

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université SAAD DAHLEB - 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 de SNV

Filière Sciences Biologiques

Option : Biochimie

*Thème*

**Etude biochimique du bilan hépatique chez le lapin traité  
par la cyperméthrine et histomorphométrie du foie**

**Soutenu Le : 15 Juillet 2021**

Présenté par:

**M<sup>lle</sup> Selmani Ichrak & M<sup>lle</sup> Daham Rania**

Devant le jury:

<b>M<sup>me</sup> Chabane D.</b>	<b>MAA</b>	<b>Université Blida 1</b>	<b>Présidente</b>
<b>M<sup>me</sup> Tobal S.</b>	<b>MAA</b>	<b>Université Blida 1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>M<sup>me</sup> Khaldoun H.</b>	<b>MCA</b>	<b>Université Blida 1</b>	<b>Promotrice</b>
<b>M<sup>lle</sup> Settari A.</b>	<b>Doctorante</b>	<b>Université Blida 1</b>	<b>Co-promotrice</b>

**Année Universitaire : 2020/2021**

## Remerciements

*En tout premier lieu, nous remercions le **Dieu** le tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté, la santé et la patience d'accomplir notre travail.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à notre promotrice **M<sup>me</sup> KHALDOUN** qui nous a honorés en acceptant d'encadrer ce travail. Nous la remercions énormément pour sa précieuse aide, sa disponibilité, ses encouragements, sa confiance, sa compétence et sa gentillesse tout le long de la réalisation de ce modeste travail, que dieu la protège.*

*Nous tenons à remercier notre co-promotrice **M<sup>lle</sup> SETTAR** pour son aide, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité tous le temps.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à **M<sup>me</sup> TARZAALI** pour son aide, son exigence pour nous transmettre son savoir avec une bonne volonté et ses conseils avisés ont largement contribué à la réussite de ce travail. Qu'Allah la protège.*

*Nous tenons également à remercier tous les membres de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent à **M<sup>me</sup> CHABANE** qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire, veuillez agréer madame l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nous tenons à exprimer également nos gratitude et nos remerciements les plus profondes à **M<sup>me</sup> TOBAL** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous tenons à remercier l'ensemble des enseignants du département de biologie, pour leurs conseils, leurs efforts et leurs aides tous le long de notre cursus.*

*Enfin, nos remerciements s'adressent à tous qui ont contribué de près ou de loin afin de réaliser ce modeste travail.*



## *Dédicaces*

*À l'Éternel, mon Dieu, le Tout-Puissant, pour m'avoir guidé dans le bon chemin et m'avoir accordé la force, la santé et la tranquillité d'esprit sans lesquelles je n'aurais pu achever ce travail.*

*La source de vie, d'amour et de sécurité ; à la lumière qui m'a guidé tout au long de ma vie et de mes études, à celle qui a toujours eu mon succès et mon bonheur comme objectif majeur, à toi ma très chère maman.*

*À mon père, l'épaule forte, l'œil vigilant et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect, je t'offre ce modeste travail en guise de reconnaissance pour tes sacrifices et l'affection dont tu m'as toujours entouré*

*À mon cher frère, à qui je souhaite beaucoup de succès et une vie de joie et de bonne santé.*

*À ma grand-mère maternelle, merci pour votre amour et vos prières, que Dieu vous protège.*

*À la mémoire de ma grande mère paternelle, paix à ton âme.*

*À l'ensemble de la famille maternelle et paternelle*

*À ma chérie **Rahil**, merci pour l'encouragement et les bons moments partagés entre nous.*

*Pour le quel je souhaite une vie pleine de joie, de bonheur et de réussite.*

*À mon très cher binôme **Rania** pour sa compréhension, son aide, et à qui sans elle ce travail n'aurait sans doute pas achevé.*

*À tous mes amies.*

*À Tous les étudiants de ma promotion Master 2 Biochimie 2020/2021.*

*À tous ceux qui m'aiment et que j'aime, à tous ceux qui ont confiance en moi et qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.*

*ICHRAK*

## *Dédicaces*

*Merci Allah de m'avoir donné le pouvoir de la foi, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.*

*A l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail qui est le fruit de mes années d'étude à ce qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et ton mon respect : **mon chère père.***

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : **mon adorable mère.***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Mes parents, ma source de joie et de bonheurs. Que Dieu vous garde pour toujours à côté de moi.*

*A mes chères sœurs **Amina, Asma, Zineb, Farah** et sans oublier mon frère **Mohammed Souhaib**, qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protèges et leur offre la chance et le bonheur.*

*A mes jolis princes : **Rabeh, Amine, Abd El Rachid, Abd El Jalile** et mes belles princesses **Amira, Quatr El Nada** et **Soujoud**, qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*A mon adorable amie qui été avant tout une sœur, ma chérie **Rahil**, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mercie beaucoup Rahil que Dieu te donne une longue et joyeuse vie.*

*A mes amies **Djahida**, pour lequel je souhaite une vie pleine de joie et de réussite.*

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

*Un grand dédicace à mon binôme **Ichrak**, pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*A tous les membres de la promotion Master 2 Biochimie, que dieu vous protèges.*

*A tous qui m'aime et j'aime*

*A tous ceux que je porte dans mon cœur*

*Rania*

## Liste des figures

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Foie dans le corps humain	<b>3</b>
<b>2</b>	Anatomie générale du foie	<b>4</b>
<b>3</b>	Segmentation du foie d'après Couinaud	<b>5</b>
<b>4</b>	Disposition des hépatocytes au niveau du foie	<b>6</b>
<b>5</b>	Représentation des principales cellules retrouvées au niveau de sinusoiïde hépatique	<b>7</b>
<b>6</b>	Organisation structurelle et fonctionnelle du foie	<b>8</b>
<b>7</b>	Lobule hépatique	<b>9</b>
<b>8</b>	Représentation de la structure du lobule et de l'acinus hépatique	<b>10</b>
<b>9</b>	Schéma de la circulation dans le foie	<b>11</b>
<b>10</b>	Phases du métabolisme des xénobiotiques	<b>14</b>
<b>11</b>	Composition cellulaire du foie	<b>14</b>
<b>12</b>	Structure chimique et exemples de pyréthriñoïdes de type I (A) et II (B)	<b>21</b>
<b>13</b>	Différents phénotypes des lapins utilisés dans cette étude	<b>26</b>
<b>14</b>	Pesée des lapins	<b>27</b>
<b>15</b>	Gavage de l'eau (A) et de la cyperméthrine (B)	<b>28</b>
<b>16</b>	Prélèvement sanguin	<b>29</b>
<b>17</b>	Récupération du plasma	<b>29</b>

<b>18</b>	Dissection des lapins (A) et récupération du foie	<b>31</b>
<b>19</b>	Pesée du foie	<b>32</b>
<b>20</b>	Evolution du poids corporel (g) des lapins mâles par jours pendant la période d'adaptation et d'expérimentation	<b>36</b>
<b>21</b>	Variation du poids du foie (g) entre le lot témoin et traité par la CYP.	<b>37</b>
<b>22</b>	Variation de la concentration de la glycémie chez les lapins témoins et traités par la CYP	<b>38</b>
<b>23</b>	Variation de l'ASAT chez les lapins témoins et traités par la CYP	<b>39</b>
<b>24</b>	Variation de l'ALAT chez les lapins témoins et traités par la CYP	<b>40</b>
<b>25</b>	Variation de la $\gamma$ -GT chez les lapins témoins et traités par la CYP	<b>41</b>
<b>26</b>	Variation de taux de la bilirubine total et direct chez les lapins témoins et traités par la CYP	<b>42</b>
<b>27</b>	Variation de la taille de noyaux entre le lot témoin et traité par la CYP	<b>48</b>
<b>28</b>	Variation de la taille de cytoplasme entre le lot témoin et traité par la CYP	<b>49</b>
<b>29</b>	Variation de rapport nucléo-cytoplasmique chez le lot témoin et le lot traité par la CYP.	<b>49</b>
<b>30</b>	Variation de l'épaisseur de la VCL entre le lot témoin et traité par la CYP	<b>50</b>
<b>31</b>	Variation de diamètre de la VCL entre le lot témoin et traité par la CYP	<b>50</b>
<b>32</b>	Variation de l'espace entre la VCL et la triade entre le lot témoin et traité par la CYP	<b>51</b>

### Liste Des Planches

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoins au faible et au fort grossissement; (A) : Gr x4 ; (B): Gr x 10 ; (C) (D) : Gr x 40	<b>44</b>
<b>2</b>	Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par CYP au faible et au fort grossissement; (A) : Gr x 4 ; (B) (C) : Gr x 10 ; (D) : Gr x 40	<b>46</b>

## Liste des tableaux

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Classification de quelques pesticides selon leur fonction	<b>17</b>
<b>II</b>	Classification Selon la composition chimique des pesticides	<b>18</b>
<b>III</b>	Principaux effets chroniques lors d'intoxication par les pesticides	<b>19</b>
<b>IV</b>	Propriétés physiques et chimiques de cyperméthrine	<b>22</b>
<b>V</b>	Variation du poids des lapins	<b>36</b>
<b>VI</b>	Variation du poids du foie	<b>37</b>
<b>VII</b>	Variation de différents paramètres morphométriques	<b>48</b>

## Liste des abréviations

**ALAT** : Alanine amino transférase.

**ASAT** : Aspartate amino transférase.

**BIL D** : Bilirubine directe.

**BIL T** : Bilirubine total.

**CD** : Cellule dendritique.

**CYP** : Cyperméthrine

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**IFN**: Interférent.

**IL** : Interleukine.

**ITELV** : Institut technique d'élevage des animaux

**$\gamma$ -GT**: Gamma-glutamyle transpeptidase.

**KC**: Cellule de Kupffer (Kupffer cell).

**Log  $K_{ow}$**  : Coefficient de partage octanol/eau.

**NK**: Cellule tueuse naturelle (Natural killer).

**NKT** : Cellule T tueuse naturelle (Natural killer T cell).

**SNC** : Système nerveux centrale.

**SNP** : Système nerveux périphérique.

**TCR** : Récepteur de l'antigène des cellules T (T cell receptor).

**TGF** : Facteur de croissance transformant (transforming growth factor).

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor).

**Treg** : Lymphocyte T régulatrice (T regulator).

## Résumé

La présente étude a pour but d'évaluer l'effet hépatotoxique d'un pyréthrianoïde de synthèse de type II Cyperméthrine (CYP) chez le lapin male de souche synthétique « *Oryctolagus cuniculus* ». Pour cela, 10 lapins males ont été répartis en deux lots : témoin ayant reçu 1ml/lapin/jour de l'eau distillée et le traité qui a reçu 1 ml/lapin/2 jours de la CYP. Les effets ont été observés sur l'évolution pondérale, la variation des paramètres biochimiques de la fonction hépatique, la variation du poids absolu du foie, l'histologie et la histo-morphométrie du foie.

Nos résultats montrent une augmentation du poids corporel chez le lot CYP en comparaison au lot témoin. La cyperméthrine a aussi provoqué une hyperglycémie et une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ASAT et  $\gamma$ -GT et une diminution du taux d'ALAT et de bilirubine totale et direct. Le poids du foie a été diminué chez le lot traité par rapport au lot témoin. L'examen histologique et morphométrique du foie révèle une désorganisation structurale du parenchyme hépatique avec une congestion vasculaire, une dilatation des veines centro-lobulaires et une dilatation des sinusoides chez le lot traité par CYP comparativement au témoin. En conclusion, la cyperméthrine induit des effets hépatotoxiques et altère certains paramètres biochimiques du foie.

**Les mots clés :** Cyperméthrine, Foie, Lapins, Bilan hépatique, Histologie, Morphométrie.

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير السام لبيريثرويد صناعي من النوع الثاني، السبيرمثرين، على كبد ذكور الأرناب من سلالة *Oryctolagus cuniculus*. لهذا تم تقسيم 10 من الأرناب إلى مجموعتين: المجموعة الشاهدة التي تلقت 1 مل \ أرناب \ يوم من الماء المقطر و المجموعة المعالجة التي تلقت 1 مل \ أرناب \ يومين من CYP. لوحظت هذه التأثيرات على زيادة الوزن، تغير القياسات البيوكيميائية لوظيفة الكبد، تغير وزن الكبد، أنسجة و مورفولوجيا الكبد.

أظهرت نتائجنا زيادة في وزن الأرناب المعالجة مقارنة مع الأرناب الشاهدة. تسبب السبيرمثرين أيضاً ارتفاعاً في نسبة السكر في الدم مع زيادة نشاط الإنزيمات الكبدية ASAT و  $\gamma$ -GT، لوحظ أيضاً انخفاض في مستويات ALAT و Bil T/D مع انخفاض وزن الكبد في المجموعة المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهدة. أظهرت نتائج الدراسة النسيجية على الكبد اضطراب في الهيكلة النسيجية: احتقان في الأوعية الدموية، تمدد الأوردة المركزية وتمدد الجيوب الأنفية في الأرناب المعالجة ب CYP مقارنة مع المجموعة الشاهدة.

في الختام، نستنتج أن للسبيرمثرين تأثيرات سامة على الكبد ويغير بعض مؤشرات البيوكيميائية.

**الكلمات المفتاحية:** سبيرمثرين، الكبد، الأرناب، اختبارات وظائف الكبد، علم الأنسجة، المورفولوجيا.

## Abstract

The present study aimed to evaluate the hepatotoxic effect of a synthetic pyrethroid of type II Cypermethrin (CYP) in male rabbits of synthetic strain "*Oryctolagus cuniculus*". For this, 10 male rabbits were divided into two groups: control which received 1ml/rabbit/day of distilled water and the treated which received 1ml/rabbit/2 days of CYP. The effects were observed on weight evolution, variation of biochemical parameters of liver function, variation of liver weight, histology and morphometry of liver.

