'albuginée se divisent en 200 à 300 compartiments appelés lobules. Chaque lobule renferme un à quatre tubes séminifères hautement enroulés(Figure 1) (Sharma et Garu,2011). Dans ces tubes se divisent et se différencient les cellules germinales jusqu'à la formation des spermatozoïdes.

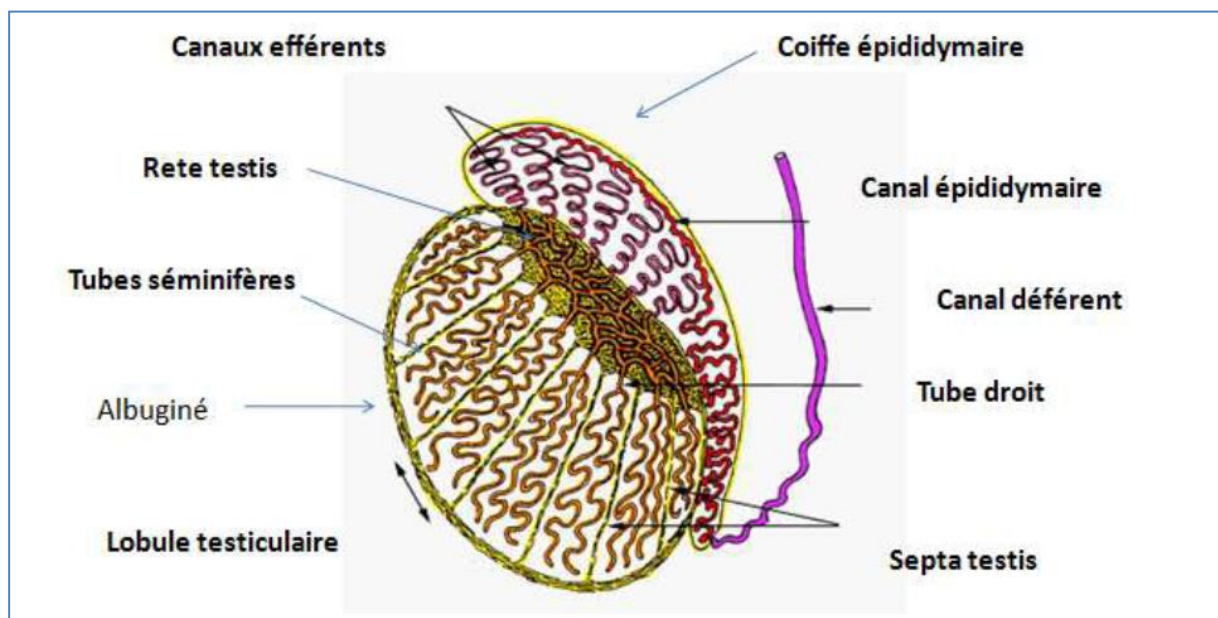


Figure1.Schéma d'une coupe sagittale du testicule des mammifères (Pellestor, 2006)

2. Histologie

Le testicule est constitué d'une structure tubulaire appelés les tubes séminifères, chaque tube séminifère à d'environ 80 cm de longueur et de 150 à 300 μ de largeur, présente une forme en U,limités par une paroi propre : la gaine péri-tubulaire. Ces tubules sont tapissés d'épithélium stratifié composé de cellules germinales en cours de maturation (spermatogonies, spermatocyte, spermatide, spermatozoïdes) et decellules de Sertoli. Les espaces compris entre ces tubes sont occupés par un tissu

Synthèse bibliographique

conjunctif lâche, riche en vaisseaux et en nerfs, au sein duquel sont disséminés de petits amas de cellules interstitielles : les cellules de Leydig. Quelques cellules immunitaires, de type macrophages, y sont également présentes (**Figure 2**)(Lazar, 2002).

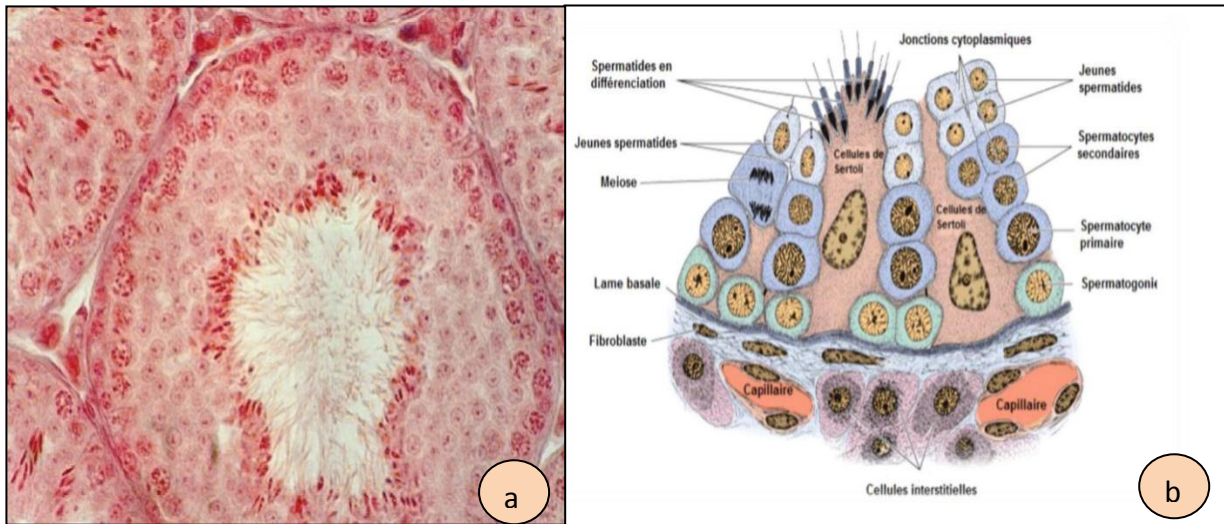


Figure 2. Histologie des testicules : (a) Coupe histologique de testicule observé en microscopie photonique, (b) Détail des cellules présentes dans une portion de testicule (Junqueira, 2010).

3. Physiologie

Les testicules sont des organes doués d'une double fonction gamétogénèse et endocrine :

3.1. Fonction exocrine (spermatogénèse)

La spermatogénèse est le processus de différenciation cellulaire qui aboutit à la transformation des cellules germinales en spermatozoïdes au niveau des tubes séminifères, elle débute dès la puberté et se poursuit jusqu'au décès de l'individu. Elle survient de façon cyclique, un cycle durant 74 jours (51,8 jours chez le lapin) (Faure, 2007).

3.1.1. Différentes étapes de la spermatogénèse

Selon Walker (2010), la spermatogénèse comporte trois phases qui sont chronologiquement : le renouvellement et la prolifération des cellules de la lignée germinale (multiplication), la maturation et la différenciation cellulaire et, enfin de la spermiogénèse.

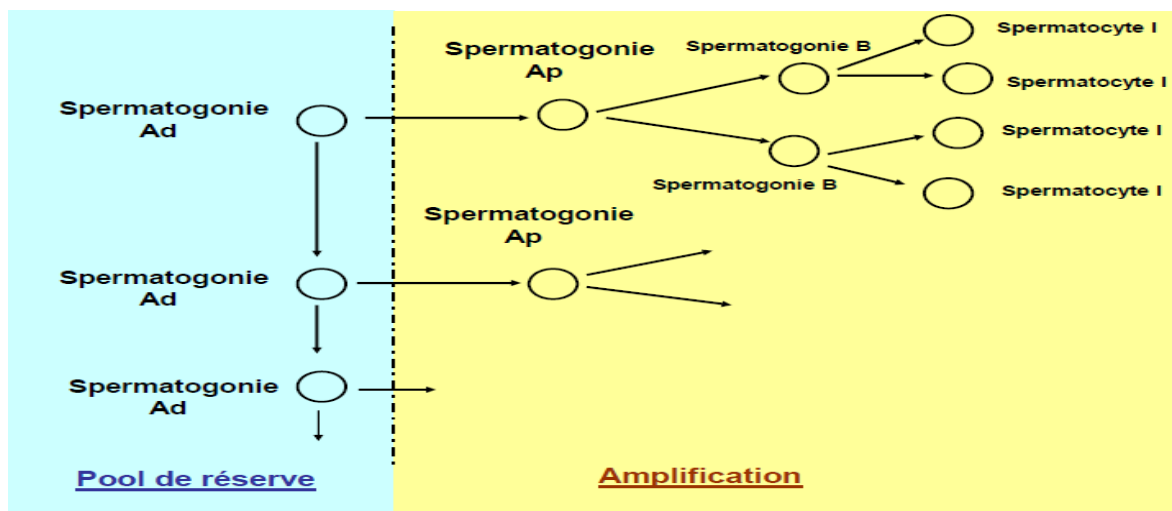
A. Phase de multiplication

La spermatogenèse débute par les spermatogonies, les analyses histologiques ont permis de distinguer trois types de spermatogonies (**Figure 3**):

- Spermatogonies de *type Ad* (d=dark) qui possèdent un noyau arrondi avec une chromatine finement granuleuse, occupée par une vacuole centrale.
- Spermatogonies de *type Ap* (p=pâle) qui ont un noyau ovalaire, clair, avec une chromatine fine et dispersée, renfermant un ou plusieurs nucléoles.

Les spermatogonies de *type B* qui sont caractérisées par un noyau arrondi, foncé avec une chromatine en amas.

La première phase de la spermatogenèse repose sur une mitose dont la dernière aboutit à la formation de cellules germinales appelées spermatocytes primaires (les spermatogonies A). Parmi ces spermatogonies A, un certain nombre (spermatogonies Ad) se divise par mitose mais ne se différencie pas, permettant ainsi le maintien et le renouvellement de l'épithélium séminifère. Une autre partie de ces spermatogonies A (spermatogonies Ap) cesse de se multiplier, et se différencie en spermatogonies de type B. Les spermatogonies B se divisent par mitose et donnent naissance aux spermatocytes



primaires (Ehmcke *et al.*, 2006 ; Robin *et al.*, 2010).

Figure 3. Schéma de la phase de multiplication des cellules germinales mâles (Humeau et Arnal, 2010)

B. Phase de maturation et de différenciation cellulaire

Synthèse bibliographique

Concerne les deux générations de spermatocytes : spermatocytes primaires (spermatocytes I) et spermatocytes secondaires (spermatocytes II)(**Holstein et al., 2003**).

- **Spermatocytes I** subissent les deux divisions de la méiose. La première division méiotique qui est une mitose réductionnelle, donne à partir d'un spermatocyte I à 46 chromosomes et 2 chromatides, deux spermatocytes II à 23 chromosomes et 2 chromatides.
- **Spermatocytes II** à 23 chromosomes et 2 chromatides subissent la seconde division méiotique ou mitose équationnelle et donne naissance à quatre petites cellules rondes, ou spermatides

C. Phase de spermiogenèse

Elle est caractérisée par plusieurs événements majeurs qui modifient de manière importante la morphologie des spermatides. Ces événements incluent successivement(**Holstein et al., 2003**). :

- Condensation du noyau : compaction et réduction du noyau, condensation du contenu du noyau à un volume minimal.
- Formation de l'acrosome : capuchon céphalique contenant des enzymes (lysozyme) qui joue un rôle important dans la réaction acrosomique.
- Formation du flagelle : formation de la queue, organe de motilité du spermatozoïde
- Réduction cytoplasmique : rejet de tous composants cellulaires inutiles du cytoplasme.
- Réarrangement des mitochondries en une gaine mitochondriale dans la pièce intermédiaire des spermatozoïdes.
- Dernière étape de la spermatogenèse consiste en la translocation des spermatozoïdes de la partie adluminaire du tube séminifère vers la lumière.

Cette phase de libération durant laquelle les spermatozoïdes matures se détachent de la cellule de Sertoli dans la lumière du tube séminifère est la spermiation.

3.1.2. Cellules de Sertoli

Les Cellules de Sertoli sont des cellules de forme pyramidale de grande taille occupant toute l'épaisseur de l'épithélium s'étendant de la partie basale jusqu'à la lumière du tube séminifère, leur noyau situé du côté basal du tube séminifère. Elles sont reliées entre elles par des jonctions serrées qui se trouvent aux extrémités de leurs prolongements latéraux (**Figure 4**) (**Ludwig, 2011**).

L'existence de ces jonctions serrées, participent à la formation de deux compartiments de la barrière hémato-testiculaire : un compartiment basal (périphérique) et un compartiment adluminal (centrale) proche de la lumière du tube séminifère (**Cheng et al., 2009**).

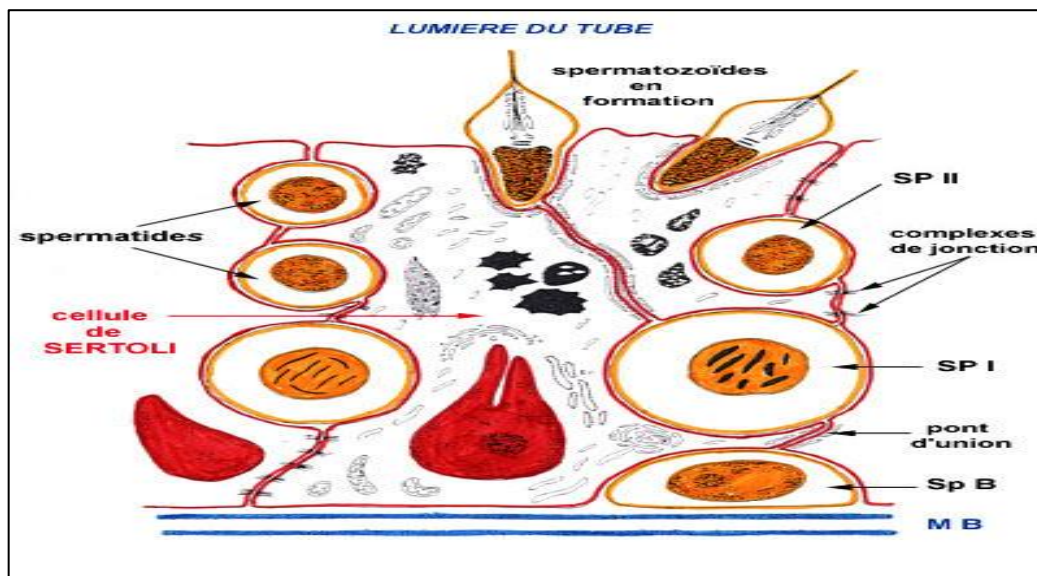


Figure 4.Schéma de l'ultra structure de la cellule de Sertoli (Siffroi, 2001).

La cellule de Sertoli assure (Larsen, 2017) :

- La protection, le développement et la nutrition des cellules de la lignée germinale.
- La phagocytose des corps résiduels lors de la spermiogenèse.
- Le processus de spermiation.
- La sécrétion d'un liquide riche en protéines et en électrolytes vers la lumière des tubesséminifères.
- La synthèse de diverses hormones (inhibine, activine) et de protéines de transport telles que l'ABP (Androgen-BindingProtein).