Our results showed an increase in body weight in the CYP group compared to the control. Cypermethrin also induced hyperglycemia and an increase in the activity of the liver enzymes ASAT and  $\gamma$ -GT and a decrease in ALAT and total and direct bilirubin. Liver weight was decreased in the CYP treated group compared with the control group. Histological examination of the liver revealed structural disorganization of the liver parenchyma with vascular congestion, dilation of the centrilobular veins, and dilation of the sinusoids in the CYP-treated rabbits compared with the control.

In conclusion, Cypermethrin induces hepatotoxic effects and alters some biochemical parameters of the liver.

**Keywords:** Cypermethrin, Liver, Rabbits, Liver biochemical parameters, Histology, Morphometry.

## Sommaire :

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>3</b>
1. FOIE .....	3
1.1. Généralités .....	3
1.2. Anatomie .....	3
1.3. Segmentation hépatique .....	4
1.4. Aspect histologique du foie.....	5
1.4.1. Cellules constituant le foie.....	5
1.4.2. Différentes unités anatomiques et fonctionnelles du foie .....	8
1.5. Système vasculaire hépatique.....	10
1.6. Différentes fonctions hépatiques .....	11
1.6.1. Fonction nutritionnelle .....	11
1.6.2. Fonction sanguine .....	12
1.6.3. Fonction martiale.....	12
1.6.4. Sécrétion .....	12
1.6.5. Fonction de détoxification .....	12
1.6.6. Rôle dans le système immunitaire.....	14
1.7. Bio-marqueurs hépatiques.....	15
1.7.1. Transaminases ou amino-transférases .....	15
1.7.2. Gamma-glutamyl transpeptidases ( $\gamma$ -GT).....	16
1.7.3. Bilirubine .....	16
2. PESTICIDES, INSECTICIDES, PYRETHRINOÏDES DE SYNTHÈSE, CYPERMETHRINE .....	16
2.1. Pesticides.....	16
2.1.1. Généralités .....	16
2.1.2. Classification des pesticides .....	17
2.1.3. Voies de pénétration des pesticides.....	18
2.1.4. Toxicité des pesticides.....	18
2.2. Insecticides .....	20
2.2.1. Définition .....	20
2.2.2. Classification des insecticides par leur origine .....	20
2.2.3. Classification des insecticides par leurs modes d'action.....	20
2.3. Pyréthri-noïdes de synthèse.....	21
2.3.1. Définition .....	21
2.3.2. Classification des pyréthri-noïdes de synthèse.....	21
2.3.3. Mode d'action des pyréthri-noïdes de synthèse .....	22
2.4. Cyperméthrine .....	22
2.4.1. Généralités .....	22
2.4.2. Propriétés physiques et chimiques de cyperméthrine.....	22
2.4.3. Mécanisme d'action de la cyperméthrine.....	22
2.4.4. Toxicité de cyperméthrine sur l'Homme et l'environnement.....	23
<b>CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>25</b>
1. MATERIEL .....	25

1.1. Matériel biologique.....	25
1.2. Matériels non biologiques.....	26
2. METHODES.....	27
2.1. Protocole expérimentale.....	27
2.1.1. Répartition des lots.....	27
2.1.2. Marquage des animaux.....	27
2.1.3. Pesée des lapins.....	27
2.1.4. Période d'acclimatation.....	28
2.1.5. Période d'expérimentation.....	28
2.2. Prélèvement sanguin.....	28
2.3. Dosage biochimique.....	30
2.3.1. Dosage du glucose.....	30
2.3.2. Dosage de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT).....	30
2.3.3. Dosage d'alanine aminotransférase (ALAT).....	30
2.3.4. Dosage de $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT).....	31
2.3.5. Dosage de Bilirubine.....	31
2.4. Sacrifice et prélèvement des organes.....	31
2.5. Etude histologique.....	32
2.5.1. Fixation.....	32
2.5.2. Déshydratation.....	32
2.5.3. Eclaircissement.....	32
2.5.4. Inclusion.....	33
2.5.5. Traitement des lames.....	33
2.5.6. Etalement sur lames.....	33
2.5.7. Déparaffinage.....	33
2.5.8. Réhydratation.....	33
2.5.9. Coloration.....	33
2.6. Etude microscopique.....	34
2.7. Étude morphométrique.....	34
2.8. Etude statistique.....	34
<b>CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>36</b>
1. RESULTATS.....	36
1.1. Effet du traitement sur l'évolution pondérale :.....	36
1.2. Effet du traitement sur le poids du foie.....	37
1.3. Effet du traitement sur les paramètres biochimiques.....	38
1.3.1. Glycémie.....	38
1.3.2. Activité Enzymatique de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT).....	39
1.3.3. Activité enzymatique de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT).....	40
1.3.4. Activité enzymatique de la $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT).....	41
1.3.5. Activité enzymatique de la bilirubine totale (BIL T) et direct (BIL D).....	42
1.4. Effet du traitement sur l'histologie du foie.....	43
1.4.1. Résultats du lot témoin.....	43
1.4.2. Résultats du lot traité.....	43
1.5. Effet du traitement sur la morphométrie du foie.....	48

1.5.1. Taille de noyaux .....	48
1.5.2. Taille du Cytoplasme : .....	49
1.5.3. Rapport nucléo- cytoplasmique .....	49
1.5.4. Épaisseur de la membrane de la veine centro-lobulaire : .....	50
1.5.5. Diamètre de la veine centro-lobulaire .....	50
1.5.6. Distance entre la veine centro-lobulaire et les triades .....	51
2. DISCUSSION.....	52
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>55</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXES</b>	

# INTRODUCTION



## Introduction

L'agriculture est le secteur le plus important et constitue la principale clé du développement économique dans de nombreux pays développés (**Rakhimol et al., 2020**), elle est considérée comme le plus grand consommateur (environ 85 % de la production mondiale) de pesticides pour lutter contre divers ravageurs (**Kim et al., 2016**).

Ces produits phytosanitaires sont également utilisés dans le cadre d'activités de santé publique pour lutter contre les maladies à transmission vectorielle, dans les aménagements paysagers, les parcs et les jardins (**Kim et al., 2016**). Cependant son utilisation massive entraîne également plusieurs effets néfastes, telles que la détérioration de la santé des agriculteurs, la dégradation de l'environnement, la résistance des parasites et la présence de résidus dans les produits agricoles (**Sun et al., 2021**).

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont les insecticides les plus populaires en raison de leur faible toxicité pour les mammifères, de leur haute toxicité pour les insectes et de leur biodégradabilité et représentent environ 30% du marché mondial des pesticides (**Ravula et Yenugu, 2021 ; Zhou et al., 2020**).

La cyperméthéine est un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes de synthèse de type II qui a remplacé les carbamates et les organophosphorés qui sont considérés comme plus toxiques. Elle a été largement utilisée ces dernières années à diverses fins, notamment pour lutter contre les parasites agricoles et forestiers, pour l'hygiène domestique et pour l'élevage de bétail et de volaille (**Zhou et al., 2020 ; Cunha et al., 2019**).

Le foie est un organe vital dans le maintien de l'homéostasie métabolique. Il est considéré comme le premier organe d'exposition avant l'entrée dans la circulation systémique, après l'absorption orale, et il est responsable du métabolisme, de la distribution et de l'excrétion des xénobiotiques exogènes. Par conséquent, les hépatocytes sont exposés à des concentrations importantes de produits chimiques, et l'hépatotoxicité est devenue une inquiétude croissante (**Armstrong et Guo, 2019**).

Notre travail a pour but d'évaluer les altérations et les dommages hépatiques causés par un pyréthrinoïde de synthèse « Cyperméthrine » chez les lapins males issus de croisement de deux souches, des lapins femelles de race locale avec des lapins males de souche INRA TOULOUS 26-66.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'évaluation des paramètres de la fonction hépatique tels que : l'évolution du poids de l'animal et le poids du foie, les paramètres biochimiques de la fonction hépatique ainsi que l'histo-morphométrie du foie.

Ce document est divisé en trois chapitres essentiels : le premier chapitre présente une recherche bibliographique qui commence par l'anatomie, l'histologie et la fonction biologique du foie, et se termine par des généralités sur les pesticides de la famille des pyréthrinoïdes « Cyperméthrine ». Un deuxième chapitre qui comporte une description du matériel utilisé et les méthodes suivies durant l'expérience. Enfin, un dernier chapitre qui traite les résultats obtenus suivis de leurs discussions, et à la fin une conclusion et des perspectives sont données.

*DONNEES*

*BIBLIOGRAPHIQUES*

## 1. Foie

### 1.1. Généralités

Le foie est un organe grossièrement triangulaire qui s'étend sur toute la cavité abdominale, situé sous le diaphragme et masquant l'estomac, de couleur violacée et à la texture modérément élastique, enveloppés d'une capsule de tissu conjonctif (Solomon *et al.*, 2014 ; Esneault, 2009).

Chez l'homme adulte le foie est l'organe le plus volumineux, il est constitué d'environ 260 milliard de cellules et représentant environ 2 à 3 % du poids corporel moyen et qui mesure en moyenne 30 Cm en transverse et 15 Cm d'avant en arrière, et qui pèse en moyenne 1,5 Kg (Giraudet *et al.*, 1979 ; Sherif *et al.*, 2010 ; Esneault, 2009). Il effectue le plus grand nombre des transformations chimiques (De Bari *et al.*, 2010).

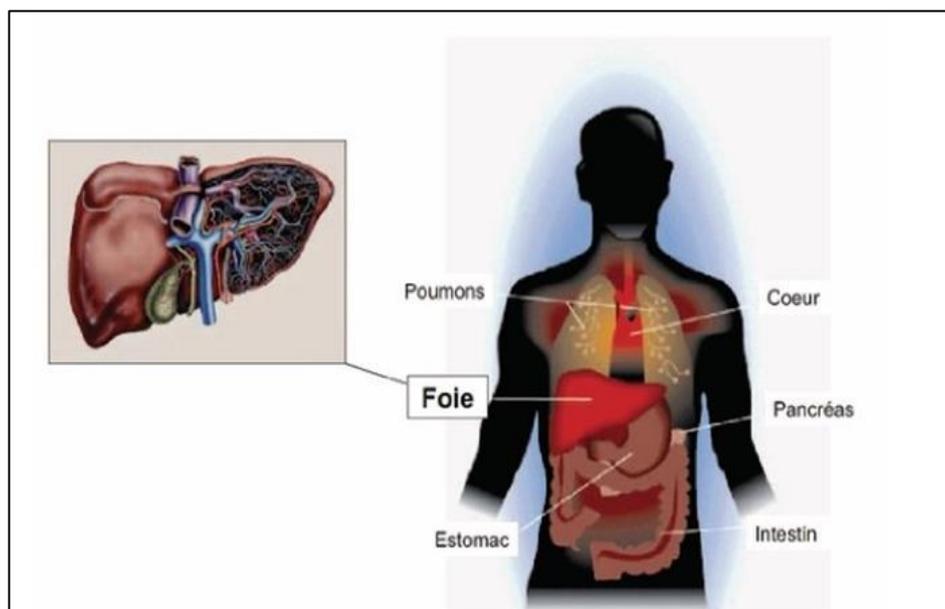
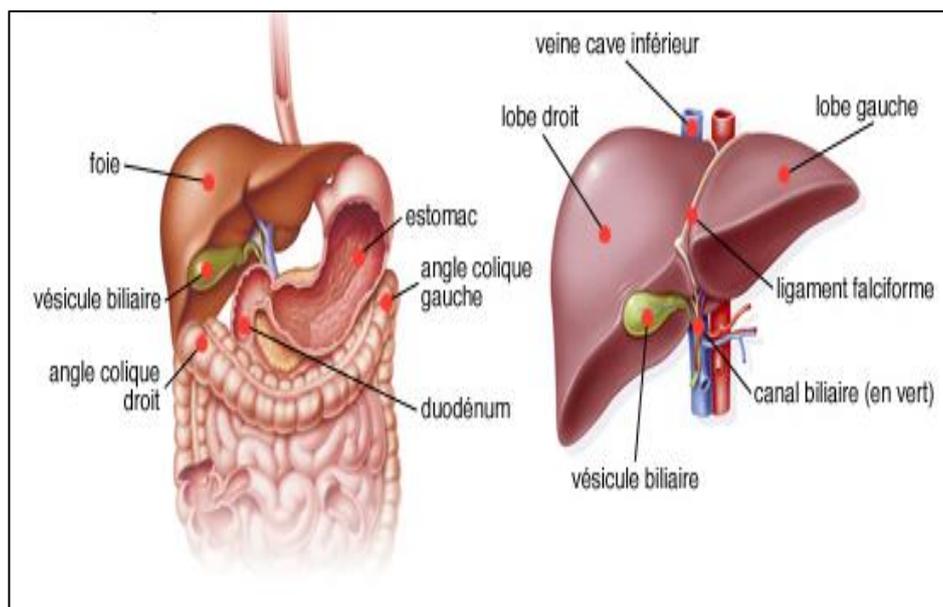


Figure 1 : Foie dans le corps humain (Esneault, 2009)

### 1.2. Anatomie

Le foie est divisé en deux lobes (lobe droit et gauche). Chaque lobe se divise en deux secteurs (antérieur et postérieur), chaque secteur se divise en deux segments, sauf le secteur postérieur gauche qui ne contient qu'un segment. Un segment supplémentaire entoure la veine cave (Castaing et Veilhan, 2006).



**Figure 2** : Anatomie générale du foie (**Brooker, 2001**).

### 1.3. Segmentation hépatique

L'anatomiste Couinaud a séparé le foie en 8 unités fonctionnelles, indépendantes les unes des autres. Chacune de ces unités fonctionnelles contient en son centre une artère, une veine porte et une ou des voies biliaires et, à sa périphérie, a un drainage veineux par une veine hépatique ou une branche de veine hépatique. Ces segments, numérotés de I à VIII (**Lafortune et al., 2007**)

- le segment I correspondant au lobe de Spiegel.
- le segment II correspondant au secteur postérieur gauche.
- les segments III et IV constituant le secteur antérieur gauche, et siégeant l'un à gauche (segment III) et l'autre à droite (segment IV) de la fissure ombilicale et du ligament rond.
- le segment V correspondant à la partie inférieure et le segment VIII à la partie supérieure du secteur antérieur droit.
- le segment VI correspondant à la partie inférieure.
- le segment VII à la partie supérieure du secteur postérieur droit (**Castaing et Veilhan, 2006**)

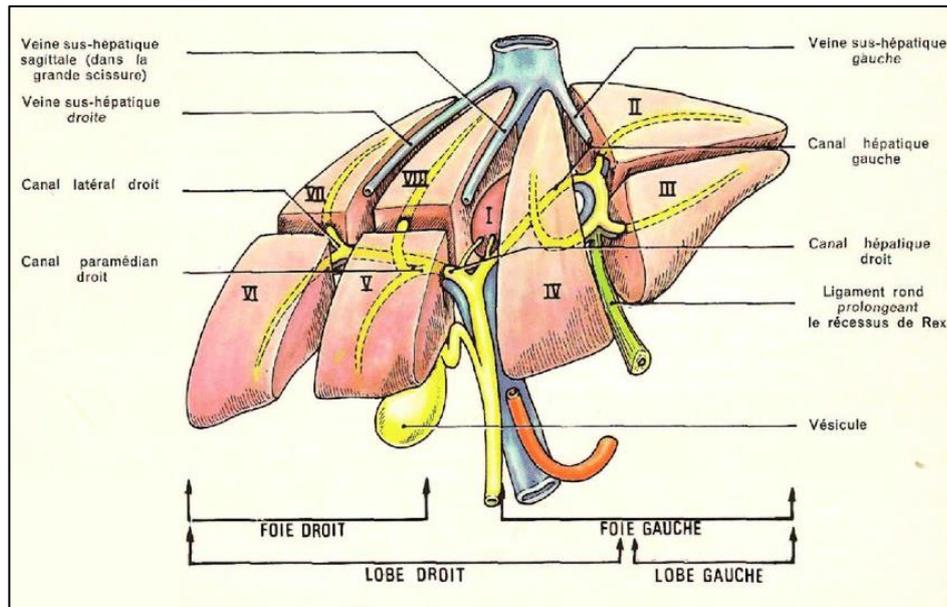


Figure 3 : Segmentation du foie d'après Couinaud (Lafortune et al., 2007)

## 1.4. Aspect histologique du foie

### 1.4.1. Cellules constituant le foie

Le foie est composé de plusieurs types cellulaires, largement subdivisées en :

- ✓ cellules parenchymateuses : appelées LPC (pour Liver Parenchymal Cells) comprenant les hépatocytes et les cholangiocytes, ces cellules occupent la majeure partie du volume du foie (environ 78 % à 80 % du tissu hépatique total) (Febvre-James, 2019 ; Bogdanos et al., 2013).
- ✓ cellules non parenchymateuses : occupent 5 % à 6 % du tissu hépatique total (Bogdanos et al., 2013).
- ✓ Les 14 à 17% restants du tissu hépatique total correspondent aux composants cellulaires de l'espace extracellulaire (Bogdanos et al., 2013).

#### 1.4.1.1. Cellules parenchymateuses

##### ❖ Hépatocytes

Ce sont des cellules volumineuses polyédriques dont la taille (20 à 30  $\mu$ ) varie en fonction de l'activité métabolique. Elles ont un grand noyau (8 à 10  $\mu$ ) entouré d'un cytoplasme riche en organelles et inclusion. La membrane cytoplasmique a environ 75 à 100  $\text{Å}$  d'épaisseur (Giraudet et al., 1979).

Les hépatocytes sont des cellules hautement spécialisées. Elles remplissent la plupart des fonctions métaboliques hépatiques. Ce sont des cellules dites polarisées, c'est-à-dire que leurs

membranes plasmiques selon leurs positions, nommées basales ou apicales, présentent des fonctions différentes (Ploton, 2018).

Les hépatocytes sont disposés en cordons cellulaires entre lesquels sont localisées les sinusoides. Un espace de l'ordre de 10 à 15  $\mu\text{m}$  est situé entre la base des cellules endothéliales sinusoidales et les hépatocytes. Il est appelé espace péri sinusoidale ou espace de Disse. La partie basale des hépatocytes est au contact de ce dernier. C'est à ce niveau que les échanges entre le foie et le sang ont lieu (Ploton, 2018).

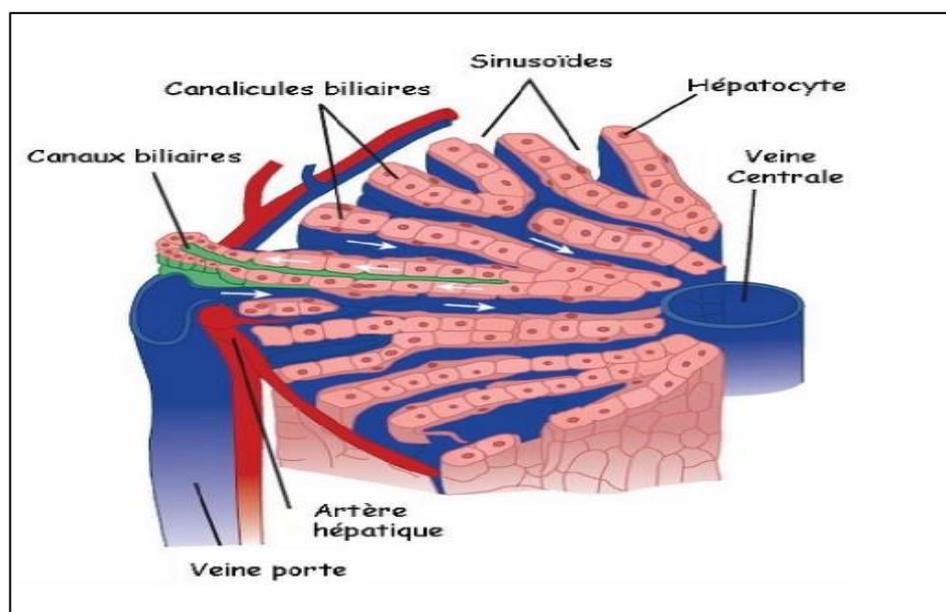


Figure 4 : Disposition des hépatocytes au niveau du foie (Ploton, 2018)

#### ❖ Cholangiocytes

Les cholangiocytes constituent la deuxième population épithéliale la plus abondante du foie et ont une fonction épithéliale plus traditionnelle en tant que cellules tapissant la lumière des canaux biliaires. Ils assurent la distribution de la bile vers l'intestin (Trefts et al., 2017 ; Febvre-James, 2019).

#### 1.4.1.2. Cellules non parenchymateuses

Les cellules non parenchymateuses retrouvées au niveau du sinusoides hépatique, sont constituées d'un ensemble diversifié de cellules, dont 45 % de cellules endothéliales sinusoidales, 33 % de cellules de Kupffer et 22 % de cellules stellaires hépatiques (HSC) et de sous-populations lymphocytaires (Febvre-James, 2019 ; Bogdanos et al., 2013).

#### ❖ Cellules endothéliales sinusoidales

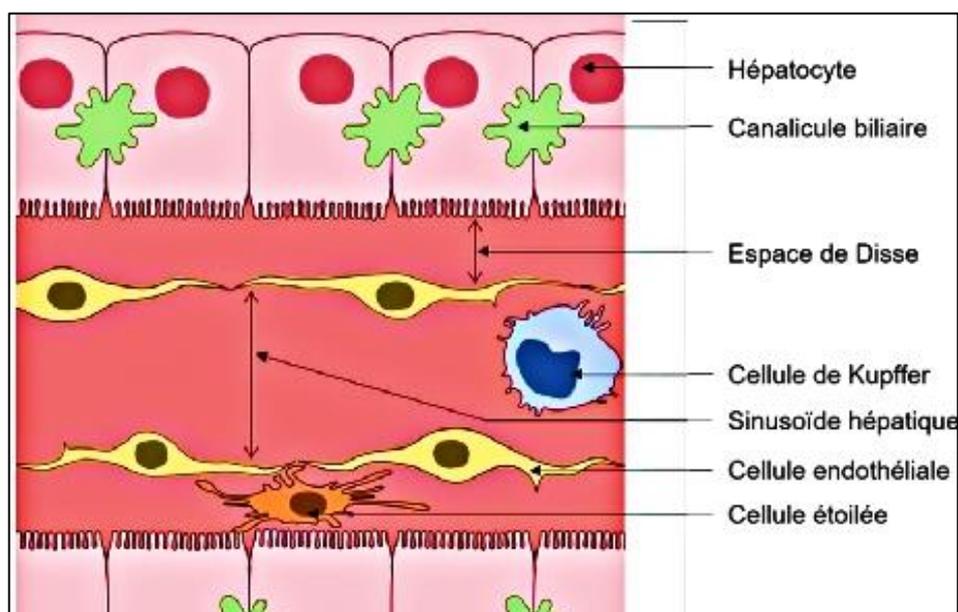
Les cellules endothéliales sinusoidales forment les sinusoides (**Figure 4**). C'est à ce niveau que le sang artériel et portal se mélange, fournissant l'oxygène et les nutriments aux différentes cellules constituant le foie (**Ploton, 2018**).

#### ❖ Cellules de Kupffer

Les cellules de Kupffer se trouvent dans les sinusoides (**Figure 5**), ce sont des macrophages dérivés de monocytes originaires de la moelle osseuse et qui résident dans l'espace sinusoidal vasculaire, qui ont pour rôle de phagocyter les particules potentiellement néfastes issues de l'intestin avant qu'elles n'entrent dans la circulation générale (**Ploton, 2018 ; Lapierre et al., 2007**).

#### ❖ Cellules stellaires

Les cellules stellaires se situent au niveau de l'espace de Disse. Elles emmagasinent les vitamines liposolubles A et D et sont capables de se différencier en cellules myofibroblastiques ce qui leur confère une grande capacité fibrogénique. Elles sont également responsables du dépôt et de l'organisation du collagène, Elles ont donc un rôle dans le remodelage de la matrice extracellulaire hépatique notamment lorsque le foie est endommagé (**Figure 5**) (**Trefts et al., 2017 ; Ploton, 2018**).



**Figure 5** : Représentation des principales cellules retrouvées au niveau de sinusioïde hépatique (**Febvre-James, 2019**).

### 1.4.1.3. Composants cellulaires de l'espace extracellulaire

#### ❖ Canalicules biliaires

Les canalicules biliaires sont de petits canaux formés entre deux ou plusieurs hépatocytes adjacents (Burban, 2017).

#### ❖ Sinusoïdes hépatiques

Les sinusoïdes hépatiques sont des capillaires étroits délimités par des cellules endothéliales fenêtrées reliant l'artère hépatique et la veine porte à la veine centro-lobulaire (Lapierre, 2007).

#### ❖ Espace de Disse

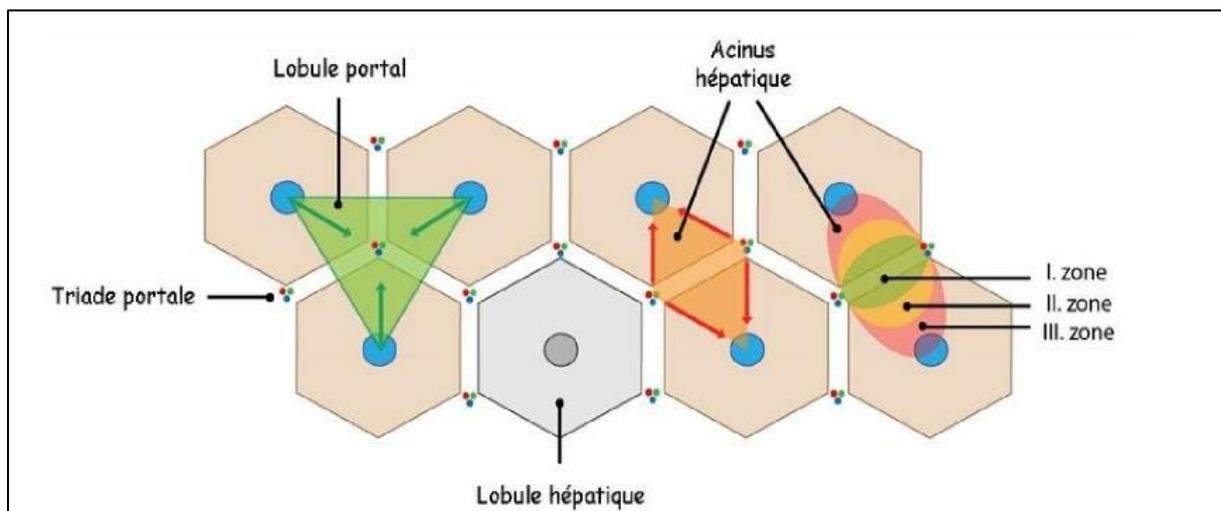
L'espace de Disse correspond à la zone étroite située entre les microvillosités de la membrane sinusoïdale des hépatocytes et la barrière endothéliale. Cet espace constitue la zone d'échange entre le sang circulant et les hépatocytes, échanges favorisés par la surface des microvillosités hépatocytaires et par l'absence d'une véritable membrane basale autour de la cellule endothéliale (Goubier, 2006).

#### ❖ Cellules de Ito

Les cellules de Ito sont présentes dans l'espace de Disse et sont responsables du stockage de la vitamine A et de la synthèse de collagène et de la fabrication de la matrice extracellulaire autour des cellules endothéliales (Lapierre et al., 2007 ; De Bari et al., 2010).