3.2. Fonction endocrine

La fonction endocrine du testicule est assurée par des petits amas d'endocrinocytes interstitiel (cellules de Leydig) qui sécrètent les hormones androgènes en particulier la testostérone, nécessaires à la spermatogenèse, ainsi qu'au développement et au maintien morphologique et fonctionnel des glandes accessoires de l'appareil génitale mâle. Cette sécrétion contrôle en outre les caractères sexuels secondaires et l'activité sexuelle (Barone, 2001).

3.2.1. Cellules de Leydig

Ce sont des cellules endocrines présentes au sein des espaces inter-tubulaires à proximité des vaisseaux sanguins, elles représentent moins de 5% des cellules du testicule leurs composant comme la plupart

Synthèse bibliographique

des cellules stéroïdogènes; des gouttelettes lipidiques ou liposomes, des mitochondries à crêtes tubulaires et un important réticulum endoplasmique lisse(**Haider, 2004**).

Après la puberté, la cellule de Leydig synthétise des androgènes essentiellement la testostérone et de la DHT (DiHydroTestostérone), cette activité de ces cellules est sous le contrôle de l'hormone lutéinisante (LH) antéhypophysaire.

La relation entre quelques effets de la testostérone, ainsi que d'autres hormones et facteurs de croissance sur les cellules de Sertoli et les cellules germinales est assuré par les cellules péritubulaires myoïdes (PM) (**Maekawa et al., 1996**).

Les cellules de Leydig synthétisent et libèrent d'autres molécules bioactives, peptidiques, impliquées dans la régulation paracrine et endocrine des testicules :

- La contraction des tubes séminifères au niveau des cellules myoïdes péritubulaires, stimulée par l'ocytocine libérée par les cellules L, donc le passage du testicule dans la lymphe lui confère une fonction paracrine additionnelle (**Johnson et Everih, 2002**).
- La présence des récepteurs pour l'IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor One) avec son protéine porteuse (IGF1-BP3) au niveau des cellules de Leydig et produit aussi localement par les cellules Sertoli, leur effet est traduit par l'augmentation du nombre des récepteurs à LH et l'activation de plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse dans les cellules de Leydig (**Dadoue et Demoulin, 2001**).
- La libération des peptides dérivés de la pro-opiomélanocortine (POMC) dont la β -endorphine et avec l'association du LH, stimulent la production des androgènes léydigiens et aussi impliqués dans la régulation des cellules de Sertoli.
- Synthèse des facteurs de croissance et cytokines comme l'EGF, TGF β et IL-1 qui manifestent des effets mitogènes au niveau des cellules de Sertoli prépubères (**Dadoue et Demoulin, 2001**).
- La production de l'inhibine et l'activine. L'inhibine c'est un module stéroïdogénèse léydigienne, in vitro il potentialise les effets de la LH sur la stéroïdogénèse par contre l'activine manifeste des effets opposés (**De Kretser et Hadger, 1996**).

4. Régulation de la fonction testiculaire

La fonction testiculaire est sujette à une régulation centrale assurée par l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et une régulation périphérique qui fait intervenir d'autres facteurs et hormones régulatrices (**Figure 5**).

En effet, à la puberté, l'hypothalamus masculin commence à produire la gonado-tropine (GnRH). Cette hormone est un petit peptide qui agit sur la glande pituitaire et la stimule pour qu'elle libère deux protéines appelées hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Ensemble, la LH et la FSH sont appelées gonadotrophines car elles stimulent les gonades (**Rushton, 2009**).

La FSH et la LH agissent toutes deux sur les testicules. La FSH provoque la production de spermatozoïdes tandis que la LH provoque la production de testostérone. La Testostérone à son tour, inhibe la libération de GnRH par l'hypothalamus et la libération de gonadotrophines par l'hypophyse dans le cas où la numération de spermatozoïde est élevée ce qui induit à l'augmentation de la sécrétion l'inhibine qui est une hormone protéique leur concentration constitue un inducteur de la spermatogenèse (**Elaine et Marieb, 2005**).

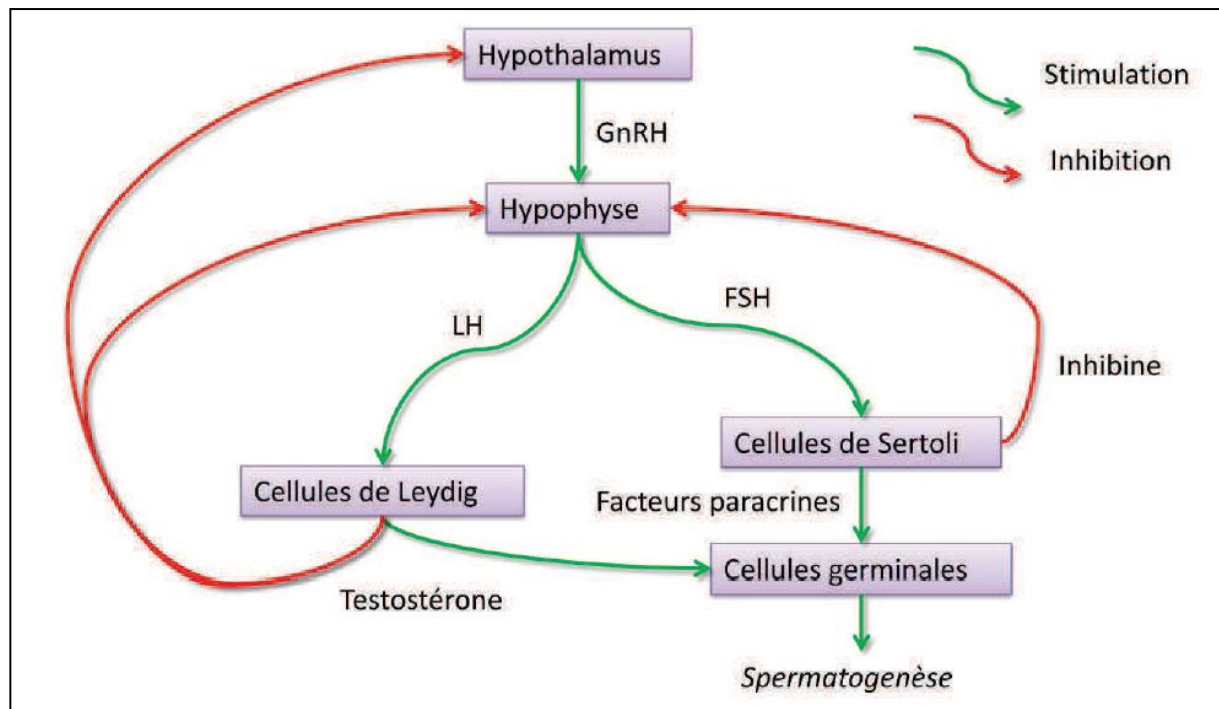


Figure 5.Régulation de la fonction testiculaire par l'axe hypothalamo-hypophysaire(**Robert, 2014**).

5. Médicament vétérinaire

5.1. Définition

Le médicament vétérinaire est connu comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curative ou préventive à l'égard des maladies animales, ou toute une substance pouvant être utilisée chez l'animale ou pouvant lui être administré en vue de restaurer, de corriger, et de modifier des fonctions physiologiques exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical (Laval, 2003).

5.2. Forme pharmaceutique

Le médicament vétérinaire à un ou plusieurs principes actifs et d'un un ou plusieurs excipients.

Le médicament peut se présenter sous plusieurs formes (Laval, 2003) :

- Forme solide : poudre, bolus, comprimés
- Forme liquide : collyres, solution injectable
- Forme pâteuse : pommade
- Forme gazeuse : sprays

5.3. Mode d'administration

Il existe plusieurs voies d'administrations (Tableau I) (OIE, 2008).

Tableau I. Modes d'administration des médicaments vétérinaires.

Voie d'administration	Forme pharmaceutique
Orale	Solide : poudre, bolus, comprimés Liquide : collyres, solution injectable
Parentérale	solution injectable
Voie rectale	Capsule rectale
Vaginale	Capsule vaginale
Ophtalmique	Collyres, pommade
Aérienne	Goutte nasale, aérosols
Auriculaire	Goutte, pommade
Percutanée	Pommade, crème, gel...
Intra péritonéale	Solution injectable

5.4. Classification

La répartition des médicaments vétérinaires par classe thérapeutique, permet de constater que les antiparasitaires sont en première place avec 34%, suivis des vaccins avec 22%, après classe des antibiotiques de 21% et le reste des produits (les hépato-protecteurs et les vitamines) avec 21%. (Toutain, 2007). Le classement des médicaments vétérinaires est rapporté dans le tableau II.

Tableau II. Classification des médicaments vétérinaires (Laval, 2003) .

Classe	Exemple
Les antibiotiques	Colistine, Néomycine
Les vaccins	HB1, La sota, H120
Les antiparasitaires	Moxidectine, Sélamectine
Les hépato-protecteurs	Clanobutine, Sorbitol 003)
Les vitamines	Rétinol, Calciférol

5.4.1. Antiparasitaire

5.4.1.1. Prescription, remise et utilisation des antiparasitaires

Les animaux à traiter par les antiparasitaires doivent être contaminé par un parasite sensible à la substance utilisé, on peut donc admettre l'utilisation comme thérapie ou en méta-phylaxie (Brügger, 2010).

Le choix d'antiparasite est essentiellement basé sur :

- Le système de la gestion des pâtures.
- Traitement stratégiques.
- Le changement de classe de principe actif annuellement.
- Vérification régulière dans le secteur des animaux de rente par des prélèvements coproscopiques (spectre d'action).
- Tolérance, la marge thérapeutique.

6. Lactones macrocycliques

6.1. Généralités

Depuis 1975, la recherche sur les médicaments antiparasitaires c'est principalement concentré sur des substances d'origine naturelle, complètement différentes et innovantes des insecticides qui ont été

Synthèse bibliographique

trouvés (Salange, 2009). La première utilisation des macrolides remonte au début des années 1980, mais grand succès en médecine humaine et vétérinaire ainsi qu'en agriculture, grâce à leur efficacité sur les parasites (nématodes, insectes et acariens).

6.2. Définition

Les lactones macrocycliques (LMs) sont des substances d'origine naturelle produites à partir de la fermentation des bactéries de *Streptomyces*, ils possèdent une diverse activité antiparasitaire que ce soit sur des parasites internes (endoparasites) ou des parasites externes (exo parasites) (Burg *et al.*, 1979 ; Bassissi *et al.*, 2004).

6.3. Classification

Les lactones macrocycliques est une grande famille qui se divise en deux groupes principaux (Figure 6) (Alberich, 2014) :

- **Avermectines** : les Ivermectine, les Abamectines, les Doramectine, les Sélamectines et les Eprinomectines.
- **Milbémycine** : les Moxidectine, les Milbémycine oxime et les Némadectines.

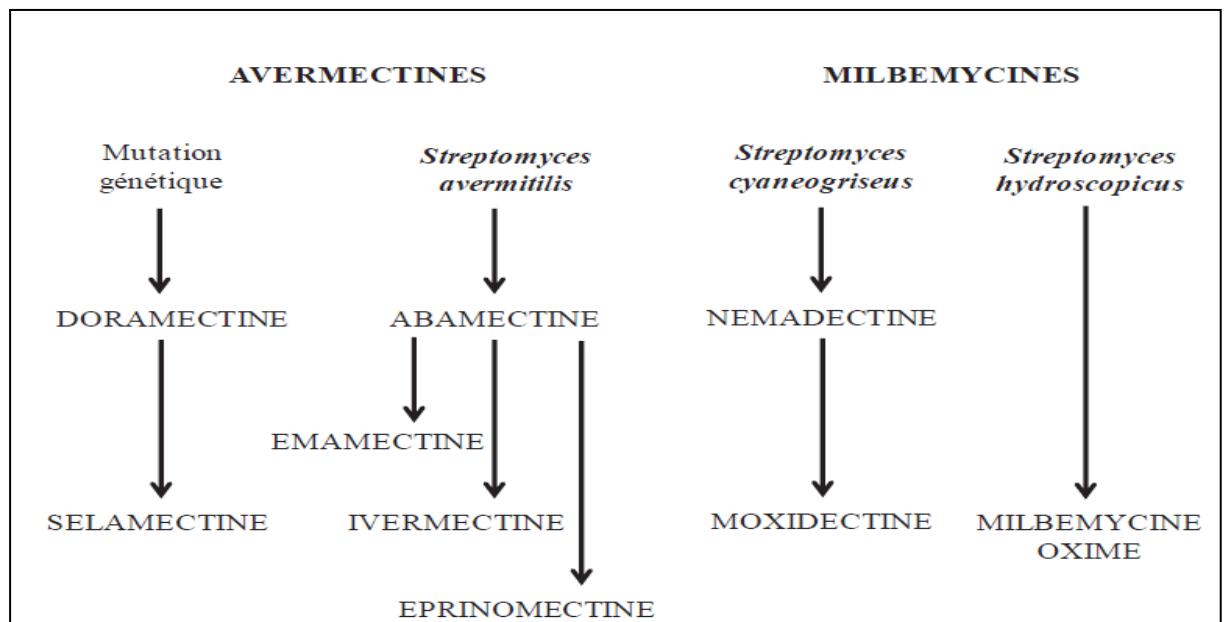


Figure 6. Classification et origine des lactones macrocycliques (Alberich, 2014)

6.3.1. Milbémycines

6.3.1.1. Origine et définitions

En 1973, la découverte de deuxième groupe d'endectocides, les milbémycines se sont des composés des acaricides et insecticides, mais il n'a pas fait de réalisation antiparasitaire qu'après l'avènement des avermectines.

Naturellement, la fermentation de *Streptomyces hygroscopicus* et *Streptomyces cyaneogriseus* produit les milbémycines. Deux types de groupes majeurs : composés A (groupement méthoxyle en position 5) et composés B (groupement hydroxylée position 5) se trouve dans cette classe sont les méthoxyles et les hydroxyles (**Bengon-Ndonget Alvinerie, 2004**).

7. Moxidectine

7.1. Définition

La moxidectine ou chimiquement 23-méthoxime LL-F28249 α milbémycine, où LL-F28249 α est la némadectine. C'est un macrocyclique semi-synthétique, leur différence des Ivermectine est marqué par l'absence de disaccharide au niveau du carbone 13 (C13) avec un mode d'action comparable (**Carter, 1988**).

La moxidectine est un endectocide qui été utilisé pour la première fois comme un traitement des nématodes et ectoparasite de bétail et des animaux de compagnie, ensuite leur utilisation a été effectuer pour des nouvelles recherches sur l'onchocercose des humaines (**Carter, 1988**).

7.2. Structure chimique

La combinaison de fermentation des bactéries filamenteuse de type *Streptomyces* pour donner dans la première étape le némadectine qui subit lui aussi des modifications pour la formation de moxidectine dans la deuxième étape (**Figure 7**) (**Carter, 1988**).