### 1.4.2. Différentes unités anatomiques et fonctionnelles du foie

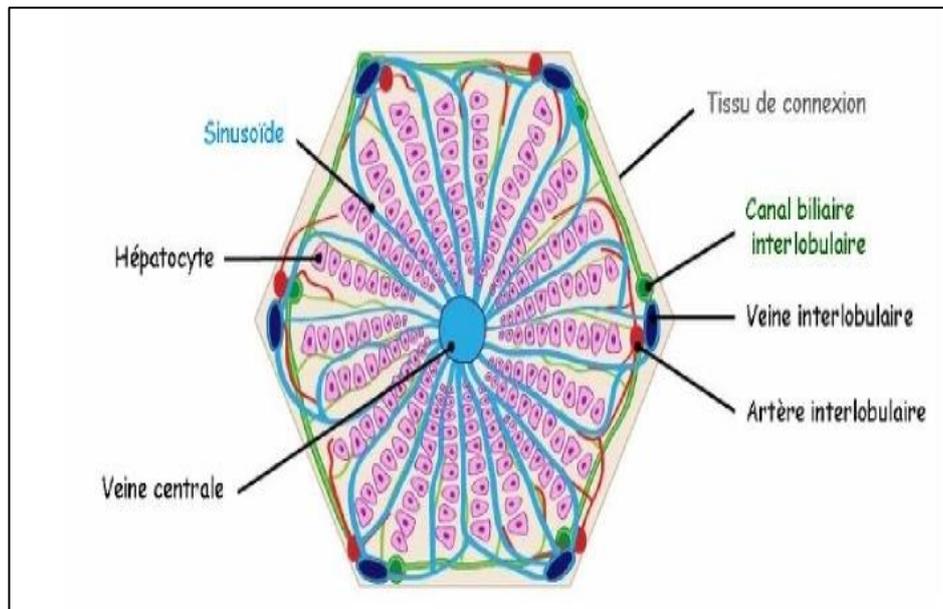
Il existe plusieurs descriptions de l'organisation structurale et fonctionnelle du foie. Trois unités sont classiquement utilisées : le lobule hépatique, le lobule portal et l'acinus hépatique (Ploton, 2018).



**Figure 6** : Organisation structurale et fonctionnelle du foie (Ploton, 2018)

### 1.4.2.1. Lobule hépatique

Cette unité décrit l'organisation structurelle des cellules hépatiques. Il se présente comme une structure hexagonale centrée sur une veine Centro-lobulaire. Chaque lobule est bordé par une couche mince de tissu de connexion contenant du collagène. A chaque angle de l'hexagone, se trouve une triade portale constituée de vaisseaux de la veine porte, de l'artère hépatique et d'un canal biliaire (**Ploton, 2018**).



**Figure 7:** Lobule hépatique (**Ploton, 2018**)

### 1.4.2.2. Lobule portal

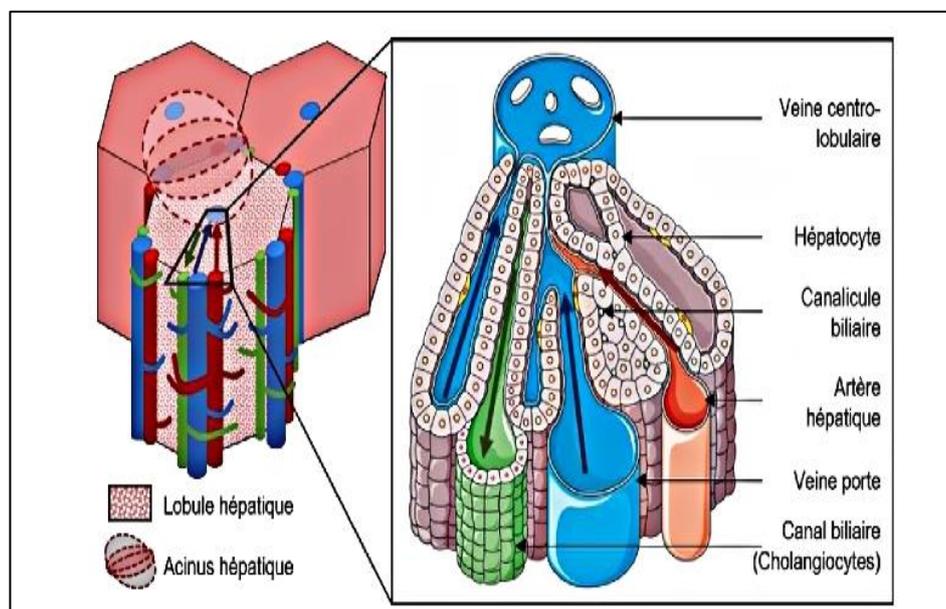
Ce lobule forme un triangle, centré sur une triade portale et dont chaque extrémité correspond à une veine centrale. Ce lobule représente une unité fonctionnelle hépatique associée au processus de sécrétion de la bile et à son drainage jusqu'à la voie biliaire périphérique (**Ploton, 2018**).

### 1.4.2.3. L'acinus hépatique

L'acinus hépatique correspond à une représentation plus précise de la fonction hépatique, même si elle est plus difficile à définir histologiquement. L'acinus est une unité de parenchyme hépatique, dont la forme évoque un grain de raisin, centrée par un espace porte. Il est situé entre au moins deux veinules hépatiques terminales et le sang coule de l'espace porte vers les veinules à travers les sinusoides (**Young et al., 2006**).

Par cette organisation particulière en lobules, on observe une zonation métabolique des acini hépatiques, due aux différences d'activités métaboliques exercées par les hépatocytes en fonction de leur position : la zone centrale de l'acinus (**Figure 8**, zone rouge la plus sombre),

correspondant à la zone périportale du lobule, est spécialisée dans le métabolisme oxydatif et la néoglucogénèse alors que la zone périphérique centro-lobulaire (**Figure 8**, zone rouge la plus claire) assure préférentiellement la glycolyse et le métabolisme des xénobiotiques (**Febvre-James, 2019**).



**Figure 8** : Représentation de la structure du lobule et de l'acinus hépatique (**Febvre-James, 2019**).

### 1.5. Système vasculaire hépatique

Le foie est un organe à la vascularisation très riche (60% de son poids est lié au sang qu'il contient). Il est irrigué par l'artère hépatique et situé entre deux systèmes veineux : le système porte et le système cave (**Esneault, 2009 ; Sherif et al., 2010**). Le sang artériel et le sang portal se mélangent finalement dans les sinusoides hépatiques avant de se drainer dans la circulation systémique via le système veineux hépatique (**Sherif et al., 2010**).

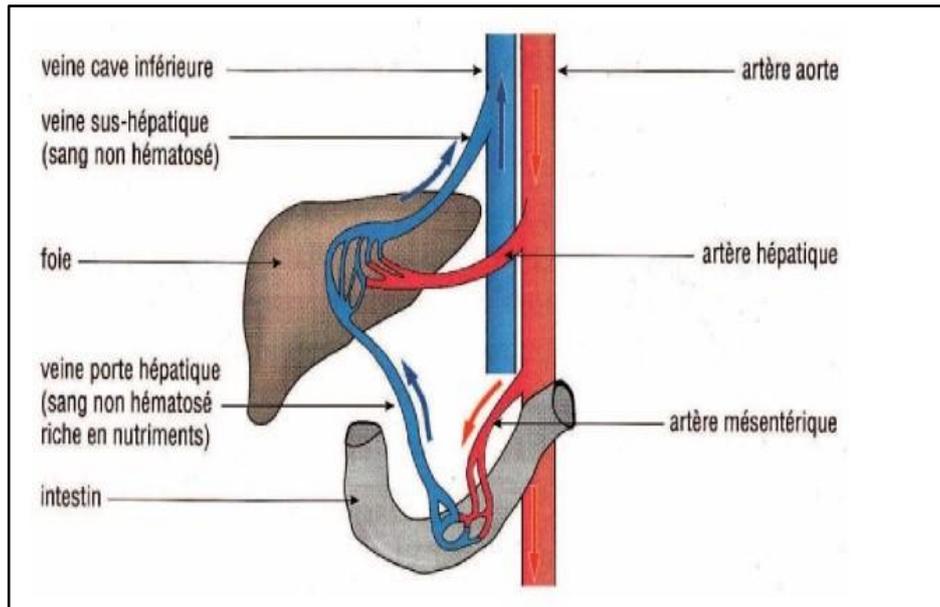


Figure 9 : Schéma de la circulation dans le foie (Esneault, 2009).

## 1.6. Différentes fonctions hépatiques

Le foie a de nombreuses fonctions que l'on peut artificiellement séparer en quatre grandes fonctions (De Bari et al., 2010) :

### 1.6.1. Fonction nutritionnelle

Rôle dans le métabolisme des glucides (De Bari et al., 2010) :

- ✓ Décomposition de l'insuline et d'autres hormones.
- ✓ La néoglucogenèse (formation du glucose à partir d'acides aminés).
- ✓ La glycogénolyse (formation du glucose à partir du glycogène).
- ✓ La glycogénogenèse (formation du glycogène à partir de glucose).

Le foie est aussi le plus important régulateur de glycémie. En effet il est le seul organe à passer de producteur à stockeur de glucose. Il est dit hypoglycémiant (stockage de glucose sous forme de glycogène) ainsi qu'hyperglycémiant (libère de glucose dans le sang après avoir fait une glycogénolyse) (De Bari et al., 2010).

Rôle dans le métabolisme lipidique :

- ✓ Synthèse et dégradation du cholestérol (le foie est le seul organe permettant l'élimination du cholestérol) (De Bari et al., 2010).

- ✓ Oxydation des triglycérides pour produire de l'énergie (**Young et al., 2006**).
- ✓ Synthèse de lipoprotéine plasmatique (**Young et al., 2006**).

### 1.6.2. Fonction sanguine

- ✓ Métabolisme des protéines : le foie est responsable de la production des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs III, V, VII, IX, XI) (**De Bari et al., 2010**)
- ✓ Production de différentes protéines « cargos » plasmatiques telles que l'albumine, la transferrine, les lipoprotéines mais aussi des protéines reliées au système immunitaire telles que le complément (**Ploton, 2018**).
- ✓ Destruction des hématies et leucocytes vieilliss, ainsi que de certaines bactéries présentes dans le sang (**De Bari et al., 2010**)
- ✓ Transformation de la bilirubine libre (toxique) en bilirubine conjuguée (non toxique) (**De Bari et al., 2010**).

### 1.6.3. Fonction martiale

- ✓ Le foie est le site de stockage de multiples substances, dont les vitamines B 12, le fer, le cuivre et le glucose. Celles-ci sont stockées lors de la destruction des hématies (**De Bari et al., 2010**).

### 1.6.4. Sécrétion

- ✓ Synthèse et sécrétion de la bile : cette dernière contient de nombreux produits résultant des processus précédents (**Young et al., 2006**).

### 1.6.5. Fonction de détoxification

Chaque jour, l'organisme humain peut être exposé, intentionnellement ou non, à des centaines de substances chimiques exogènes dans la nourriture, l'eau, dans l'air, ou dans des formulations purifiées destinées à susciter une réponse thérapeutique spécifique.

Cependant, un nombre de ces composés ont tendance à être très lipophiles et donc à rester dans l'organisme pendant de longues périodes. Cela aurait conséquences dramatiques pour la pharmacothérapie et la toxicité des xénobiotiques. Heureusement, il existe une multitude de systèmes enzymatiques, dont beaucoup sont présents en grande quantité dans le foie, qui sont particulièrement bien équipés pour convertir les substances lipophiles en dérivés plus hydrosolubles qui peuvent ensuite être efficacement excrétés (**Grant, 1991**).

La position clé du foie et sa vascularisation unique lui permettent d'assurer la dégradation des toxines et des déchets (**Bogdanos et al., 2013**).

La détoxification hépatique est divisé en quatre grandes phases et a lieu au niveau des hépatocytes (**Ploton, 2018**).

✓ **La phase 0** : Est une phase de transport permettant l'influx de composés de la circulation vers les hépatocytes via des transporteurs membranaires exprimés au pôle basolatéral des hépatocytes (**Febvre-James, 2019**).

✓ **la phase I** : C'est une réaction de fonctionnalisation qui comprennent l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse par un certain nombre de classes d'enzymes ( oxydases, réductases, hydrolases et déshydrogénases) tendent à introduire ou à exposer des groupes fonctionnels (souvent des groupes hydroxyle) sur la molécule de xénobiotique, ce qui peut soit améliorer directement son hydrophilie en vue d'une excrétion ultérieure, soit lui permettre de subir une action supplémentaire de la part des enzymes de la phase II. Donc la réaction de la phase I permet l'hydroxylation du produit à éliminer (**Grant, 1991 ; Ploton, 2018**).

✓ **la phase II** : C'est une réaction de conjugaison, les réactions de phase II permettent de conjuguer les métabolites de la phase I aux molécules endogènes (**acide glucuronique, sulfate, glutathion ...**) afin d'augmenter leur solubilité et de faciliter leur élimination. Parmi les enzymes catalysant ces réactions se trouvent les (**UDP**) glucuronosyltransférases (**UGT**), les glutathion-transférases (**GST**), les sulfotransférases (**SULT**), les N-acétyltransférases et les époxydol hydrolases (**Burban, 2017**).

✓ **La phase III**: Les métabolites ainsi rendu plus solubles sont excrétés hors de l'hépatocyte lors de la phase III, à l'aide de transporteurs transmembranaires, d'efflux étant, pour certains, localisés au pôle canaliculaire des hépatocytes et permettant une élimination biliaire (Phase IIIa), et pour d'autres, retrouvés au pôle apical et impliqués dans le rejet dans la circulation pour une élimination rénale (Phase IIIb) (**Ploton, 2018 ; Febvre-James, 2019**).

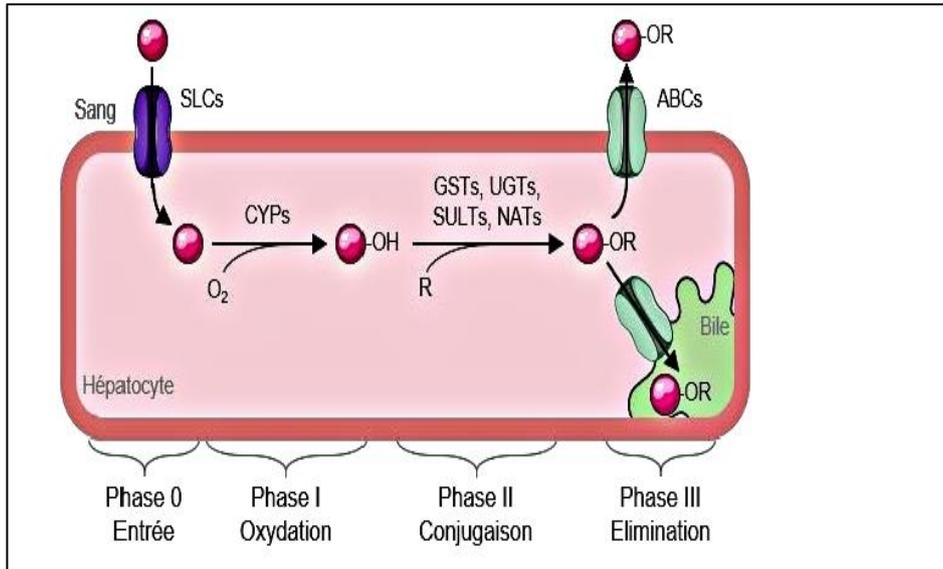


Figure 10 : Phases du métabolisme des xénobiotiques (Febvre-James, 2019).

### 1.6.6. Rôle dans le système immunitaire

Le foie humain reçoit environ 1,5 L de sang chaque minute. Cet apport sanguin transporte une charge antigénique massive de produits alimentaires et commensaux inoffensifs auxquels le système immunitaire hépatique doit rester tolérant. En même temps, le système immunitaire hépatique doit être capable de répondre à une variété de virus, de bactéries et de parasites transmis par le sang (Doherty, 2016). Pour cela, le foie contient de nombreuses cellules du système immunitaire inné, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et les cellules NK (Natural killer) (Ploton, 2018).

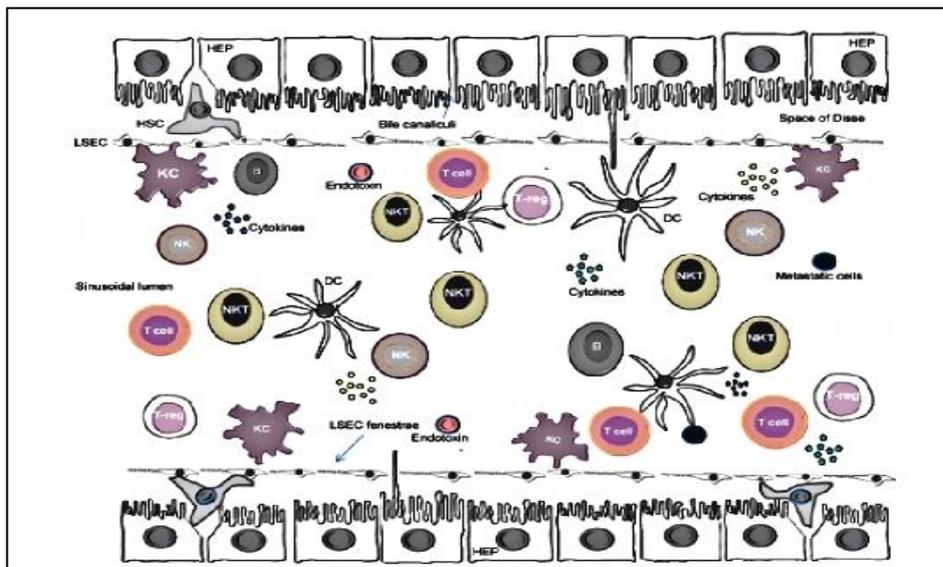


Figure 11 : Composition cellulaire du foie (Bogdanos, 2013)

- **Cellules de Kupffer** : Lors d'une infection, elles orchestrent les premières phases de la réponse immune par l'intermédiaire de la sécrétion d'IL-12 et d'IL-18 qui déclenchent l'expansion et la différenciation des NK, cellules cytotoxiques sécrétant l'IFN- $\gamma$ . La sécrétion constitutive d'IL-10 et de TGF- $\beta$  par les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales sinusoidales créent un microenvironnement rendant les CD tolérogéniques (**Lapierre et al., 2007**).
- **Cellules dendritiques (CD)** : Les CD sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles qui jouent un rôle unique dans la réponse immunitaire en raison de leur capacité à stimuler des lymphocytes T naïfs. Les CD hépatiques apparaissent en grand nombre dans la triade portale, entourant la veine centrale. Elles sont plus susceptibles de libérer de l'IL-10, de l'IL-27, et présentent des antigènes aux cellules T, ce qui entraîne leur différenciation en cellules Treg (**Goubier ,2016 ; Doherty, 2016**).
- **Lymphocytes intra-hépatiques** : Les lymphocytes du foie sont localisés principalement autour des espaces portes et peuvent également être retrouvés dans le parenchyme (**Doherty, 2016**).
- **Cellules NK** : libèrent rapidement des cytokines, telles que l'IFN-g, TNF-a et IL10, qui polarisent et régulent les réponses immunitaires adaptatives. Ils régulent également les activités des DC, KC, cellules T, cellules B et des cellules endothéliales (**Doherty, 2016**).
- **Cellules NKT** : se caractérisent par la production rapide et massive de cytokines dans les deux heures suivant la liaison de leur TcR à la molécule CD1d. Ces cytokines sont aussi bien de type Th1 (IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ ) que de type Th2 (IL-4 et IL-13) (**Goubier ,2016**).

### 1.7. Bio-marqueurs hépatiques

#### 1.7.1. Transaminases ou amino-transférases

Alanine amino-transférase (ALAT ou TGP) et l'aspartate amino-transférase (ASAT ou TGO), sont des enzymes libérées dans la circulation en cas de lésions cellulaires, donnant une bonne indication du fonctionnement du foie. Elles sont abondantes dans le foie et les muscles.

- L'ALAT se trouve majoritairement dans le foie. Une augmentation de sa concentration sérique signe une atteinte hépatocellulaire. Ce test est donc beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique que l'ASAT.
- L'ASAT se trouve non seulement dans le foie mais également dans le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes (**Berthélémy, 2015**).

Bien que les deux transaminases soient fortement ubiquitaires ; leurs activités augmentent dans les cytolyses hépatique, cardiaque, musculaire et rénale (**Baudin, 2017**).

### 1.7.2. Gamma-glutamyl transpeptidases ( $\gamma$ -GT)

Les  $\gamma$ -GT sont produites par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. Ce sont des marqueurs de la cholestase hépatique mais elles sont peu spécifiques et peuvent être augmentées, non seulement en cas de diabète, de consommation d'alcool et de cholestase, mais aussi lors d'une maladie pancréatique, d'un infarctus, d'une insuffisance rénale, d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de la prise de certains médicaments (**Berthélémy, 2015**).

### 1.7.3. Bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune. Synthétisée par le système réticulo-endothélial des cellules hépatiques (**Berthélémy, 2015**).

Elle existe sous deux formes principales :

- ✓ une conjuguée à l'acide glucuronique (glucurono-conjugaison hépatique formant des mono- et di-glucuronides) ou bilirubine conjuguée.
- ✓ une forme non-conjuguée, qui dans le plasma se partage entre une fraction (majoritaire) liée à l'albumine et une fraction libre (**Baudin, 2017**).

La bilirubine Transportée dans le sérum, conjuguée dans le foie et excrétée dans la bile et le tractus intestinal, elle est aussi transformée en pigments biliaires qui sont, dans un second temps, réabsorbés ou éliminés dans les selles. La bilirubine conjuguée est normalement absente du sérum (**Berthélémy, 2015**).

Bilirubine totale = Bilirubine directe (conjuguée) + Bilirubine indirecte (libre ou pré-hépatique) (**Baudin, 2017**).

## 2. Pesticides, Insecticides, Pyréthrinoïdes de synthèse, Cyperméthrine

### 2.1. Pesticides

#### 2.1.1. Généralités

Les pesticides sont toute substance ou mélange des substances chimiques destinées à prévenir, détruire, contrôler ou repousser les ravageurs et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages aux denrées alimentaires, aux produits agricoles, au bois et aux produits ligneux. Sont également inclus les régulateurs de croissance des plantes, les

défoliants, les dessiccants et les substances appliquées avant ou après la récolte pour empêcher la détérioration des produits pendant leur stockage ou leur transport (**Zacharia, 2011**).

Ils se présentent sous différentes formes (poudre, Poudres mouillables, émulsions, solutions, granulés, aérosols et les appâts) (**Yu, 2014**).

### **2.1.2. Classification des pesticides**

Les pesticides sont classés sur la base de divers critères tels que la composition chimique, l'organisme nuisible qu'ils tuent et la fonction du pesticide, le mode de pénétration, le mode d'action. (**Akashe et al., 2018**).

**Tableau I :** Classification de quelques pesticides selon leur fonction (**Akashe et al., 2018**)

<b>Type de pesticide</b>	<b>Organism nuisible / fonction</b>	<b>Exemple</b>
<b>Insecticide</b>	Tuer ou perturber le développement des insectes	<b>Cyperméthrine</b>
<b>Herbicide</b>	Tuer les plantes ou inhiber leur croissance	Alachlore
<b>Fongicide</b>	prévenir, guérir ou éradiquer les champignons.	Thiabendazole
<b>Rodenticide</b>	Tuer les rats	Phosphure de zinc
<b>Bactericide</b>	Tuer ou inhiber les bactéries dans les plantes et le sol	Streptomycine
<b>Virucide</b>	Détruire ou inhiber les virus	Ribavirine

**Tableau II : Classification Selon la composition chimique des pesticides (Hassan et El Nemr, 2020 ; Baldi et al., 2013).**

Classes de pesticides	Exemples de substance active	Organs cibles
<b>Organochlorés</b>	DDT, Chlordecone (insecticides)	- Système nerveux central
<b>Organophosphorés</b>	Malathion, Parathion (insecticides)	- Système nerveux central
<b>Carbamates</b>	Carbaryl, Aldicarbe (insecticides)	- Poumons - Système nerveux central - Système cardiovasculaire
<b>Pyréthrinoides</b>	Perméthrine, <b>Cyperméthrine</b> (insecticides)	- Système nerveux central
<b>Dithiocarbamates</b>	Thirame, Manèbe (fongicides)	- Système respiratoire - Système nerveux central
<b>Triazines</b>	Atrazine, Simazine (herbicides)	- Système endocrinien - Système reproductive
<b>Urées Substituées</b>	Diuron, Ethidimuron (Herbicides)	- Système respiratoire - Sang

### 2.1.3. Voies de pénétration des pesticides

L'Homme est exposé aux pesticides dans les aliments et l'eau qu'il consomme et dans l'air qu'il respire. Les trois principales voies d'entrée des pesticides dans l'organisme sont la voie cutanée (exposition par la peau ou les yeux), la voie respiratoire (inhalation dans les poumons) et la voie orale (ingestion par la bouche) (Shokrzadeh et Saravi, 2011).

### 2.1.4. Toxicité des pesticides

Les produits phytosanitaires ont amélioré le niveau de la santé humaine en contrôlant les maladies à transmission vectorielle, mais leur utilisation à long terme et sans discernement a entraîné de graves effets sur la santé (Mahmood et al., 2016).

L'exposition aux pesticides peut se présenter sous deux formes essentielles:

### 2.1.4.1. Toxicité aigüe

L'intoxication aiguë représente toute maladie ou effet sur la santé résultant d'une exposition réelle ou présumée à un pesticide dans les 48 heures, elle peut être d'origine accidentelle ou volontaire (**Idrissi et al., 2010**). Les symptômes de cette toxicité comprennent les maux de tête, les picotements des yeux et de la peau, l'irritation du nez et de la gorge, les démangeaisons cutanées, l'apparition d'éruptions et de cloques sur la peau, les vertiges, la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements, la cécité et très rarement la mort (**Mahmood et al., 2016**).

### 2.1.4.2. Toxicité chronique

Les effets chroniques des pesticides sont souvent mortels et peuvent ne pas apparaître avant des années. Il s'agit d'effets à long terme qui causent des dommages à plusieurs organes du corps (**Mahmood et al., 2016**). L'exposition aux ces produits pendant des périodes prolongées entraîne les conséquences suivantes :

**Tableau III : Principaux effets chroniques lors d'intoxication par les pesticides (Mahmood et al., 2016 ; Repetto et Baliga, 1996).**

Effets chroniques	Symptômes
<b>effets neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de coordination et de mémoire</li> <li>- Réduction de la capacité visuelle</li> <li>- Réduction de la signalisation motrice</li> </ul>
<b>effets sur l'immunité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies auto-immunes</li> <li>- Réduction du nombre des cellules immunitaires</li> <li>- Immunosuppression</li> <li>- L'asthme et des allergies.</li> </ul>
<b>Le cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La leucémie</li> <li>- Cancer du cerveau</li> <li>- Lymphome</li> <li>- Cancer du sein</li> <li>- Cancer de la prostate</li> <li>- Cancer des ovaires et des testicules</li> </ul>
<b>Troubles de la reproduction</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification des niveaux d'hormones reproductives mâles et femelles.</li> <li>- La mortinatalité</li> <li>- Des malformations congénitales</li> <li>- Des avortements spontanés</li> <li>- L'infertilité</li> </ul>

### 2.2. Insecticides

#### 2.2.1. Définition

Les insecticides sont des substances de nature chimique ou biologique avec une toxicité hétérogène utilisés pour lutter contre les insectes nuisibles en bloquant leurs processus physiologiques ou biochimiques. Leurs principaux groupes sont les neurotoxines, les régulateurs de croissance et les inhibiteurs de la respiration cellulaire (**Lima et al., 2012 ; Marris, 2012**).