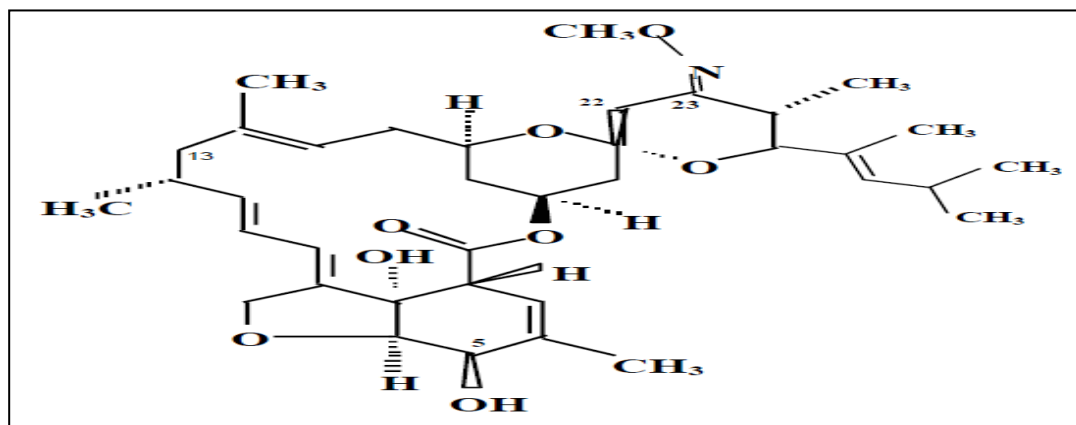


Figure 7. Structure chimique de la moxidectine(Carter 1988).

7.3.Propriétés physico-chimiques

La moxidectine est légèrement soluble dans l'eau, 0,51 mg l⁻¹, la solubilité n'étant pas affectée par le changement de pH.

Elle est facilement soluble dans les solvants organiques tels que : le chlorure de méthylène, l'éther diéthylique, l'éthanol, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, le propylène glycol et l'alcool benzylique(Bain et al., 1987 ; Sutherland et al, 1987 ; Asato et France, 1988 ; Rudd et Ramsay, 1989).

7.4.Propriétés pharmacologiques

Toute une série des tests et des expériences pour montrer l'activité de la moxidectine et leur effet antiparasitaire (Ingle and Wood Princeton, 1990).

La moxidectine avait une activité au niveau du complexe acide-aminobutyrique (GABA) et également il ya une association avec les canaux de chlorure dépendant de glutamate (Fisher, 1997). Bien que la glycoprotéine P ait une possibilité d'étudier comme un mécanisme d'action pour la moxidectine ainsi que d'autre macrolide (Blackhall et al., 1998).

7.5.Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la moxidectine n'est pas encore claire, par contre celui de l'ivermectine est connu donc est ce qu'il y'a une compatibilité entre eux ?

D'aprèsShoop (1995), les paramètres suivants : la structure moléculaire superposable, l'effet pharmacologique similaire et leur résistance croisée par rapport de nombreuses espèces indique que les deux mécanismes sont semblables.

Synthèse bibliographique

Les parasites entraînés par la moxidectine sont paralysés avant de les tués. La paralysie des parasites est indiquée par la diminution et le potentiel de repos des neurones hyperpolarise causés par le flux négatif des ions chlorures. Aussi au niveau des neurones pré-synaptique, le taux de GABA libéré est augmenté celui qui bloque la stimulation post-synaptique des neurones(**Plumb, 1991**).

La moxidectine peut aussi interagir faiblement avec un récepteur au GABA (acideamino- γ -butyrique) situé lui aussi au niveau des canaux chlore. Ce récepteur est présent chez les vertébrés, et c'est ce qui explique la possibilité d'une toxicité des endectocides chez les animaux traités(**Plumb, 1991**).

7.6. Propriétés pharmacocinétiques

L'étude de l'évolution de médicament après leur administration en fonction du temps est reconnue par la pharmacocinétique donc ce dernier est composé de quatre étapes depuis l'administration jusqu'à l'élimination : absorption, distribution, biotransformation, excrétion, élimination.

La voie d'administration joue un rôle évidemment dans le métabolisme avec la forme de composé (injectable, pour-on). (**Lifschitzet al., 1999 a et b ; Lanusset al., 1997**)

- **Absorption**

La moxidectine et l'ivermectine, très lipophiles, sont rapidement absorbées après injection (**Lifschitzet al., 1999 a et b ; Lanusset al., 1997**). Cependant, la moxidectine est 4 à 5 fois plus absorbable que l'ivermectine (**Lanusset al., 1997**).

- **Distribution**

La moxidectine est plus lipophile que l'ivermectine donc leur rétention est plus large dans les tissus adipeux. (**Alvinerie, 1996**).

- **Métabolisme**

Métabolisme de la moxidectine est très faiblement dans l'organisme (**Alvinerie, 1996**).

- **Excrétion**

Il n'y a pas de liaison entre la moxidectine et les cellules de sang. Par contre, il se localise principalement dans le sérum. Sauf que la moxidectine est excrété d'une manière importante dans le lait maternelle (**Alvinerie, 1996**).

- **Élimination**

Se fait principalement par la voie biliaire et une faible quantité remarquer dans les urines (**Lanusse, 1997**).

7.7.Toxicité

Chez les mammifères en bonne santé, l'utilisation des LMs aux doses thérapeutiques qui sont de l'ordre de 200 à 500µl/Kg en dose unique présente une faible toxicité, et ne présente pas des risques importants. Néanmoins, des cas de mortalité, de coma, des signes d'ataxie, ou de léthargie ; peuvent les observés lors de surdosage remarquable de ces derniers (**Geyer et al., 2009**).

La possibilité d'une action systémique peut donner lieu à des effets indésirables généraux sur les tissus des organes de l'organisme, foie, reins plus le système nerveux et le système reproducteur et intoxications lors d'une application topique (**Geyer et al., 2009**).

8. Résidus des médicaments vétérinaires et santé humaine

La présence des résidus chimiques dans les denrées alimentaires d'origine animale pose des problèmes à la fois sanitaires, hygiéniques et technologiques. Sur le plan sanitaire, certains toxicologues pensent que la consommation de denrées contenant des résidus chimiques peut, à la longue et par sommation, entraîner des manifestations indésirables, voire toxiques, chez le consommateur (**Chataigner, 2004**).

8.1.Définition

Les résidus des médicaments vétérinaires sont définis comme toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans des denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré (**Chataigner, 2004**).

8.2.Comment les résidus des médicaments vétérinaires interagissent sur l'homme ?

Pour les animaux traités par des médicaments vétérinaires (antiparasite), leurs résidus sont rejetés avec la déjection soit, directement sur le sol lorsque les animaux sont en pâture, après soit, indirectement sur les animaux en stabulation. Dans ce dernière cas les déjections sont d'abord entreposées puis dans un

Synthèse bibliographique

second temps épandu sur les terrains agricoles ce qui entraîne un impact indirectement sur le consommateur (**D'Alteroche, 2003**).

Si le médicament vétérinaire a un effet sur la reproduction de l'animal (l'appareil génital), donc leur résidu transporté au consommateur peut avoir un effet sur le système reproducteur.

Notamment quand les animaux traités par ces médicaments subissent une mortalité et une décomposition dans le sol provoque des perturbations indirectes sur l'homme (**D'Alteroche, 2003**).

9. Perturbation endocrinienne

Les perturbations endocriniennes (PE) sont définies par l'OMS comme « toute substance chimique étrangère à l'organisme pouvant interférer avec le fonctionnement d'un système endocrinien et induire des effets délétères sur cet organisme ».

Les PE englobent aujourd'hui une large gamme de composés d'origine industrielle provoquant une diminution de la fertilité masculine et une augmentation de cancer hormonaux chez l'homme(**Canivenc, 2011**).

Cette définition est concernée par les médicaments vétérinaires ou un composé étranger sous le nom d'un xénobiotique qui peut également perturber le système hormonal et atteindre des effets sur l'infertilité sexuelle mâle(**carlsen et al., 1992**).

Chapitre II

Matériel & méthodes

II. Matériel et méthodes

- Objectif

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet de la Moxidectine sur les testicules du lapin mâle adulte de la souche synthétique (*Oryctolagus cuniculus*).

L'évaluation de l'effet de ce médicament a été faite via les paramètres suivants :

- La variation du poids corporel et les testicules.
- La prise alimentaire.
- L'effet sur l'appareil reproducteur : étude histologique des testicules.
- Dosage des paramètres hormonaux : LH, FSH, testostérone.

1. Lieu et durée d'expérimentation

L'expérimentation s'est déroulée au niveau du bâtiment cunicole de la station expérimentale de l'université de Blida1, et en collaboration avec le laboratoire d'Anatomo-Pathologique à Koléa. Notre étude s'est déroulée entre le mois de février jusqu' au mois de mai 2022.

2. Bâtiment d'élevage et logement des animaux

2.1. Bâtiment d'élevage

Le clapier est un bâtiment en dur, d'une superficie de 182 m², possédant une charpente de type métallique, d'une toiture en plaque tertiaire assurant une ventilation naturelle et statique des lieux.

À l'entrée principale un couloir donne à droite à deux salles de maternité et au fond une grande salle d'engraissement et les murs comportent deux fenêtres de type vasistas qui permettent un éclairage naturel des lieux. Tout le bâtiment dispose de néons qui sont allumés durant la manipulation.

2.2. Animaux

Dès leur arrivée à la station : les lapins sont pesés et placés dans des cages individuelles, puis ils sont soumis à une période d'acclimatation d'environ deux semaines.

3. Matériel

3.1. Matériel biologique

3.1.1. Modèle animal

3.1.1.1. Notion de race

La race d'une espèce est une collection d'individus qui possède des caractères communs morphologiquement et physiologiquement qu'ils perpétuent lorsqu'ils se reproduisent entre eux (**Lebas, 2002**). Bien que chaque science puisse donner sa propre définition que ce soit le généticien, le biologiste, le zootechnicien, l'éthologiste et l'éleveur (**Boucher et Nouaille, 2002**).

3.1.1.2. Systématique des lapins

La taxonomie de lapin *Oryctolagus cuniculus* (**Grassé, 1967 ; Lebas et al ; 1984**)

Règne : **Animale**

Embranchement : **mammifère**

Super ordre : **Glires**

Ordre : **lagomorphes**

Famille : **léporides**

Sous famille : **leporinae**

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cuniculus*

Les lapins utilisés sont des mâles de la race *Oryctolagus cuniculus* qui nous ont été fournis par une animalerie à Sétif, HamamGuergour. Les lapins sont âgés de 7 mois et ayant un poids moyen de 3 Kg à 4 Kg (**Figure 08**).



Figure 08. Lapin de souche synthétique (photo originale).

3.1.2. Alimentation des animaux

Les animaux étaient nourris à la base d'aliment granulé distribué chaque matin en raison de 200g, dans des mangeoires métalliques qui équipent chacune des cages d'élevage.

Le granulé spécial pour les lapins provenait de l'unité de fabrication de l'aliment de bétail de Khemis El-Khechna (Boumerdes) (**Figure09**).



Figure 09. Aliment granulé distribué aux animaux (Photo originale).

3.1.3. Abreuvement des animaux

L'eau est distribuée aux animaux à partir du réseau local d'eau potable. Elle est disponible grâce à un système de conduits munis de tétines automatique. Le système est relié à des bacs en plastiques munis de flotteurs de 6 litres et sont remplis 2 fois par jour d'eau fraîche (**Figure 10**).



Figure 10. Photographie représentant un bac à eau (photo originale).

3.2. Matériel non biologique

Au cours de cette expérimentation, le produit testé est un anti parasitaire de la famille des macrolides de la classe des Milbémycines, la Moxidectine (**Cydectin®**).

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

4. Méthode

4.1. Protocole expérimental

Le 1^{er} groupe a servi comme lot témoin (LT) et a reçu une dose de 0,2ml/ Kg lapin / 3 fois/ semaine de l'eau physiologique à 9% par injection sous cutané. Le 2^{ème} groupe est le traité qui a reçus une dose de 0,2ml/Kg lapin / 3 fois/ semaine de la MOX par injection sous cutanée, et cela pendant 21 jours.

4.2. Répartition des lots

Ces animaux sont répartis comme suit (Figure 11):

- Lot01 témoin (LT) : 5 animaux.
- Lot 02 traités:5 animaux traité par la Moxidectine.



Figure 11. Répartition des lots (photo originale)

4.3. Identification

Les lapins sont identifiés par un marquage spécifique, numérotation individuelle sur l'oreille de chaque lapin. Les animaux sont placés dans des cages individuelles en acier inoxydable avec une étiquette portant la mention témoin ou traité par MOX.

4.4. Pesée

Pendant la durée de l'expérimentation de 21 jours, nous avons effectué des pesées quotidiennes des lapins pour le suivi de l'évolution pondérale ainsi que la prise d'aliment journalière de **200g (Figure 12)**, s'effectue dans la moyenne de 3 fois par semaines.

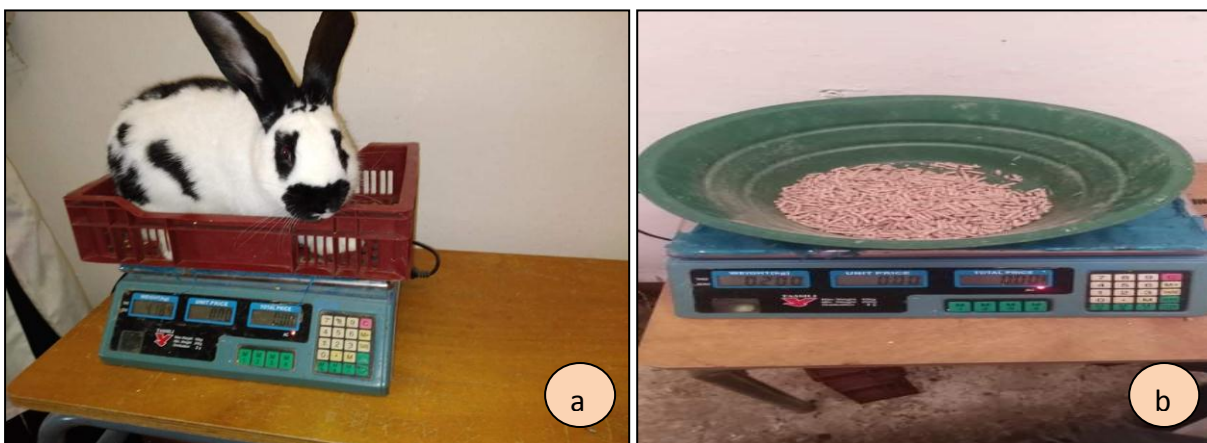


Figure 12. Pesé de l'animale(a) et pesé de l'aliment(b) (photo originale)

4.5. Protocol du traitement

-Le lot traité : la moxidectine a été évaluée par des doses à 1/5 (0,2) ml/Kg, la préparation de cette dose se fait selon le poids corporel moyen des lapins du même lot.