Ils peuvent être classés comme des inhibiteurs physiques, protoplasmiques, métaboliques, neurotoxiques et agonistes hormonaux (**Lima et al., 2012**).

#### 2.2.2. Classification des insecticides par leur origine

Les insecticides sont divisés en deux groupes, ceux d'origine naturelle comme les avermectines, la roténone, le spinosad et le pyrethrum et ceux d'origine synthétique tels que les organochlorés, les organophosphorés, les pyréthrinoides de synthèse, les carbamates et les néonicotinoides (**Marris, 2012**).

#### 2.2.3. Classification des insecticides par leurs modes d'action

##### 2.2.3.1. Action sur le système nerveux

Les insecticides sont dits neurotoxiques car ils bloquent la transmission des signaux au niveau des neurones et des synapses dans le SNC et le SNP en provoquant une période de latence, une hyperexcitation, un manque de coordination, des tremblements, des convulsions, la prostration et même la mort (**Batsch, 2011**).

##### 2.2.3.2. Action sur le système respiratoire

Certains insecticides sont des inhibiteurs du site I de la chaîne mitochondriale (coenzyme Q oxydo-réductase), de complexe cytochrome bc<sub>1</sub> et de la phosphorylation oxydative (une cible biochimique du système respiratoire cellulaire) (**Batsch, 2011**).

##### 2.2.3.3. Régulateurs de croissance des insectes

Les insecticides contrôlent les insectes selon différentes manières :

- ✓ En perturbant la physiologie de reproduction de l'insecte, son cycle de développement au niveau du développement embryonnaire et de sa métamorphose.
- ✓ En bloquant l'hydroxylation de l'ecdysone et interrompant le développement larvaire de l'insecte.
- ✓ En imitant l'action de l'ecdysone (hormone responsable de la mue de l'animal) et déclenchant prématurément la mue de l'insecte.

- ✓ En inhibant la production de chitine, qui est un élément constitutif majeur de l'exosquelette des insectes (Batsch, 2011).

## 2.3. Pyréthrinoïdes de synthèse

### 2.3.1. Définition

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont un groupe d'insecticides de synthèse qui sont des dérivés des pyréthrines naturelles provenant des fleurs de *Chrysanthemum cineraraefolium* avec une activité insecticide élevée et une insensibilité à l'air et à la lumière (Xue et al., 2021).

### 2.3.2. Classification des pyréthrinoïdes de synthèse

Les pyréthrinoïdes sont regroupés en deux catégories à savoir type I et type II, sur la base de leurs structures chimiques (figure 12). Les pyréthrinoïdes de type I contiennent un ester carboxylique et le type II ajoute un groupe cyano, la grande majorité des pyréthrinoïdes contiennent également un cyclopropane. En raison de ces groupes, les pyréthrinoïdes de type I contiennent 2 centres chiraux et ceux de type II en contiennent 3, présentant ainsi 2 et 4 diastéréoisomères (donc des paires d'énantiomères) (Aznar-Alemanly et al., 2017).

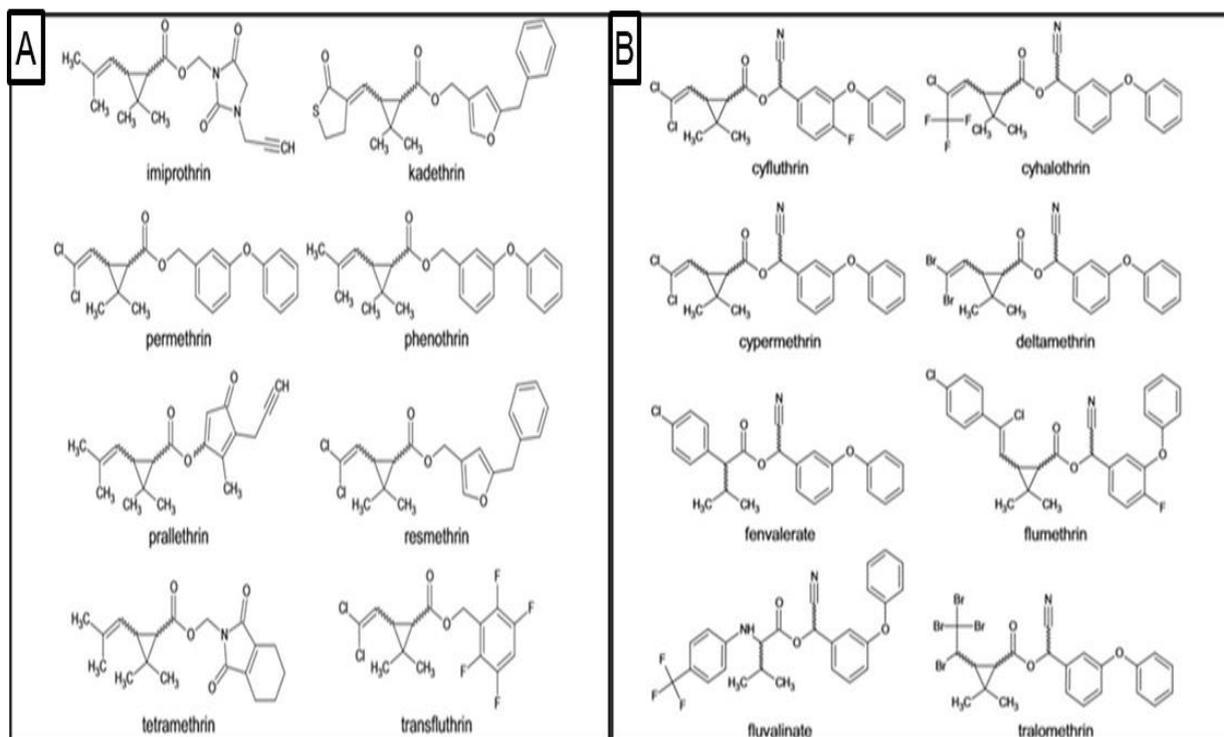


Figure 12 : Structure chimique et exemples de pyréthrinoïdes de type I (A) et II (B) (Aznar-Alemanly et Eljarrat, 2020)

### 2.3.3. Mode d'action des pyréthrinoïdes de synthèse

Les pyréthrinoïdes de synthèse sont des insecticides responsables de la neurotoxicité et la toxicité neurocomportementale chez les mammifères, qui résultent principalement de l'hyperexcitation du système nerveux. Leur principal site d'action est les canaux sodiques des cellules, mais ils affectent également les canaux chlorure et calcium (Gupta, 2019).

## 2.4. Cyperméthrine

### 2.4.1. Généralités

La cyperméthrine, un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes de synthèse de type II, est le nom commun de (RS) —Cyano-3-phénoxybenzyl (1RS)-cis-trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate. Elle constituée de huit isomères en raison de ses trois atomes de carbone chiraux situés en 1 C et 3 C dans la fraction acide carboxylique du cyclopropane et en  $\alpha$ C dans le composant alcoolique (Ullah et al., 2014 ; Yao et al., 2017).

### 2.4.2. Propriétés physiques et chimiques de cyperméthrine

Tableau IV : Propriétés physiques et chimiques de cyperméthrine (Kaneko, 2010)

Propriété	Valeur
Poids moléculaire	416.3g/mol
La formule moléculaire	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>
Forme	semi-solide visqueux de couleur jaune-brun
Densité relative à 20°C	1.24 g/cm <sup>3</sup>
Solubilité Dans l'eau à 20°C	4 µg/L
Log K <sub>ow</sub>	6.6

### 2.4.3. Mécanisme d'action de la cyperméthrine

La cyperméthrine est une neurotoxine qui provoque une toxicité dans de nombreuses parties du cerveau, en fonction des doses, du temps et des voies d'exposition (Alwan, 2015).

Cet insecticide agit de différentes manières en :

- ✓ Empêchant la fermeture de canal sodique ce qui permet aux ions sodium de traverser et de dépolariser la membrane neuronale, entraînant une hyperexcitabilité jusqu'au point où la génération des potentiels d'action n'est pas possible.
- ✓ Inhibant le canal calcique dépendant du voltage, ce qui entraîne une réduction du niveau de calcium cellulaire et une altération de la libération des neurotransmetteurs.
- ✓ Fermant le canal chlorure dépendant du voltage et inhibe l'absorption des ions chlorure dépendante du GABA.
- ✓ Altérant l'activité du canal potassique voltage-dépendant et le transport des ions potassium à travers les synaptosomes, ce qui régule l'excitabilité neuronale.
- ✓ Modifiant l'activité des récepteurs du glutamate et de l'acétylcholine et des adénosines triphosphatases.
- ✓ Antagonisant le neurotransmetteur inhibiteur GABA, entraînant une hyperexcitabilité et induisant un stress oxydatif conduisant à une neurotoxicité dopaminergique.

#### **2.4.4. Toxicité de cyperméthrine sur l'Homme et l'environnement**

##### **❖ Sur l'Homme**

La cyperméthrine comme les autres pyréthrinoïdes sont des bio accumulateurs et sont capable à nuire l'organisme humain suite à des expositions répétées. Les populations les plus sujettes à l'exposition à des doses élevées sont les fabricants, les travailleurs de l'hygiène et des pesticides et les petits propriétaires des champs. Cette exposition est exprimée par une altération au niveau des organes reproducteurs, des troubles sanguins, des dommages au système nerveux, la paralysie, ictère et fibrose hépatique, hypersensibilité, trouble respiratoire, problèmes rénaux, troubles génétiques, malformations congénitales, fausse couche, impuissance et infertilité ou stérilité. Les symptômes de contraction musculaire, de somnolence, de coma et de convulsions se manifestent avec une exposition à des doses élevées de la cyperméthrine (**Simon et al., 2018 ; Priyanka et al., 2020**).

##### **❖ Sur l'environnement**

En raison de sa pulvérisation excessive, les résidus de la cyperméthrine ont souvent pu être détectés dans les sols et les produits agricoles, les réservoirs d'eau, les ruisseaux et les rivières, ce qui a des effets néfastes sur les animaux (**Ullah et al., 2014 ; Yao et al., 2017**).

Cet insecticide présente des effets sublétaux chez les abeilles, notamment une altération de l'olfaction et de l'apprentissage, la désorientation et la désertion de la ruche (**Fent et al., 2019**). Il affecte la population aquatique comme les amphibiens et les poissons en causant un sous-

développement général, œdème des malformations branchiales, altérations du comportement, flexions axiales, malformations multiples des yeux, de la tête et des intestins (Yao *et al.*, 2017).

*MATERIEL*

*ET*

*METHODES*

### Présentation de l'étude

Notre expérimentation a été réalisée durant la période allant du mois d'Avril jusqu'au mois de Juin 2021. Cette étude a pour but l'étude de l'impact biochimique et histologique d'un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes de synthèse « cyperméthrine » sur la fonction hépatique après administration orale (gavage) chez les lapins de souche synthétique « *Oryctolagus cuniculus* ».

L'ensemble de ce travail a été effectué au sein du :

- Clavier de la station expérimentale de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Blida 1.
- Laboratoire d'analyse médicale où nous avons réalisé le dosage des paramètres biochimiques.
- Laboratoire d'anatomopathologie où nous avons réalisé l'étude histologique.

### 1. Matériel

#### 1.1. Matériel biologique

Le modèle animal choisis dans notre étude est le lapin de souche synthétique (*Oryctolagus cuniculus*). Le lapin est un modèle essentiel en recherche scientifique car il est phylogénétiquement plus proche de l'homme, sa manipulation est aisée, et sa taille permet d'obtenir facilement des échantillons tissulaires, sanguins et de produire des antisérums **(Dewree et Drion, 2006)**.

Les animaux utilisés sont des males résultant du croisement de lapins mâles de souche INRA TOULOUS 26-66 et avec des lapins femelles de race local, qui nous ont été fournis par l'institut technique d'élevage de ITELV de Baba Ali Alger. Les lapins sont âgés de 2 à 3 mois et ayant un poids moyen de 2 Kg à 3 Kg.

### Taxonomie du lapin

Règne : animal

Embranchement : vertébré

Classe : mammifères

Ordre : lagomorphes

Famille : Leporidae

Sous-famille : Leporinae

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cuniculus* (Garreau et al., 2015)

Les lapins utilisés au cours de cette expérimentation présentent une diversité du phénotype de couleur



**Figure 13 :** Différents phénotypes des lapins utilisés dans cette étude (photo originale)

### 1.2. Matériels non biologiques

Au cours de cette expérimentation, le produit testé est un insecticide de synthèse de la famille des pyréthrinoïdes « Cyperméthrine » .

Le matériel non biologique utilisé lors du présent travail à savoir: verrerie, réactifs chimiques, solutions et appareillages (**annexe 1**).

## 2. Méthodes

### 2.1. Protocole expérimentale

Notre étude porte sur les variations du poids corporel, le poids absolu du foie, quelques paramètres biochimiques de la fonction hépatique (glycémie, ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, Bilirubine total et direct) et une étude histo-morphométrique du foie chez le lapin mâle après administration journalière d'une même dose de cyperméthrine (1 ml/ lapin) pendant 21 jours.

#### 2.1.1. Répartition des lots

L'expérimentation a été accomplie sur 10 lapins répartis en 2 lots homogènes de 5 lapins chacun, la sélection des lots est basée sur le poids en tenant compte une marge de variation de plus ou moins 20 jusqu'au 40 g.