Au début, la fixation de l'animale sur une table avant l'injection de la solution, cette opération a été répété 3 fois par semaine jour par jour et après chaque pesé pendant 21 jours (**Figure13**).

-Le lot témoin a reçu par injection sous cutané de l'eau physiologique pour les mettre dans le même état de stress comme le lot traité, avec le même nombre d'injection répété dans la semaine.



Figure 13. Injection par vois sous cutanée de l'animale (photo originale)

4.6.Prélèvement sanguin

Cette expérimentation oblige deux prélèvements sanguins, le premier prélèvement a été réalisé à la fin de la période du traitement juste après 21 jours et le deuxième prélèvement s'effectue après 14 jours de l'arrêt du traitement par la MOX, dans le but d'évalué les paramètres hormonaux de la fonction reproducteur mâle par apport aux LH, FSH, Testostérone.

Le prélèvement a été effectué en suivant ces différentes étapes :

- Pour faciliter le prélèvement, il est possible d'enrouler l'animal dans une serviette, façon « burrito » (**Figures 14.A**).
- L'élimination des poils situés au niveau de l'artère centrale de l'oreille, puis le nettoyage de cette zone par l'alcool. L'artère centrale présente un trajet rectiligne (**Figure 14 B**)

A

B



Figure 14. (Photo originale). A. Préparation de lapin pour le prélèvement

B. Réalisation de prélèvement

L'insertion de l'aiguille à l'extrémité de l'oreille, parallèlement à l'artère, donc une fois l'aiguille est réorienté dans les vaisseaux sanguins, le sang a été récupéré dans des tubes héparines (**Figure 15 A**).

La récupération du plasma par une centrifugeuse de 3000 tours pendant 15 min, l'isolement du plasma dans des glacières pour les transporté vers le laboratoire d'analyse médical le jour même (**Figure 15 B**).

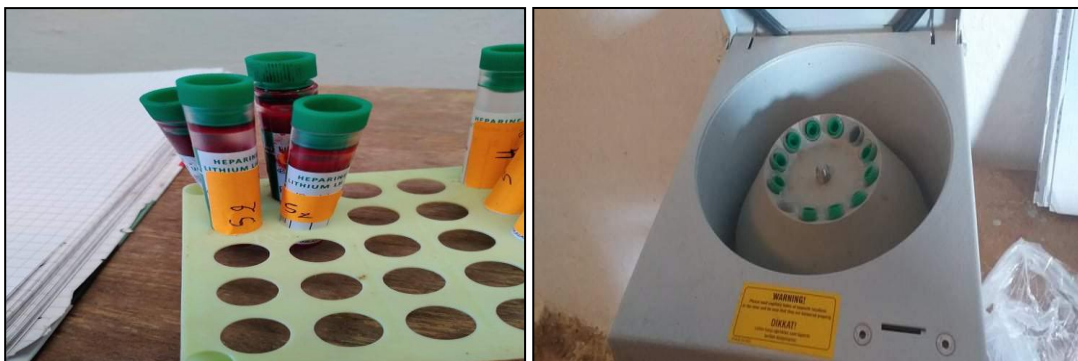


Figure 15.A. Tube héparine contenant le sang **B.** Centrifugation du sang

(Photo originale)

(Photo originale)

4.6.1. Dosage des paramètres hormonaux

*Elecsyse 2010

Elecsyse est une technique quantitative permettant la détermination de plusieurs paramètres dans le plasma et le sérum par électro-chimiluminescence.

Il existe deux principes d'analyse :

- la compétition pour les analyses de très petite taille
- Méthode de sandwich pour analyses de plus grande taille.

4.6.1.1. Dosage de la FSH

Electro-chimiluminescence «ECLIA» est un test immunologique permettant la détermination quantitative in vitro de la FSH dans le plasma

- Principe de la méthode est :

-1^{ère} incubation

Un volume de 40µl de prise d'essai est incubé avec un anticorps monoclonal anti-FSH spécifique biotinylé et un anticorps anti-FSH spécifique marqué au ruthénium. Ces deux dernières forment un «Sandwich».

-2^{ème} incubation

-Dans la cuvette réactionnelle, les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées, et la fixation de complexe immunologique dans la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

-Transfert du mélange réactionnel dans la cellule de mesure. Au niveau de l'électrode les microparticules sont maintenues par un aimant et l'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de Pro-Cell. La production de luminescence déclenche par une différence de potentiel qui est mesurée par un photomultiplicateur.

-A la fin du test, les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration.

- **Réactifs, composition et concentrations**

-M : Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5ml : microparticules tapissées de streptavidine 0,72mg/ml ; conservateur.

Matériel et méthodes

-R1 : AC anti-LH-biotine, 1flacon contenant 10ml : anticorps monoclonal de souris anti-LHbiotinylé0,2mg/l ; tampon TRIS 50mmol/l, ph 8,0 ; conservateur.

-R2 : AC anti-LH Ru (bpy), 1 flacon contenant 10ml : anticorps monoclonal de souris anti-LH marqué au ruthénium 0.3mg/l ; tampon TRIS 50mmol/l, ph8,0 ; conservateur.

4.6.1.2. Dosage de la LH

- Principe de la méthode est :

-1^{ère} incubation :

Un volume de 20 µl de prise d'essai est incubé avec un anticorps monoclonal anti-LH spécifique biotinylé et un anticorps anti-LH spécifique marqué au ruthénium. Ces deux derniers forment un «Sandwich».

-2^{ème} incubation :

-Dans la cuvette réactionnelle, les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées, et la fixation de complexe immunologique dans la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

-Transfert du mélange réactionnel dans la cellule de mesure. Au niveau de l'électrode les microparticules sont maintenues par un aimant et l'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de Pro-Cell. La production de luminescence déclenche par une différence de potentiel qui est mesurée par un photomultiplicateur.

-À la fin du test, les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration.

- **Réactifs, composition et concentrations**

-M : Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5ml : microparticules tapissées de streptavidine 0,72mg/ml ; conservateur.

-R1 : AC anti-LH-biotine, 1flacon contenant 10ml : anticorps monoclonal de souris anti-LHbiotinylé0,2mg/l ; tampon TRIS 50mmol/l, ph 8,0 ; conservateur.

-R2 : AC anti-LH Ru (bpy), 1 flacon contenant 10ml : anticorps monoclonal de souris anti-LH marqué au ruthénium 0.3mg/l ; tampon TRIS 50mmol/l, ph8,0 ; conservateur.

4.6.1.3. Dosage de la testostérone

Le test Elecsyse testostérone utilisant un anticorps monoclonal spécifique de haute affinité dirigé contre la testostérone. une compétition entre la testostérone exogène marquée par ruthénium avec la testostérone endogène libérée sous l'action du 2-bromoestradiol dans l'échantillon.

- **Principe de compétition :**

-duré d'analyse totale est de 18 minutes.

- 1^{ère} incubation :**

Un échantillon de 20 µl est mise en présence avec un anticorps monoclonal anti-testostérone biotinylé spécifique et dans l'échantillon les sites de liaison d'AC marque sont occupés par l'analyte.

- 2^{ème} incubation :**

-Les microparticules tapissées de streptavidine et un dérivé de testostérone marqué par ruthénium sont ajoutés dans la cuvette réactionnelle, et dans la phase solide, la fixation de complexe immunologique par une liaison streptavidine-biotine.

-Transfert du mélange réactionnel dans la cellule de mesure. Au niveau de l'électrode les microparticules sont maintenues par un aimant et l'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de Pro-Cell. la production de luminescence déclenche par une différence de potentiel qui est mesurée par un photomultiplicateur.

-À la fin du test, les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration.

- **Réactifs, composition et concentrations**

-**M** : Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5ml : microparticules tapissées de streptavidine 0,72mg/ml ; conservateur.

-**R1** : AC anti-testostérone-biotine, 1 flacon contenant 10ml : anticorps monoclonal de souris anti-testostérone –biotinylé 40ng/l 2-bromoestradiol ; tampon MES 50mmol/l, ph 6,0 ; conservateur.

-**R2** : peptide testostérone Ru (bpy) ², 1 flacon contenant 9ml dérivé de testostérone marqué au ruthénium 1,5ng/ml ; tampon MES 50mmol/l, ph6, 0 ; conservateur.

4.7. Sacrifice et le prélèvement de sang et des organes

Le sacrifice des animaux s'effectue après 14 jours de l'arrêt du traitement, l'animale maintenu à jeun depuis la veille avant le jour de son sacrifice, qui s'est déroulée au niveau du bâtiment cunicole le matin entre 8 heure à midi.

4.7.1. 2^{ème} prélèvement de sang

Après abattage par saignée (Figure 19), le sang est rapidement recueilli dans des tubes héparines en plastique ensuite centrifugés à 3000 tours /min pendant 15 minutes pour éviter son hémolyse.



Figure 16. Abattage et prélèvement du sang (Photo originale)

4.7.2. Prélèvement d'organe

Juste après le sacrifice, les animaux sont immédiatement disséqués, les testicules sont prélevés (**Figure 17**) et pesés à l'aide d'une balance. La dernière étape est de mettre ces organes dans des flacons contenant le formol à 10% (liquide de fixation).



Figure17. (Photo originale). A. Dissection de lapin

B. Prélèvement de testicule

4.7.3. Etude histologique des coupes

Matériel et méthodes

La préparation des coupes histologique permettant la visualisation des tissus au niveau de microscope optique après une coloration spécifique.

La technique comporte les phases suivantes :

4.7.3.1. Fixation

Les testicules prélevés ont été débarrassés de leurs tissus adipeux après leur prélèvement, et fixés dans une solution contenant le formol à 10% (**Figure 18**) qui permet une bonne fixation et pénétration à l'intérieur du tissu.



Figure 18. Piluliers contenu les testicules (Photo originale)

4.7.3.2. Macroscopie

C'est une opération qui autorise à la réalisation des coupes transversales au niveau des testicules et chaque prélèvement est mis dans des cassettes en plastique codée par des lettres et numéroté (**Figure 19**) puis trempé dans le fixateur (Formol à 10%).



Figure 19. Inclusion des fragments (Photo originale)

4.7.3.3. Circulation

Leica est une automate de circulation automatique qui réalise toutes les opérations.

1- Déshydratation

C'est la première étape de la circulation proprement dit, se fait par immersion des cassettes dans des bains d'alcool de degré croissant (70%,90%,100%) pendant 2 heures par bain pour éliminer l'eau des tissus.

2-Éclaircissement

Les cassettes sont ensuite émergées dans le xylène, trois bains de xylène à raison de 2heures par station, qui consiste à remplacer l'alcool dans le tissu, entraînant ainsi un éclaircissement du tissu.

3- Imprégnation dans la paraffine

C'est la dernière étape de la circulation. La paraffine utilisée doit être chauffée pour se liquéfier, dont le point de fusion est de 60°C.L'imprégnation est réalisée dans deux bains successifs à raison de 2 heures par bains, pour le but d'éliminer totalement le xylène.

4.7.3.4. Enrobage ou inclusion

L'objectif de cette étape permet la réalisation de coupes fines et régulières. Cette étape se fait à l'aide d'un bac à paraffine, en utilisant des moules de métal et des cassettes en plastiques.

L'enrobage a été réalisé selon les étapes suivantes (**Figure 20**):

- Écoulement de la paraffine fondu dans les moules préchauffés à 45°C.
- Orientation des fragments dans la paraffine.
- La cassette est déposée sur les moules.
- Le bloc est mis dans une plaque froide pour leur refroidissement totale.
- Les blocs sont ensuite démoulés, puis conservé jusqu'à la réalisation des coupes.



Figure 20. Enrobage des fragments (photo originale)

4.7.3.5. Microtomie

Les cassettes de paraffine contenant les prélèvements ont été installés sur le porte bloc du microtomeest réglé à 26 μ m.

Lorsque la pièce apparait dans le plan de coupes, on remet l'échelle à 3 μ m pour réaliser des coupes fines sous forme des rubans (**Figure 21**).

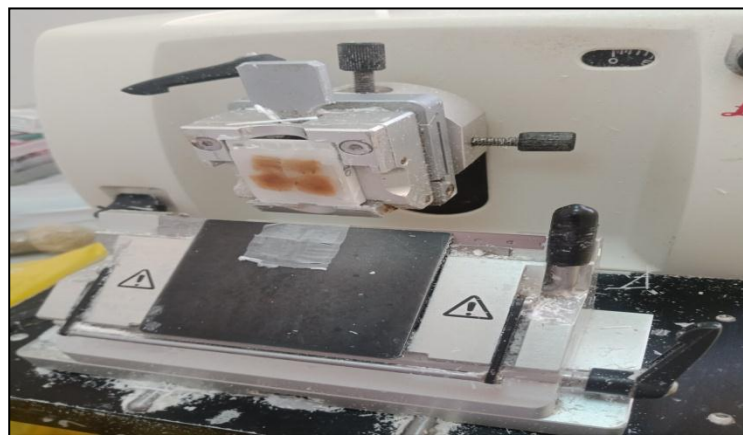


Figure 21. Réalisation d'une coupe fine par le microtome

4.7.3.6. Étalement et collages des coupes

- Les rubans obtenus déposés sur des lames contenant de l'eau distillée chauffée à 39°C (**Figure 22**).
- Les indications de l'organe sont gravées sur la lame à l'aide d'un diamant.
- Dans l'étuve à 60°C, les lames sont placées pendant 20 minutes dans le but de débarrasser la paraffine et l'adhérence des coupes 5 à 7 minutes.



Figure 22. Disposition des coupes sur les lames (photo originale)

4.7.3.7. Coloration

- On distingue trois étapes :

4.7.3.7.1. Etape préparatoire à la coloration

1- Déparaffinage

Le but de cette étape est la pénétration du colorant après l'enlèvement de paraffine du tissu, le réactif utilisé est le xylène. nous mettons les pièces dans deux bains pendant 20 minutes.

NB : -Dans le 1^{er} bain : le xylène est usagé.

- Dans le 2^{ème} bain : le xylène est pur.

2- Hydratation

L'objectif de cette étape sert à retirer le xylène du tissu et le faire remplacer par l'eau. L'agent utilisé est l'alcool, trois bains d'alcool à 100% pendant 1 minute puis 95% (30 secondes), 70% (30 secondes) et à la fin un traitement de 10 minutes de l'eau courante.

4.7.3.7.2 .Coloration proprement dit

• La coloration d'hématoxyline-éosine est la coloration usuelle adoptée en anatomo-pathologie.

La coloration passe par les étapes suivantes :

- Déposer les lames hydratées dans l'hématoxyline pendant 2 minutes.
- Rinçage à l'eau de robinet pour le lavage des lames pendant 5 minutes.
- Déposer les lames dans l'ammoniac pendant 15 secondes.
- Rinçage à l'eau distillée pour le lavage des lames pendant 5 minutes.
- Coloration des lames dans la solution d'éosine pendant 5 minutes.

4.7.3.7.3. Montage et observation

Le montage est la dernière étape de la préparation des lames pour la lecture en microscopie

- Les lames sont déposées dans des bains d'alcool de concentration croissante dans le but d'éliminer l'eau restant dans les coupes à 90% pendant 30 secondes, puis placées dans un bain de xylène pendant 20 minutes.
- Le montage et la fixation des lames réalisées à l'aide d'un EuKitt pour l'étude topographique.
- Après montage, les lames nettoyées au xylène et observées au microscope optique.

Matériel et méthodes

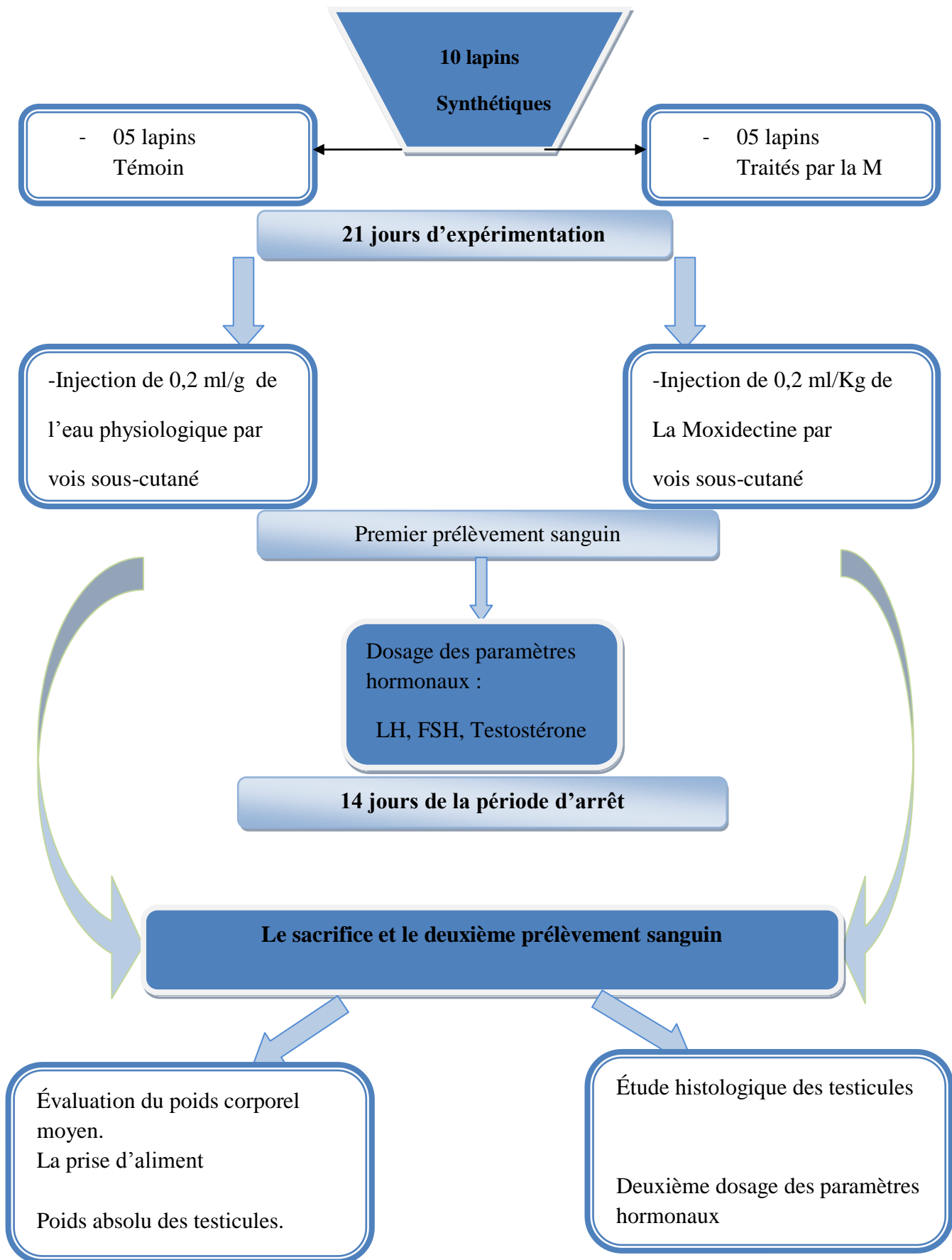
La lecture des lames a été réalisée sous microscope photonique doté d'un appareil photo, à différent grossissement (x 10, et x 40).

5. Étude statistique

Les données obtenues, à savoir l'évolution pondérale, la masse du testicule, la prise alimentaire et les valeurs des paramètres hormonaux dosés, ont été analysées statistiquement par le test ANOVA uni varié au moyen du logiciel STATISTICA version 8, en comparant le lot témoin à chacun des lots traités, les résultats ont été présentés par la Moyenne \pm standard erreur (SE), une valeur $p < 0,05$ est considérée statistiquement significative. Les résultats obtenus ont été représentés graphiquement.

NB : le plan de travail est représenté par l'organigramme suivant :

Organigramme de l'étude



Chapitre III

Résultats et discussion

III. Résultats

Notre étude est portée sur l'effet d'un médicament vétérinaire appartenant à la classe des antiparasitaires, la Moxidectine, sur la fonction reproductrice masculine des lapins, où nous avons administré ce médicament par injection sous-cutané avec une dose déterminée selon le poids corporel moyen des lots. L'effet a été observé sur :

- Le comportement des lapins.
- L'évolution pondérale.
- L'évolution de la prise alimentaire.
- La variation des paramètres hormonaux.
- La variation de poids des testicules et son histopathologie.

1. Effet sur le comportement des lapins

Durant la première semaine de l'expérimentation, nous avons remarqué, chez les lapins traités par la Moxidectine, les comportements suivants :

- Baisse de l'activité des animaux.
- Vertige.
- Agitation.
- Chute des poils.

2. Effet sur l'évolution pondérale

- Une diminution de prise du poids a été observée chez le lot traité durant la période d'expérimentation par rapport aux témoins ($p < 0,05$).
- Après 14 jours de l'arrêt du traitement nous observons toujours une diminution du poids corporel chez les lapins du lot traité par rapport aux témoins, mais une amélioration après la deuxième semaine a été remarquée.

Le suivi quotidien du poids des lapins durant les deux périodes, la période d'expérimentation et la période post expérimentation, sont présentés dans le tableau III et les figures Figure 23-a et Figure 23-b.

Résultats et discussion

Tableau III. Valeurs moyennes de poids corporel (moyen (g) \pm SE) des lapins témoins et traité par la MOX.

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} semaine	3668,00 \pm 158,94	3093,83 \pm 118,90
2 ^{ème} semaine	3702,66 \pm 123,14	3194,00 \pm 86,84
3 ^{ème} semaine	3721,83 \pm 98,90	3292,16 \pm 71,51
P value	0,001	
Période post d'expérimentation	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} semaine	3527,62 \pm 80,75	3125,50 \pm 101,01
2 ^{ème} semaine	3658,25 \pm 99,34	3360,50 \pm 110,35
P value	0,012	

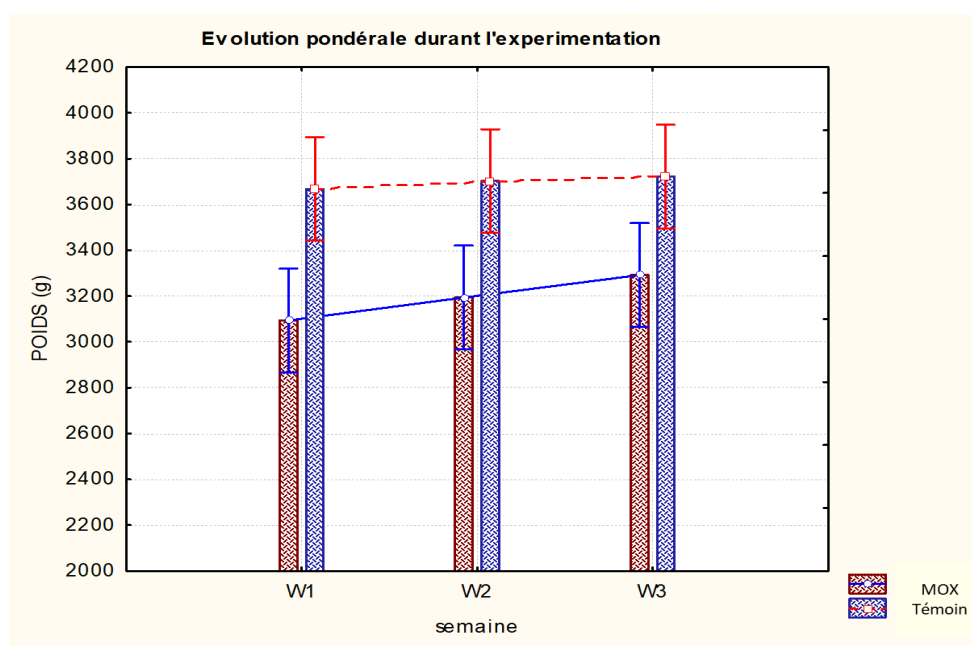


Figure 23-a. Évolution pondérale durant l'expérimentation chez les lapins témoins et traité

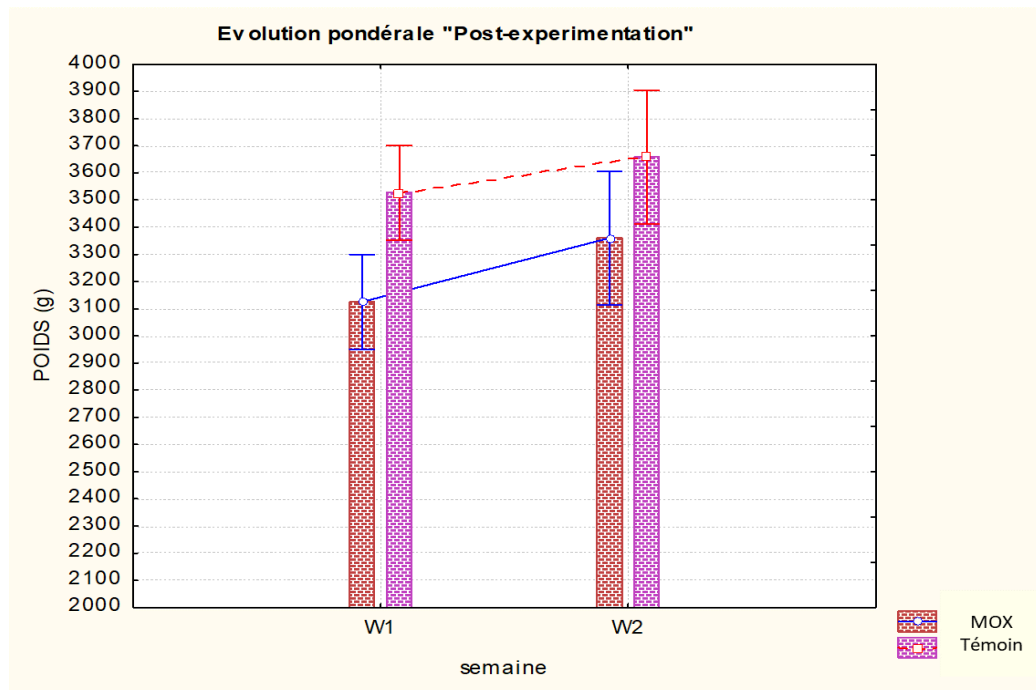


Figure 23-b. Évolution pondérale des lapins témoin, et traité pendant la période post expérimentation.

3. Effet du traitement sur la prise d'alimentation

Durant la troisième semaine du traitement une augmentation de la prise d'aliment a été observée chez le lot témoin et une diminution de la consommation journalière de l'aliment a été observée chez le lot traité par la Mox ($p < 0,05$) avec une différence significative.

Une augmentation de la prise d'alimenta été observée pendant la période de post d'expérimentation (14jours).chez les lapins témoins et traités par la MOX.

Les résultats du suivi quotidien de la prise d'aliment des lapins pendant la période d'expérimentation (21jours) et la période du post expérimentation (14 jours) sont représentés dans le tableau IV et les figures (Figure 24-a et Figure 24-b)

Résultats et discussion

Tableau IV. Valeurs moyennes de la prise d'aliment des lapins témoins et traité par la MOX.

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1^{ère} semaine	199,33± 31,74	201,00± 24,51
2^{ème} semaine	186,66± 17,35	203,16± 23,62
3^{ème} semaine	150,16± 7,82	131,50± 15,59
P value	0,04	
Période post d'expérimentation	Lot témoin	Lot traité
1^{ère} semaine	185,62± 27,61	207,12± 36,92
2^{ème} semaine	108,00± 10,62	147,00± 11,56
P value	0,41	

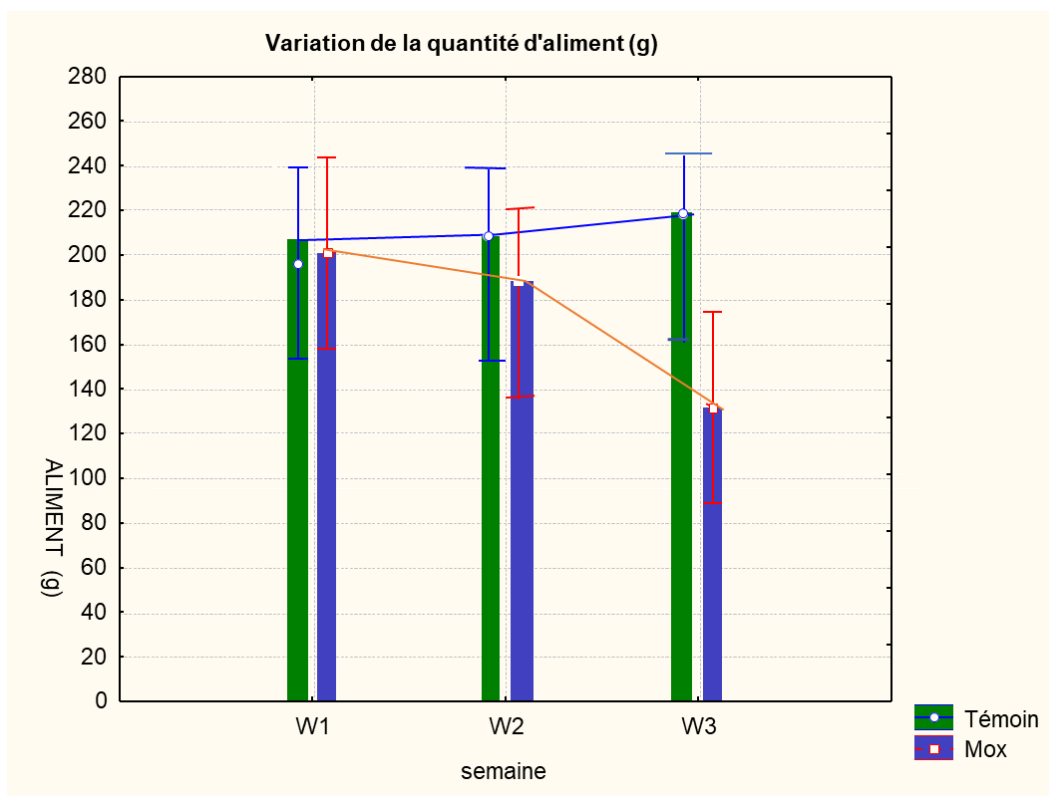


Figure 24-a. Variations de la prise d'aliment pendant l'expérimentation chez le deux lots (témoin et traité)