**1<sup>er</sup> Lot (Control) :** Témoin.

**2<sup>ème</sup> Lot :** lapins traités par Cyperméthrine.

#### 2.1.2. Marquage des animaux

Les lapins ont été identifiés par un marqueur spécifique, une numérotation individuelle sur l'oreille de chaque lapin. Chacun est mis dans une cage métallique avec une étiquette portant la mention témoin ou traité et le numéro de l'animal.

#### 2.1.3. Pesée des lapins

Les lapins sont quotidiennement pesés durant toute la période d'adaptation (14jours) et d'expérimentation (21 jours) pour suivre l'évolution du poids des lapins.



**Figure 14 :** Pesée des lapins (photo originale)

#### 2.1.4. Période d'acclimatation

Avant l'expérimentation, les lapins sont soumis à une période d'acclimatation pendant 14 jours pour qu'ils s'adaptent aux conditions d'animalerie, les manipulateurs et la nourriture pour éviter le stress qui peut influencer nos résultats ou la mort des lapins.

#### 2.1.5. Période d'expérimentation

##### 2.1.5.1. Traitement des animaux

Dans le but d'étudier l'effet toxique de cyperméthrine, nous avons réalisé pendant 21 jours, un traitement par gavage chaque jour comme suite :

- ❖ **Le 1<sup>er</sup> lot témoin** : recevait 1ml/lapin/jour d'eau distillée par gavage.
- ❖ **Le 2<sup>ème</sup> lot (traité)** : recevait durant 21 jours par gavage une dose de 1ml/lapin de CYP et une autre dose le lendemain de l'eau distillée (1 ml/lapin)

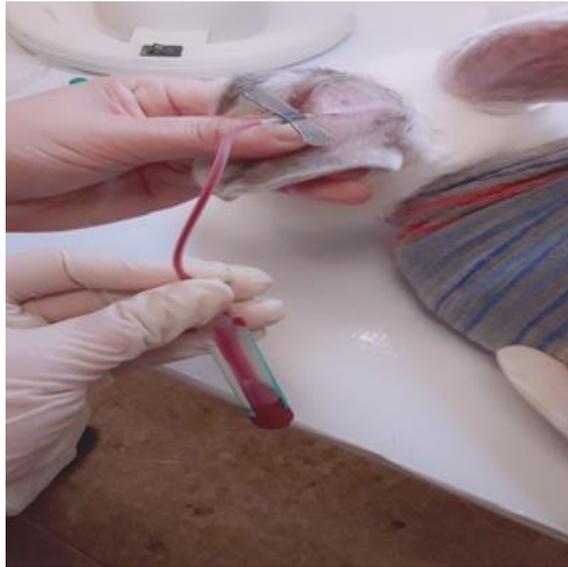


**Figure 15** : Gavage de l'eau (A) et de la cyperméthrine (B) (photo originale)

#### 2.2. Prélèvement sanguin

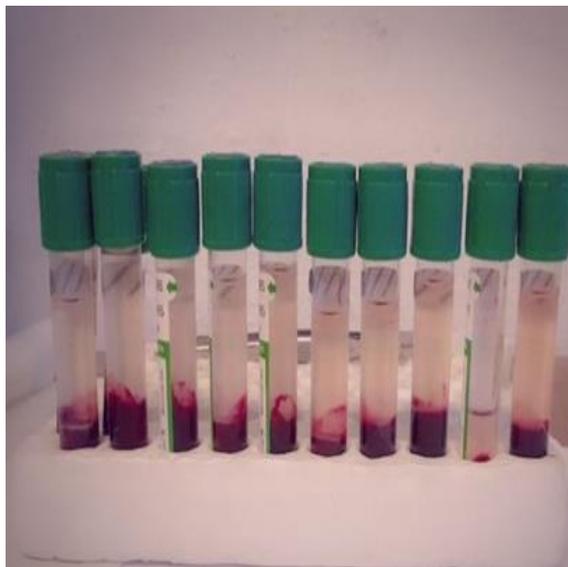
Deux prélèvements sanguins ont été effectués durant l'expérimentation en J 14 et J 21. Cette opération concerne l'ensemble des lapins (témoins et traités).

Le premier prélèvement a été effectué sur des lapins mis à jeun depuis la veille au niveau de la veine centrale de l'oreille. Un volume d'environ 3 à 4 ml est prélevé sur un tube hépariné portant la mention témoin ou traité ainsi que le numéro du lapin.



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

Les échantillons du sang récupérés sont centrifugés dans une centrifugeuse à 3000 tours pendant 15 min pour éviter l'hémolyse, et le plasma récupéré est ensuite transféré à l'aide d'une micropipette dans des tubes eppendorfs puis transportés dans une boîte à isolement thermique (glacière) au laboratoire d'analyse médicale pour réaliser les paramètres biochimiques de la fonction hépatique (la glycémie, ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, bilirubine T/D).



**Figure 17 : Récupération du plasma (photo originale)**

- ❖ Le deuxième prélèvement était effectué immédiatement au moment du sacrifice. La récupération du plasma était faite en suivant la même manière citée au-dessus.

### 2.3. Dosage biochimique

#### 2.3.1. Dosage du glucose

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



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

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



#### 2.3.3. Dosage d'alanine aminotransférase (ALAT)

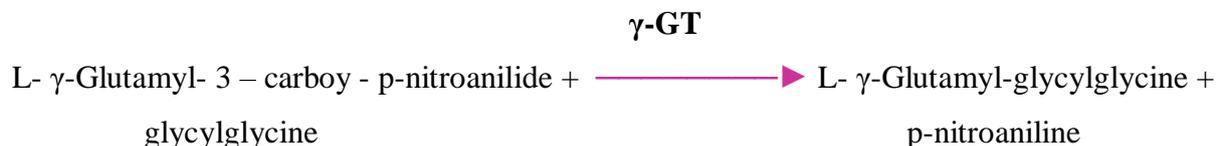
**Principe :** L'alanine amino-transférase catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au 2-oxoglutarate formant la L-glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH, H<sup>+</sup>, selon le schéma réactionnel suivant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



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

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

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



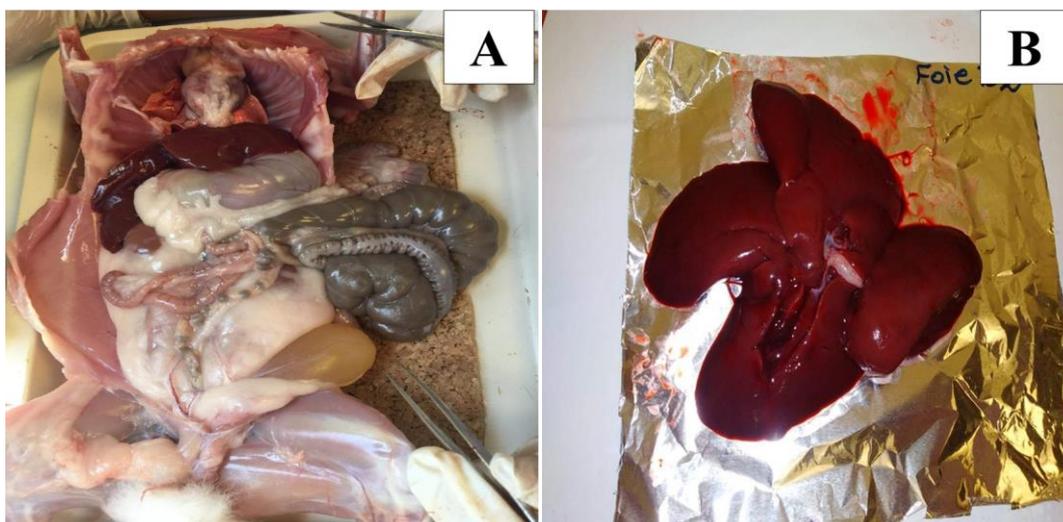
La  $\gamma$ -GT présente dans l'échantillon catalyse le transfert du groupe glutamyl du substrat vers la glycyglycine pour former la glutamyl-glycyglycine et le p-nitroaniline. Le taux de formation du p-nitroaniline, est directement proportionnel à l'activité de la  $\gamma$ -GT présente dans l'échantillon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

### 2.3.5. Dosage de Bilirubine

**Principe :** La bilirubine est convertie en azobilirubine par le diazonium de l'acide sulfanilique, la réaction est instantanée en milieu aqueux pour la bilirubine directe. Pour doser la bilirubine totale, il faut solubiliser la bilirubine libre (indirecte) en ajoutant au milieu le diméthylsulfoxyde. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la bilirubine présente dans l'échantillon.

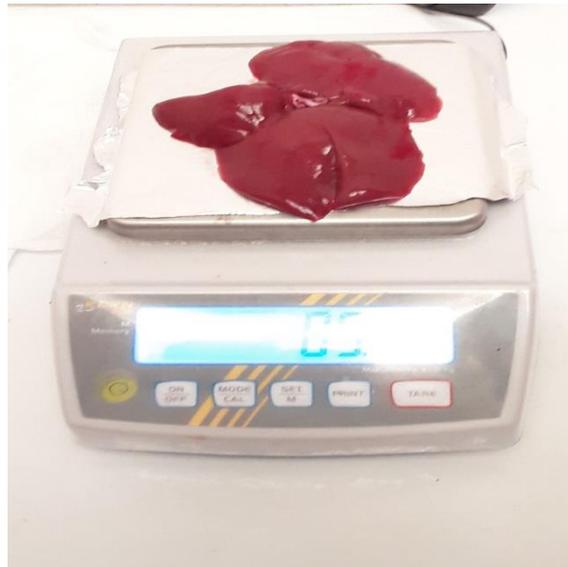
## 2.4. Sacrifice et prélèvement des organes

Après 21 jours de traitement tous les animaux (témoins et traités) sont sacrifiés en respectant l'éthique expérimentale. Le sacrifice a été réalisé par un médecin vétérinaire spécialiste après environ 18 heures du jeun.



**Figure 18:** Dissection des lapins (A) et récupération du foie (B)(photo originale)

Le foie est saignement prélevé et pesé. Un examen macroscopique visant à la recherche des lésions macroscopiques de l'organe traité en comparaison au témoin est réalisé. Une étape de fixation suit cet examen, le foie est prélevé, débarrassé de leur tissus adipeux, pesé, rincé à l'eau, coupé et mis dans un pilulier contenant du formol à 10% dans le but de préserver les structures tissulaires à étudier dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.



**Figure 19 :** Pesée du foie (photo originale)

## **2.5. Etude histologique**

### **2.5.1. Fixation**

Les foies prélevés sont coupés en petits fragments et déposés dans des cassettes en plastique sur les quelles sont inscrits le nom du produit, l'état de l'animal et l'organe, et immergés dans le liquide fixateur qui est le formol à 10 %.

### **2.5.2. Déshydratation**

Après fixation, les tissus sont déshydratés dans des bains successifs d'alcool de concentrations croissantes à une température ambiante. Chaque bain dure 45 min à 1 heure.

### **2.5.3. Eclaircissement**

Cette opération s'effectue après la déshydratation. Les pièces sont placées dans 3 bains successifs de toluène qui est miscible à la paraffine à une température ambiante. Chaque bain dure 45 min à 1 heure.

### 2.5.4. Inclusion

L'inclusion est effectuée avec de la paraffine, qui est un mélange d'hydrocarbure solide à poids moléculaire élevé et de faible affinité. Ces substances sont caractérisées par leur indifférence aux agents chimiques.

Les échantillons sont placés dans deux bains successifs de paraffine pendant une heure pour le premier et une nuit pour le deuxième à une température de 56°C puis coulés dans des moules métalliques, ensuite des moules en plastiques seront fixés dessus et le volume sera complété avec de la paraffine puis mis au congélateur pendant 15 min.

### 2.5.5. Traitement des lames

Après inclusion à la paraffine, les blocs contenant les fragments des foies sont coupés à l'aide du microtome selon des lames d'une épaisseur de 2 à 5 µm.

### 2.5.6. Etalement sur lames

Une fois les coupes terminées, elles sont mises sur une lame de verre recouverte de colle (1g d'albumine + deux gouttes de glycérine dans 1000 ml d'eau distillée) puis placées sur une plaque chauffante réglée à une température convenable, inférieure à celle du point de fusion de la paraffine.

### 2.5.7. Déparaffinage

Pour déparaffiner les lames, il suffit de les placer dans deux bains successifs de toluène. Chaque bain dure 10 minutes.

### 2.5.8. Réhydratation

L'hydratation se fait dans 2 bains successifs d'alcool de degrés décroissants (100°, 95°). Chaque bain dure 3 minutes. Le dernier est suivi d'un rinçage à l'eau courante pendant 5 min.

### 2.5.9. Coloration

Nos lames ont été colorées à l'hématoxyline-éosine, qui représente la plus simple des colorations combinées. On a fait successivement un colorant nucléaire "basique" l'hématoxyline, et un colorant cytoplasmique "acide", l'éosine. La coloration du noyau est bleu-noir et le cytoplasme rose à rouge.

La coloration des lames a été effectuée comme suite:

- Bleuir le noyau avec l'hématoxyline pendant une minute et 30 secondes.
- Laver les lames avec de l'eau ordinaire pendant 5 minutes.

- Les tremper dans l'éosine pendant 10 secondes.
- Rincer les lames avec de l'eau courante.
- Mettre légèrement les lames dans deux bains successifs d'alcool éthylique à 70°C puis à 100 °C pour alléger la surcoloration.
- Mettre les lames dans du xylène à deux reprise pendant 5 minutes.

Le montage:

- Mettre les lames dans le toluène pendant 1 min.
- Mettre entre lame et lamelle une goutte de milieu de montage " l'eukitt ".
- Laisser sécher pendant 1 heure à température ambiante puis observer au microscope.