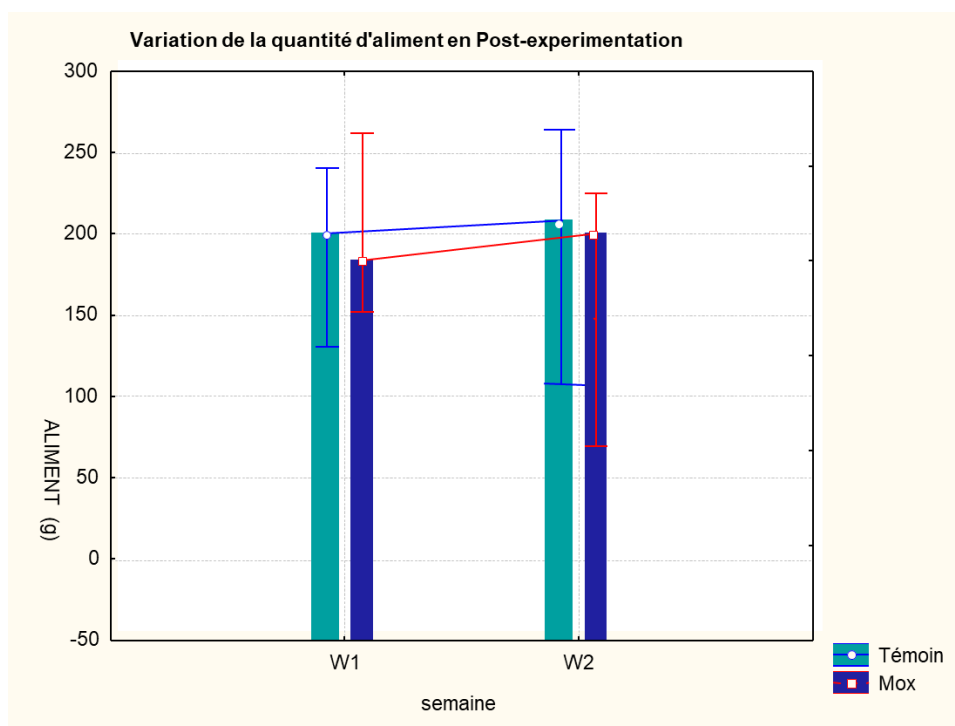


Figure 24-b. Variations de la prise d'aliment pendant la période post expérimentation chez le deux lots (témoin et traité)

4. Effet de traitement sur le poids absolu des testicules

Les résultats obtenus montrent une diminution du poids absolu des testicules droite et gauche chez les lapins traités par la MOX par rapport au témoin ($p < 0,05$). Ils sont représentés dans le tableau V et la figure 25.

Tableau V. Valeurs moyennes de poids absolu des testicules (moyen (g) \pm SE) des lapins témoins et traité par la MOX.

Lot	Lot témoin	Lot traité
Poids absolu des testicules gauches (g)	7,12 \pm 0,10	3,88 \pm 0,46
Poids absolu des testicules droits (g)	6,62 \pm 0,61	3,22 \pm 0,15
P value	0.003	

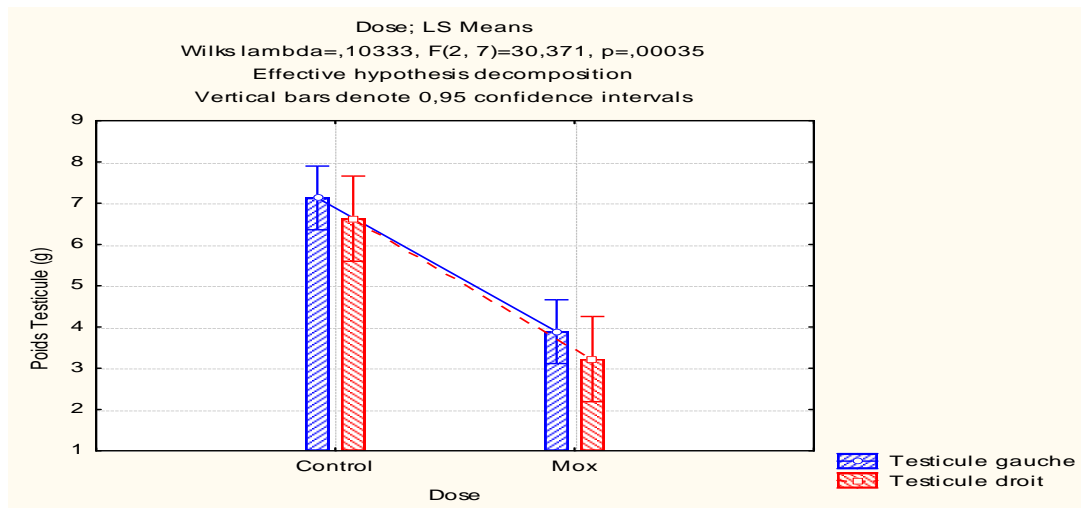


Figure 25 .Variation du poids absolu des testicules droit et gauche chez les lapins témoins et traités par la MOX

5. Effet de traitement sur les paramètres hormonaux (FSH, LH, Testostérone)

L'étude de l'évolution des paramètres hormonaux de la fonction de reproduction (FSH, LH, Testostérone) chez 2 lots (Témoin et Traité par la MOX) en fonction du temps au 21^{ème} jour de la

Résultats et discussion

période d'expérimentation (1^{er} prélèvement) et le 14^{ème} de la période de post expérimentation (le 2^{ème} prélèvement était le jour du sacrifice des lapins).

5.1. Dosage de la testostérone

La figure 26 montre qu'il ya une diminution dans le 1^{er} prélèvement de taux de testostérone chez les lapins traité par la MOX avec une différence significative et une augmentation dans la concentration de la testostérone dans le 2^{ème} prélèvement dans le sang cette augmentation est comparable avec celui des témoins.

Les résultats du dosage de la testostérone chez les deux lots au 21^{ème} jour de la période d'expérimentation et le 14^{ème} de la période d'arrêt sont représentés dans le tableau VI et la figure 26.

Tableau VI. Valeurs moyennes de variation du taux de Testostérone (moyen (g) \pm SE) des lapins témoins et traité par la MOX

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1^{ère} prélèvement	7,85 \pm 1,45	5,18 \pm 1,65
P value	0,027	
Période poste d'expérimentation	Lot témoin	Lot traité
2^{ème} prélèvement	2,68 \pm 0,68	3,16 \pm 1,32
P value	0,17	

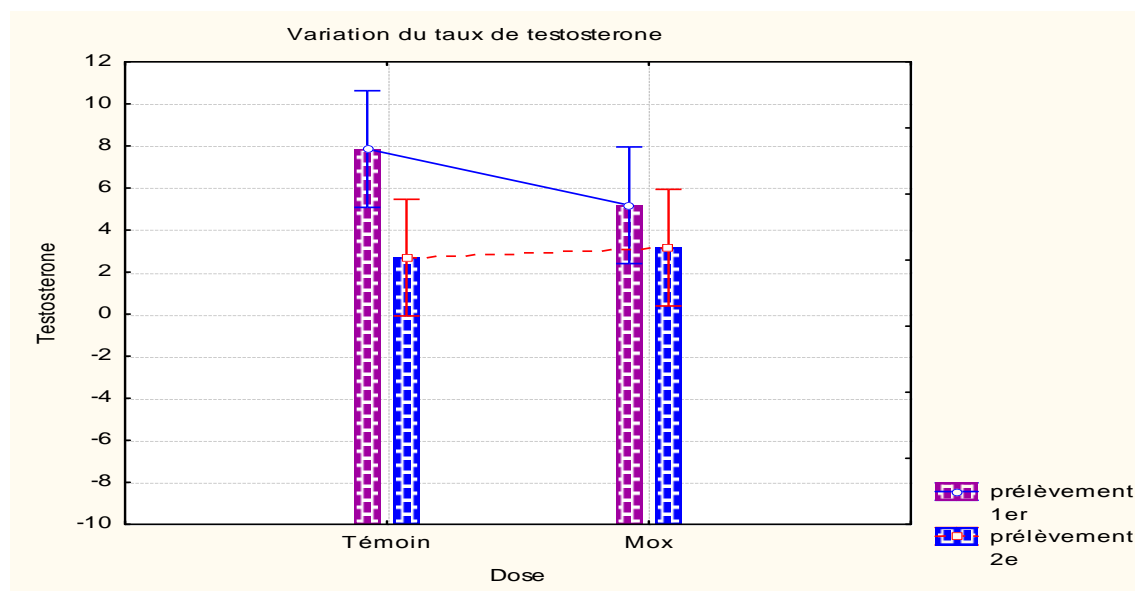


Figure 26. Effet de traitement de la moxidectine (MOX) sur le taux de testostérone en fonction de deux périodes (expérimentation et la période d'arrêt) chez le lapin male en comparaison aux Témoin.

5.2. Dosage de FSH

La figure 27 montrent que le taux de FSH diminue ($p < 0,05$) sous l'effet du traitement par la MOX par rapport aux témoins au premier au deuxième dosage.

Les résultats du dosage de la FSH chez les deux lots au 21^{ème} jour de la période d'expérimentation (1^{er} prélèvement) et le 14^{ème} de la période post expérimentation (2^{ème} prélèvement) sont représentés par la figure 27 et dans le tableau VII

Tableau VII. Valeurs moyennes de variation du taux de FSH des lapins témoins et traité par la MOX.

Période d'expérimentation :	Lot témoin	Lot traité
1 ^{ère} prélèvement	0,14666± 0,00954	0,12333± 0,00918
P value	0,036	
Période poste d'expérimentation	Lot témoin	Lot traité
2 ^{ème} prélèvement	0,12333± 0,00333	0,09466± 0,00337
P value	0,0001	

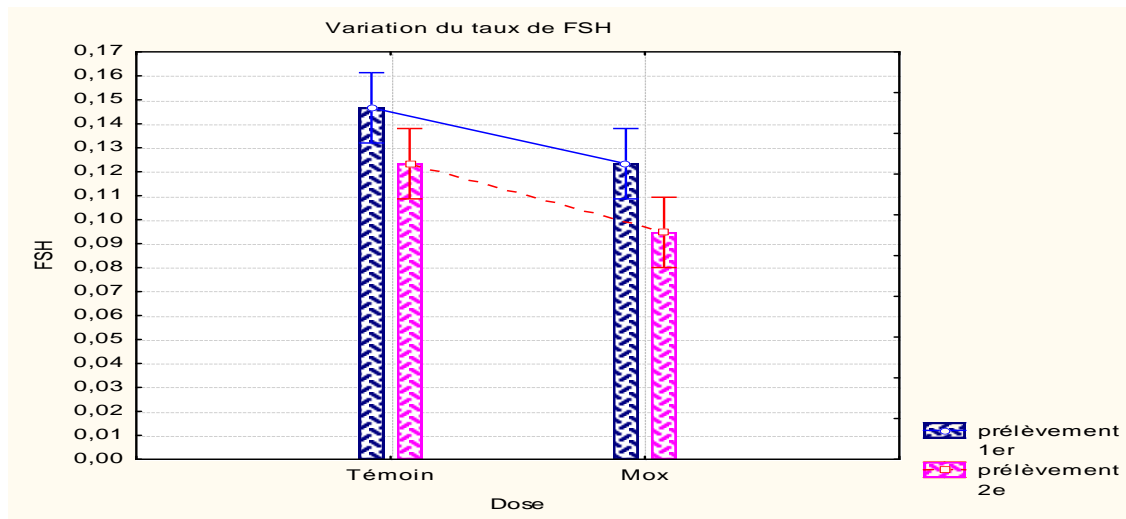


Figure 27. Effet de traitement de la moxidectine (MOX) sur le taux de FSH en fonction de deux périodes (expérimentation et la période d'arrêt) chez le lapin male en comparaison aux Témoin.

5.3. Dosage de LH

Les résultats obtenus de dosage de LH sont inférieurs à 0 chez les lots de l'expérimentation.

6. Résultats de l'étude histologique des testicules

6.1. Histologie des testicules témoins

L'observation des coupes histologiques des testicules des lapins témoins (**Planche01**) au faible ($Gr \times 10$) et au fort grossissement ($Gr \times 40$) révèle la présence d'une architecture normale.

Les tubes séminifères sont de forme arrondie entourés d'une fine membrane basale comportent un épithélium germinatif (ligné germinale) épais qui montre les différents stades de la spermatogenèse et une lumière (canal central) étroite riche en flagelle ainsi que les cellules de sertoli (**Planche01**).

Les espaces compris entre les tubes séminifères sont occupés par du tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux et en nerfs, au sein duquel sont disséminés de petits amas de cellules interstitielles ; les cellules de Leydig.

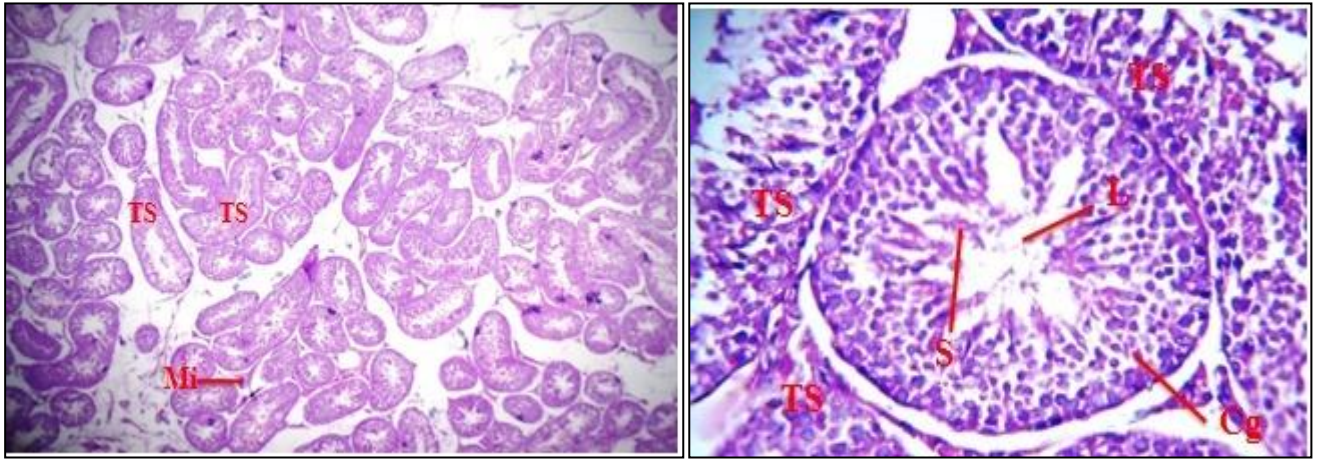


Planche 01. Histologie du testicule des lapins témoins (Gr×10 etGr×40) coloration H&E (hématoxyline-éosine) mettent en évidence : **TS** : tube séminifère, **L** :lumière, **Cg** : cellule germinale, **S** : spermatozoïde ,**Mi** : milieu interstitiel

6.2. Histologie des testicules traités par la moxidectine (MOX)

L'examen histologique des testicules des lapins traités par la MOX au faible grossissement (Gr× 10) et au fort grossissement (Gr× 40) après 14 jours de la période d'arrêt de traitement par apport au témoin relève le changement suivant (**Planche 02**):

- La dégénérescence de l'épithélium séminifère aux divers degrés.
- Une distension des tubes séminifères.
- Observation d'une congestion vasculaire entre les tubes séminifères et au périphérique.
- Au niveau de la lumière du tube séminifère une désorganisation et disparition des spermatozoïdes.
- L'observation d'une absence des différents stades de la spermatogenèse dans certain tubes séminifère (une mort cellulaire).
- Une dépôt lipidique au niveau de cellule de leydig.

Résultats et discussion

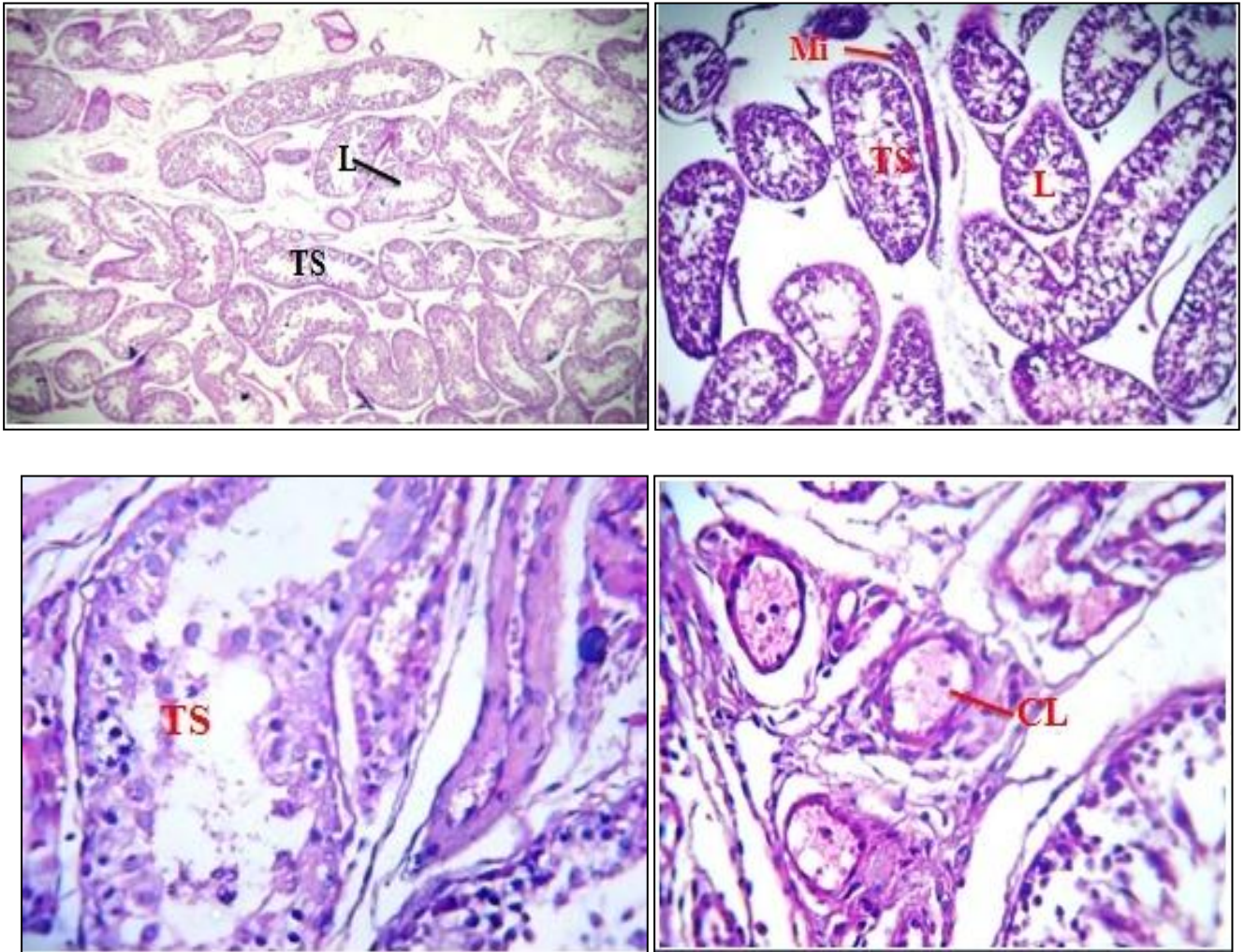


Planche 02. Histologie du testicule des lapins traité par la MOX (Gr×10 et Gr×40) coloration H&E (hématoxyline-éosine) mettent en évidence : **TS** : tube séminifère, **CL** : cellule de leydig, **L** : lumière **Mi** : milieu interstitiel.

Discussion

Notre travail consiste à démontrer l'effet reprotoxique probable des médicaments vétérinaires sur la reproduction masculine par l'administration d'un antiparasitaire de la famille des lactones macrocycliques (LMs) appelé « Moxidectine » pendant 21 jours par injection sous cutanée chez des lapins mâles. L'effet de Mox a été observé sur l'évolution pondérale des lapins, l'évolution de la prise alimentaire, la variation des paramètres hormonaux de la fonction reproductrice, le poids absolu des testicules et son histologie.

La moxidectine, l'un des médicaments antiparasitaires avec une activité anthelminthique et relie à la fois à la puissance de l'action intrinsèque du médicament sur le parasite cible (**Milton, 2020**)

Le suivi régulier des lapins et leur variation du poids corporel l'un des paramètres importants dans l'étude toxicologique (le surdosage d'un médicament et la durée d'application). Nos résultats indiquent que la MOX provoque des perturbations chez les lapins mâles traités par ce dernier. En effet, une diminution importante du poids corporel en comparaison avec les témoins a été estimée, la baisse de poids corporel est positivement corrélée à la baisse des prises quotidiennes en aliment.

Ces résultats sont similaires avec ceux rapportés par **Khaldoun et al. (2013)**, qui montrent que les rats traités par l'Abamectine (molécule de la même famille de Mox) durant une période de 28 jours présentent une diminution de poids corporels.

Ainsi que la diminution du poids absolu des testicules gauche et droite est aussi remarquable chez les lapins traités par la MOX.

L'étude de **Moreira et al. (2018)**, suggère que la diminution du poids absolu des testicules c'est un bioindicateurs des niveaux circulants des hormones par la présence des altérations au niveau de ces organes.

Par rapport au dosage hormonal, une diminution de taux moyens de testostérone durant la période d'expérimentation (1^{ère} prélèvement) chez les lapins traités par la MOX a été détectée par comparaison avec les lapins témoins.

Une amélioration au niveau des taux moyens de la Testostérone durant la période de poste d'expérimentation (2^{ème} prélèvement) chez les lapins traités par la Mox a été détectée par comparaison à celle des lapins témoins.

Cette amélioration, peut être associée à la demi-vie courte de la MOX. Cependant, une étude a prouvé qu'il y a une augmentation remarquable des taux sériques de testostérone chez les rats traités par

Résultats et discussion

l'Ivermectine, Doramectine et Moxidectine en relation avec la demi vie de ces macrolides (**Moreira et al., 2018**).

Concernant le dosage de la FSH, une diminution aussi dans les taux moyens chez les lapins traités a été observée.

Ces résultats sont compatibles avec ceux d'**Ahmed et al. (2020)**, qui a travaillé sur l'ivermectine, molécule de la même famille que la MOX, indiquant que cette diminution est causée par la dégradation des récepteurs cellulaires de FSH dans les testicules qui à leur tour supprime les récepteurs hypothalamo-hypophysaires et ceux provoquent systématiquement une diminution dans les taux de la testostérone.

L'étude histologique des testicules des lapins traités par la MOX et les lapins témoins montre une architecture normale dans les coupes histologiques des témoins par contre les coupes histologiques des lapins traités présentent des anomalies structurales au niveau de la plupart des tubes séminifères à divers degrés de la dégénérescence de l'épithélium séminifère et en particulier la perturbation de la lignée germinale et de spermatozoïdes.

Nos résultats sont en accord avec **Moreira et al. (2018)**, qui ont trouvé que la Doramectine et l'ivermectine et la moxidectine (LMs) entraînent une diminution de la concentration des spermatozoïdes, du pourcentage de mobilité progressive, et du pourcentage de vitalité des spermatozoïdes. Ainsi que, **Ahmed et al. (2020)** qui à leur tour ont observé des dommages révéler au niveau des tissus testiculaires touchent les cellules de Leydig et les cellules germinales.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspective

L'effet d'un médicament vétérinaire soit curatif ou préventif à l'égard des maladies animales présentes des résidus qui sont accumulés dans des divers tissus de l'animal traité. La reproduction permet d'assurer la survie des espèces au cours du temps. Cependant ces résidus médicamenteux présentent un risque majeur pour la raison de notre existence. En effet, plusieurs recherches ont mis en évidence les effets des antiparasitaires sur la fertilité masculine.

L'objectif de ce travail est d'explorer l'effet reprotoxique de la MOX, un médicament vétérinaire appartenant à la classe des antiparasitaires d'une activité anthelminthique chez des lapins mâles de souche synthétique, les résultats obtenus par cette étude montrent que :

La MOX entraîne des perturbations par rapport au comportement général des lapins avec une baisse dans le poids corporel et celui de la prise d'alimentaire ainsi qu'une diminution du poids absolu des testicules a été observée.

D'autre part les concentrations des paramètres hormonaux sont aussi modifier par une augmentation de la testostérone et diminution de la FSH.

Sur le plan histologique ; la MOX a provoqué des altérations au niveau des tubes séminifères par l'apparition des lésions, dilatation de la lumière des tubes séminifères avec une mort cellulaire de la lignée germinale.

L'étude réalisée reste partielle, des études plus approfondies doivent être reprises pour mieux comprendre l'effet toxique de la Moxidectine sur la reproduction.

Quelques perspectives peuvent être mises en évidence à partir de notre recherche :

- Le prolongement de la durée du traitement avec différentes doses à fin d'évaluer la reprotoxicité de ce médicament à long terme.
- Mettre en évidence d'autres effets sur d'autres fonctions par exemple sur le système nerveux et le système endocrinien et digestif.
- Le choix d'un modèle animal plus important pour incluant.
- Réaliser une enquête par rapport aux effets de ce médicament sur la santé humaine en relation avec l'animale sur l'aspect cellulaire et moléculaire.
- Chercher à améliorer l'effet toxique de la MOX par la supplémentation avec des antioxydants à savoir la vitamine C et E.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

-Ahmed, AE, Alshehri, A., Al-Kahtani, MA, Elbehairi, SEI, Alshehri, MA, Shati, AA, ...et El-Mansi, AA (2020). L'administration de vitamine E et de sélénium atténue de manière synergique le dysfonctionnement testiculaire induit par l'ivermectine et la doramectine chez les rats albinos Wistar mâles. *Biomédecine & Pharmacothérapie* , 124 , 109841.

-Alvinerie, M., Sutra, JF, Lanusse, C., etGaltier, P. (1996). Etude du profil plasmatique de la moxidectine chez une vache et son veau de lait. *Recherche vétérinaire*, (27), 545-549.

-Allabi, AC., Laleye, A., Amogou, O., Agonkoun, A., Gala, JL., et Horsmans, Y. (2012). Polymorphismes du gène ABCB1 (MDR1) et impacts fonctionnels dans le transport de xénobiotiques- Particularités chez les sujets Noirs Subsahariens. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 6(2), 844-863.

-Asato, G., and France, D. J. (1988). 23-Oxo (keto) and 23-imino derivatives of LL-F28249 compounds with pesticide activity, European Patent Application EP 259, 779 16 March 1988. In *Chem. Abstr* (Vol. 109, p. 190134m).

-Bain, B.M., Porter, N., Lambeth, P.F., Nobel, M.M., Rosemeyer, A.C., Fetton, R.A.Ward, J.B., Nobel, D. and Sutherland, D.R.(1987) Preparation of milbemycin derivatives as pesticides and bactericides. European Patent Application.

Références bibliographiques

- Bassissi, MF, Alvinerie, M., et Lespine, A. (2004).** Lactones macrocycliques : distribution dans les lipoprotéines plasmatiques de plusieurs espèces animales dont l'homme. *Biochimie et physiologie comparées Partie C : Toxicologie et pharmacologie* , 138 (4), 437-444.
- Bengone-Ndong, T., etAlvinerie, M. (2004).**Macrolides antiparasitaires: propriétés pharmacologiques générales et recommandations d'usage dans le contexte vétérinaire africain. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 57(1-2), 49-58.
- Blackhall, WJ, Liu, HY, Xu, M., Prichard, RK et Beech, RN (1998).** Sélection au niveau d'un gène de la glycoprotéine P dans des souches d'*Haemonchus contortus* sélectionnées à l'ivermectine et à la moxidectine. *Parasitologie moléculaire et biochimique* , 95 (2), 193-201.
- Boucher, S., et Nouaille, L. (2002).** *Maladies des lapins*. France Agricole Editions.
- Brügger, M. (2010).** Directives concernant l'emploi judicieux des médicaments vétérinaires. *Société des Vétérinaires Suisses SVS, Thörishaus*.
- Burg, RW, Miller, BM, Baker, EE, Birnbaum, J., Currie, SA, Hartman, R., ... et Ōmura, S. (1979).** Avermectines, nouvelle famille d'agents anthelminthiques puissants : organisme producteur et fermentaire. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie* , 15 (3), 361-367.
- Carter, G. T., Nietsche, J. A., Hertz, M. R., Williams, D. R., Siegel, M. M., Morton, G. O., ... and Borders, D. B. (1988).** LL-F28249 Antibiotic complex: a new family of antiparasitic macrocyclic lactones isolation, characterization and structures of LL-F28249 α , β , γ , λ . *The Journal of antibiotics*, 41(4), 519-529.
- Canivenc-Lavier, MC. (2011).** Effets dose et perturbations endocriniennes. *Cahiers de Biothérapie*, 1, 42-55.mariechantal

Références bibliographiques

- Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., et Skakkebaek, NE (1992).** Preuve de la diminution de la qualité du sperme au cours des 50 dernières années. *Revue médicale britannique*, 305 (6854), 609-613.
- CastanhaZanoli, JCC, Maioli, MA, Medeiros, HC et Mingatto, FE (2012).** L'abamectine affecte la bioénergétique des mitochondries hépatiques : un mécanisme potentiel d'hépatotoxicité. *Toxicologie in vitro*, 26 (1), 51-56.
- Chataigner, B. (2004).** *Etude de la qualité sanitaire des viandes bovines et ovines à Dakar (Sénégal). Contamination par des résidus d'antibiotiques* (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat vétérinaire, Toulouse).
- Cheng, CY et Mruk, DD (2009).** Une voie de trafic intracellulaire dans l'épithélium séminifère régulant la spermatogenèse : une perspective biochimique et moléculaire. *Revue critique en biochimie et biologie moléculaire*, 44 (5), 245-263.
- Dadoune, JP., et Demoulin, A. (2001).** Structure et fonction du testicule. *La reproduction chez les mammifères et l'Homme. Nouvelle édition, Ellipses éditions, Paris*, 256-289.
- D'Alteroche, (2003).** Définition et devenir du médicament dans l'organisme. Réussir lait Elevage, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 9-10.
- Derlon, AL. (2006).** *Etude pharmacocinétique de l'influence du sexe sur le profil plasmatique de la sélamectine chez le chien* (Doctoral dissertation).
- Ingle, D and Wood Princeton, I.B.,(1990).** Rapport d'entreprise New Jersey
- Dimitriadis, F., Adonakis, G., Kaponis, A., Mamoulakis, C., Takenaka, A. et Sofikitis, N. (2017).** Causes pré-testiculaires, testiculaires et post-testiculaires de l'infertilité masculine. *Endocrinologie du testicule et de la reproduction masculine. Cham : Springer*, 1-47.
- Elaine N Marieb, EN., et Hoehn, KN. (2005).** Anatomie et physiologie. *ERPI, 3ième Edtn.*
- Ehmcke, J., Wistuba, J. et Schlatt, S. (2006).** Cellules souches spermatogoniales : questions, modèles et perspectives. *Mise à jour sur la reproduction humaine*, 12 (3), 275-282.

Références bibliographiques

- Faure, AK. (2007).** *Exploration du génome et de l'épigénome dans les troubles sévères de la spermatogenèse chez l'homme* (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- Fisher, MH (1997).** Relations structure-activité des avermectines et des milbémécines.
- Geyer, J., Gavrilova, O., et Petzinger, E. (2009).** Pénétration cérébrale de l'ivermectine et de la sélamectine chez des souris knock-out déficientes en glycoprotéine P mdr1a, b et bcrp. *Journal de pharmacologie et thérapeutique vétérinaires*, 32 (1), 87-96.
- Grassé, PP. (1967).** *Traité de zoologie: anatomie, systématique, biologie* Paris.
- Haider, SG (2004).** Biologie cellulaire des cellules de Leydig dans le testicule. *Int Rev Cytol* , 233 (4), 181-241.
- Hennessy, DR, et Alvinerie, MR (2002).** Pharmacocinétique des lactones macrocycliques : idées reçues et nouveaux paradigmes. *Lactones macrocycliques en thérapie antiparasitaire* , 97 , 124.
- Holstein, AF, Schulze, W. et Davidoff, M. (2003).** Comprendre la spermatogenèse est un préalable au traitement. *Biologie de la reproduction et endocrinologie* , 1 (1), 1-16.
- Juhl, UM., Rippegather, G., Weller, J., et Zawta, B. (1994).** Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers. 1994. *Boehringer Mannheim. Cat.*, (1322958).
- Johnson, MR, Carter, G., Grint, C., et Lightman, SL (1993).** Relation entre les stéroïdes ovariens, les gonadotrophines et la relaxine au cours du cycle menstruel. *Journal européen d'endocrinologie* , 129 (2), 121-125.

Références bibliographiques

- Junqueira, LCU. (2010).** *Junqueira's basic histology*. McGraw Hill Medical.
- Khalidoun-Oularbi, H., Richeval, C., Djenas, N., Lhermitte, M., Humbert, L., & Baz, A. (2013).** Effect of sub-acute exposure to abamectin “insecticide” on liver rats (*Rattus norvegicus*). In *Annales de toxicologie analytique* (Vol. 25, No. 2, pp. 63-70). EDP Sciences.
- Lazar, T. (2002).** *Histology and Cell Biology-An Introduction to Pathology*-AL Kierszenbaum, Mosby Publishers, St. Louis, MO, USA, 1st edn, 2002, 619 pp, ISBN 0323016391, @ \$33.99 <http://www.elsevierhealth.com>. *Tissue and Cell*, 6(34), 460.
- Kiki-Mvouaka, S. (2009).** *Rôle de la P-glycoprotéine dans le devenir des lactones macrocycliques antiparasitaires chez l'animal* (Doctoral dissertation, Toulouse 3). Salange 2009.
- Lanusse, C., Lifschitz, A., Virkel, G., Alvarez, L., Sanchez, S., Sutra, JF, ... et Alvinerie, M. (1997).** Cinétique de disposition plasmatique comparative de l'ivermectine, de la moxidectine et de la doramectine chez les bovins. *Journal de pharmacologie et thérapeutique vétérinaires* , 20 (2), 91-99.
- Larsen, W., Brauer, P. R., Schoenwolf, G. C., et Francis-West, P. (2017).** *Embryologie humaine*. De Boeck Supérieur.
- Lebas, F., Coudert, P., Rouvier, R., et De Rochambeau, H. (1984).** *Le lapin: élevage et pathologie*. FAO.
- Lebas, F. (2003).** La biologie du lapin. *Edition Association Française de Cuniculture*.
- Lebas F. (2002).** Physiologie générale du lapin J.M.Rsale.Ebs, Mundi.Prensal :45-46.
- Lanusse, C., Lifschitz, A., Virkel, G., Alvarez, L., Sanchez, S., Sutra, JF, ... et Alvinerie, M. (1997).** Cinétique de disposition plasmatique comparative de l'ivermectine, de la moxidectine et de la doramectine chez les bovins. *Journal de pharmacologie et thérapeutique vétérinaires* , 20 (2), 91-99.

Références bibliographiques

- Laval A.(2003)** injection, voie orale, voie locale ... Des voies d'administration non interchangeable. Réussir lait Elevage, 165, dossier spécial médicaments vétérinaire.
- Lifschitz, A., Virkel, G., Imperiale, F., Sutra, JF, Galtier, P., Lanusse, C., et Alvinerie, M. (1999).** Moxidectine chez les bovins : corrélation entre la disposition du plasma et des tissus cibles. *Journal de pharmacologie et thérapeutique vétérinaires* , 22 (4), 266-273.
- Lifschitz, A., Virkel, G., Pis, A., Imperiale, F., Sanchez, S., Alvarez, L., ... etLanusse, C. (1999).** Cinétique de disposition de l'ivermectine après administration sous-cutanée et intramusculaire d'une formulation à base d'huile chez le bétail. *Parasitologie vétérinaire* , 86 (3), 203-215.
- Ludwig, S. (2011).** *Comportement d'un" Perturbateur Endocrinien" et d'un" non Perturbateur Endocrinien" vis à vis de la toxicité testiculaire chez le rat* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- Moreira, N., Torres, MA, Navas-Suárez, PE, Gonçalves Jr, V., Raspantini, PCF, Raspantini, LER, ... et Spinosa, HDS (2019).** L'ivermectine n'interfère pas avec les paramètres séminaux et hormonaux chez les lapins mâles. *Thériogénologie* , 124 , 32-38.
- Milton, P., Hamley, JI, Walker, M. et Basáñez, MG (2020).** Moxidectine : un traitement oral de l'onchocercose humaine. *Expert Review of Anti-InfectiveTherapy* , 18 (11), 1067-1081.
- Moretain J.P. (2005).** Les résidus d'antibiotiques dans les aliments. Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants, Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), Fougères, France, 18 pp.
- OIE (organisation mondiale de la santé animale) sur les médicaments vétérinaires le 25-27 mars 2008.** A Dakar (Afrique).
- Pellestor, F. (2006).** Histologie des appareils génitaux. *Université de Montpellier*.

Références bibliographiques

- **Plumb, DC. (1991).** Veterinary Drug Handbook—Pocket Edition. *Pharma Vet Publishing, USA.*
- PONG, SS AND WANG, CC (1982): AvennectinB, modulation of gamma-aminobutyric acid receptors in rat brain membranes. J. Neurochem, 38, 375-379.*
- Robin, G., Boitrelle, F., Leroy, X., Peers, MC., Marcelli, F., Rigot, JM., et Mitchell, V. (2010, June).** Bilan d'une azoospermie et évaluation histologique de la spermatogenèse. In *Annales de pathologie* (Vol. 30, No. 3, pp. 182-195). Elsevier Masson.
- Rushton, L. (2009).** *The endocrine system.* Infobase Publishing.
- Sanders P. (2005).** – L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. *Bull. Acad. vét. Fr.*, 158 (2), 137–142.
- Sanders P., Bousquet-Melou A., Chauvin C. et Toutain PL. (2011).** – Utilisation des antibiotiques en élevages et enjeux de santé publique. *INRA Prod. anim.*, 24 (2), 199–204.
- Schill, WB., Comhaire, F. H., & Hargreave, TB. (Eds.). (2006).** *Andrology for the Clinician.* Springer Science & Business Media.
- Sharma, R., et Garu, U. (2011).** Effets de la toxicité du plomb sur le développement des testicules chez les souris suisses. *Journal universel de la recherche et de la technologie environnementales* , 1 (4).
- Sharpe RM et Irvine DS (2004).** How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ* 328:447-451.
- Shoop, WL, Mrozik, H., et Fisher, MH (1995).** Structure et activité des avermectines et des milbémycines en santé animale. *Parasitologie vétérinaire* , 59 (2), 139-156.

Références bibliographiques

- Siffroi-Fernandez, S. (2001).** *Rôle des motifs N-glycanniques et des protéines chaperons sur la maturation et le transport intracellulaire du récepteur de la thyrotropine* (Doctoral dissertation, Aix-Marseille 2)
- Sutherland, DR., Pereira, OZ., Noble, MM., Ramsay, MV., Ward, JB., Fletton, RA., Tiley, EP., Porter, N. and Nobel, D.(1987)** Macrolide compounds, procedure for their preparation and pharmaceuticals and agrochemicals containing them. German patent application.
- TatsadjieuNgoume, L., Tanedjieu, K.S. et Mbofung, C.M.F. (2009).** Impact de l'utilisation des antibiotiques sur la sensibilité des bactéries pathogènes de poules dans la ville de Ngaoundéré. Cameroun J. experim. Biol., 5 (2), 52–61.
- Toutain., PL, (2007).**le médicament vétérinaire et le médicament humain : similitudes, différences et enjeux de santé publique. (En ligne). Accès Internet : http://physiologie.envt.fr/%20spip/IMG/ppt/final_med_veto_site_2007-2.ppt; page consultée le 21 mai 2018.
- Walker, WH (2010).** Actions non classiques de la testostérone et de la spermatogenèse. *Transactions philosophiques de la Royal Society B : Sciences biologiques* , 365 (1546), 1557-1569.
- Wassenaar TM. (2005).**The use of antimicrobial agents in veterinary medicine and implications for human health. *Crit. Rev. Microbiol.*, 31, 155–169.

Annexe

Tableau VIII : Conditions d'acclimatation des lapins

Animale	lapin synthétique
Effectif	08
Poids	3 à 4 Kg
Nourriture	Alimentation granulé
Boisson	Eau de robinet
Température	25±2
Humidité	35±10
Clearance	16 Heurs
Élevage	Station de l'université de Blida 1

Tableau IX : la composition de l'alimentation

Aliment d'engraissement lapin pellet	Ingrédients
	Mais
	Tourteaux de soja
	Issues calcium
	Coques de soja
	phosphate
	C.M.V 1% lapin

Tableau X : les verreries

Période	Matérielle
1. Période d'acclimatation	2. Cage individuelle 3. Des mangeoires 4. Des tétines 5. La balance 6. Des cages en plastique
7. Période d'injection de produit	8. La moxidectine 9. La balance 10. Des gants 11. L'eau physiologique 12. Des seringues
13. Période de prélèvement sanguine	14. Tube héparine 15. Centrifugeuse 16. Glacière 17. Micropipette 18. Coton 19. Alcool 20. Gants
	22. Seringue

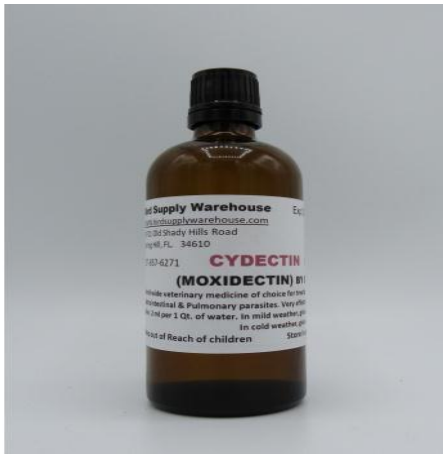
Annexe

<p>21. le prélèvement sanguin suivi par le sacrifice et le prélèvement des organes</p>	<p>23. Matérielle de sacrifice 24. Alcool 25. Formol 26. Des flacons 27. La balance</p>
<p>28. Etude histologique</p>	<p>29. Formol 30. Casette en plastique 31. Paraffine 32. Bistouri 33. Ethanol 34. Toluène et Xylène 35. Moule en métal 36. Bistouri 37. Etuve 38. Bain thermostat 39. Lame et lamelle 40. Microscope optique 41. Colorante hématoxyline-éosine 42. Appareil à circulation automatique Leica 43. Appareil d'inclusion : bac à Paraffine à froid ; plaque réfrigérée</p>

Tableau XI : Photo originale des appareils :



44. La balance



-Moxidectine



45. Matériel de prélèvement



46. Centrifugeuse (3000/15min)



47. Sélectera



48. Elecsyse 2010



49. Beckman Coulter AU480



50. Des cassette en plastique



51. Appareil à circulation automatique
Leica



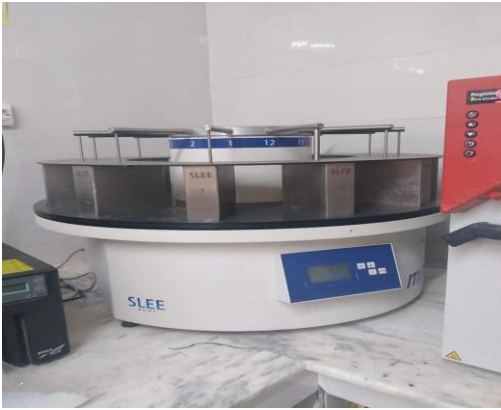
52. Moule en métal



53. Appareil d'inclusion : bac à Paraffine à froid ; plaque réfrigérée à gauche



54. Le microtome



55. Colorante hématoéine-éosine



56. Etuve



57. Microscope optique