### **2.6. Etude microscopique**

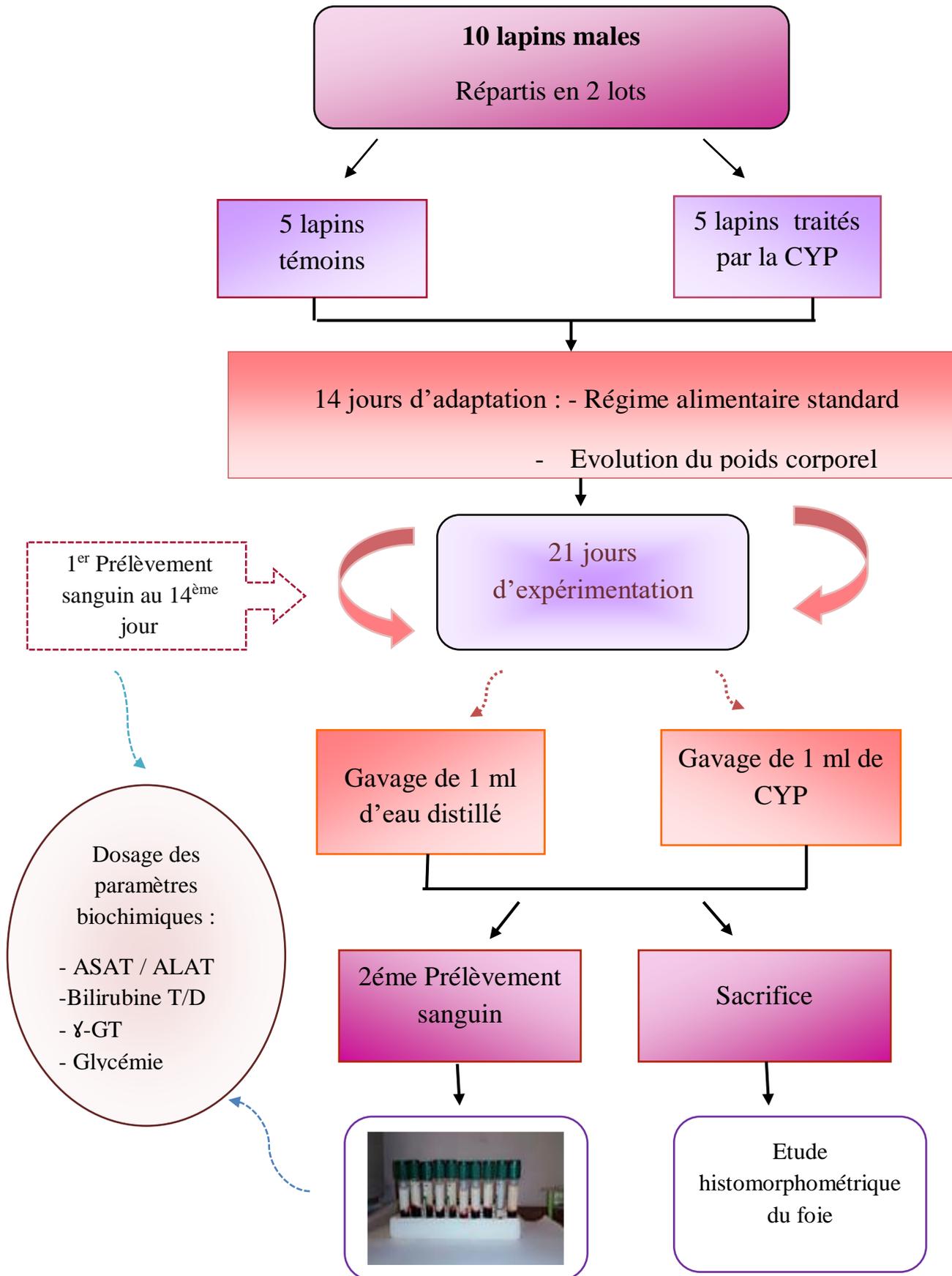
La lecture des lames a été réalisée sous microscope photonique doté d'un appareil photo, à différent grossissement (4, 10, 40, 100).

### **2.7. Étude morphométrique**

Les mesures ont été réalisées sur des coupes histologiques de foies des lapins. Les diamètres de noyaux, de cytoplasme, de veine centro-lobulaire ainsi que l'épaisseur de la membrane cytoplasmique, le distance entre la VCL et les triades et le rapport nucléo-cytoplasmique ont été mesurés via un logiciel d'analyse et de traitement d'image « Image View version x64, 4. 10.17614.20200822 ». Les images sont captées par un appareil photo numérique connecté à un microscope photonique via le logiciel Image View (version x64, 4. 10. 17614.20200822).

### **2.8. Etude statistique**

Les données obtenues, à savoir l'évolution pondérale, la masse du foie et les valeurs des paramètres biochimiques dosés, ont été analysées statistiquement par le test d'ANOVA factoriel en utilisant le logiciel STAITISTICA version 10, en comparant le lot témoin au lot traité par le cyperméthrine une valeur  $p < 0,05$  est considéré statistiquement significative. Les résultats obtenus ont été représentés graphiquement.



## Organigramme expérimental

*RESULTATS*

*ET*

*DISCUSSION*

**1. Résultats**

Dans cette partie, nous allons présenter les résultats obtenus sur les paramètres étudiés :

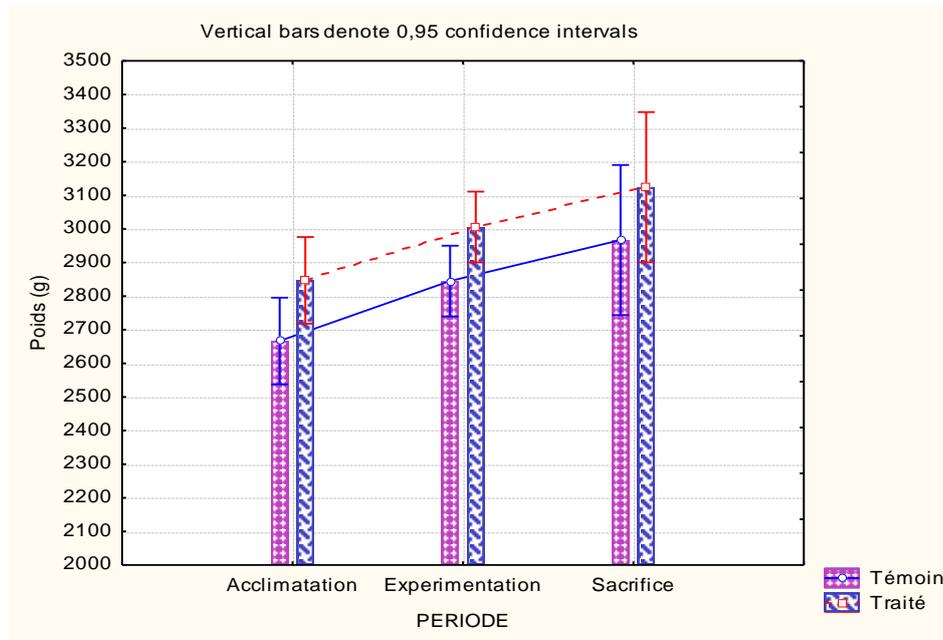
- Évolution pondérale.
- Variation du poids du foie.
- Variation des paramètres biochimiques.
- L’histologie et la morphométrie du foie.

**1.1. Effet du traitement sur l'évolution pondérale :**

**Tableau V :** Variation du poids des lapins

	Poids du lapin		
	Adaptation	Expérimentation	Sacrifice
Témoin	2666.6 ± 91.77	2844.89 ± 71.41	2967 ± 142.38
Traité	2846.93 ± 26.66	3005.64 ± 22.40	3124.2 ± 38.56

Les résultats du suivi journalier du poids des lapins pendant ces deux périodes sont représentés par l’histogramme (**figure 20**).



**Figure 20 :** Evolution du poids corporel (g) des lapins mâles par jours pendant la période d’adaptation et d’expérimentation.

Les résultats représentés dans **la figure 20** montrent une variation du poids entre les deux groupes d'animaux (témoins et traités).

❖ La période d'acclimatation :

Une prise du poids corporel homogène a été observée chez les lapins des 2 lots pendant toute la période d'acclimatation.

❖ La période d'expérimentation :

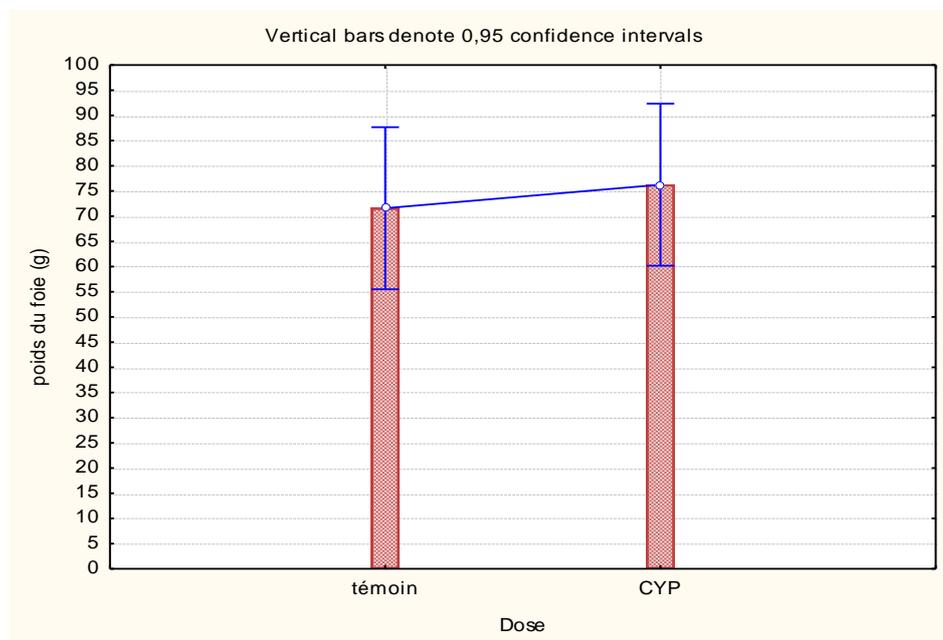
Pendant les trois semaines d'expérimentation, les lapins du lot traité (CYP) présentent une légère prise de poids qui est supérieure de celle du lot témoin.

### 1.2. Effet du traitement sur le poids du foie

**Tableau VI** : Variation du poids du foie

	Témoin	Traité
<b>Poids du foie</b>	71,58 ± 12,94	76,26 ± 17,88

Le poids de foie a été pesé le jour de sacrifice (après 21 jours d'expérimentation). Les résultats de la pesée sont représentés par l'histogramme (**figure 21**).



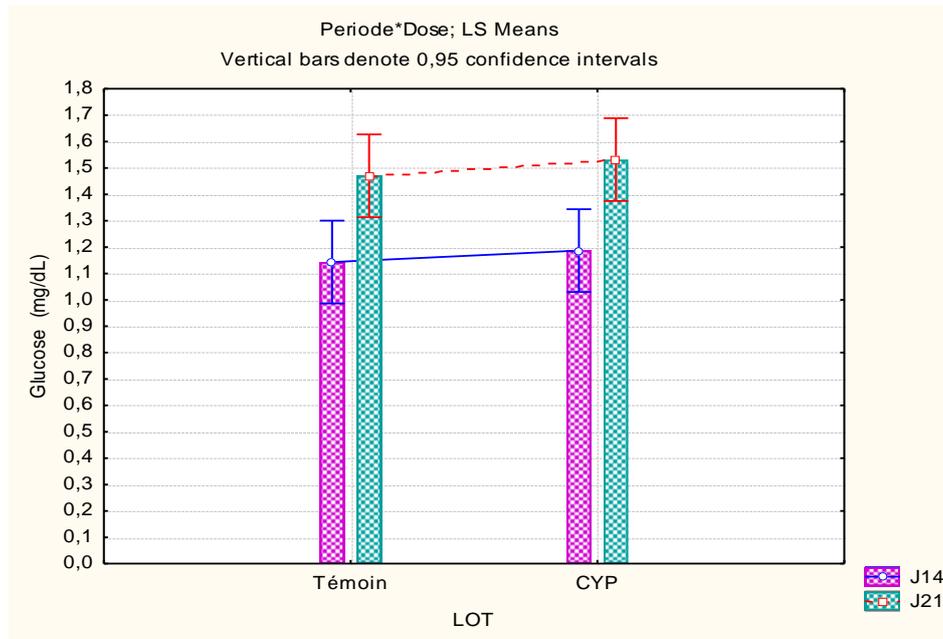
**Figure 21** : Variation du poids du foie (g) entre le lot témoin et traité par la CYP.

Les résultats illustrés dans **la figure 21** montrent une augmentation de 6,5% ( $p > 0,05$ ) du poids relatif de foie chez les lapins traités par la CYP par rapport au témoin.

### 1.3. Effet du traitement sur les paramètres biochimiques

Les résultats du dosage des paramètres biochimiques montrent que le traitement par la CYP affecte certains paramètres biochimiques dont la glycémie, les transaminases (ASAT et ALAT), la bilirubine (totale et directe) et la  $\gamma$ -GT.

#### 1.3.1. Glycémie



**Figure 22** : Variation de la glycémie chez les lapins témoins et traités par la CYP

Les résultats illustrés dans **la figure 22** montrent les variations de la glycémie chez les lapins de lot traité par la CYP par rapport aux lapins de lot témoins dans deux prélèvements.

➤ **Le 1<sup>er</sup> prélèvement (J 14) :**

Dans le 1<sup>er</sup> prélèvement on remarque une augmentation non significative ( $p > 0,05$ ) du taux plasmatique en glucose chez le lot traité par rapport au lot témoin.

➤ **Le 2<sup>ème</sup> prélèvement (J 21) :**

Après 21 jours de traitement on a remarqué une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) de taux plasmatique en glycémie chez les lapins traités par la CYP.

1.3.2. Activité Enzymatique de l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT)

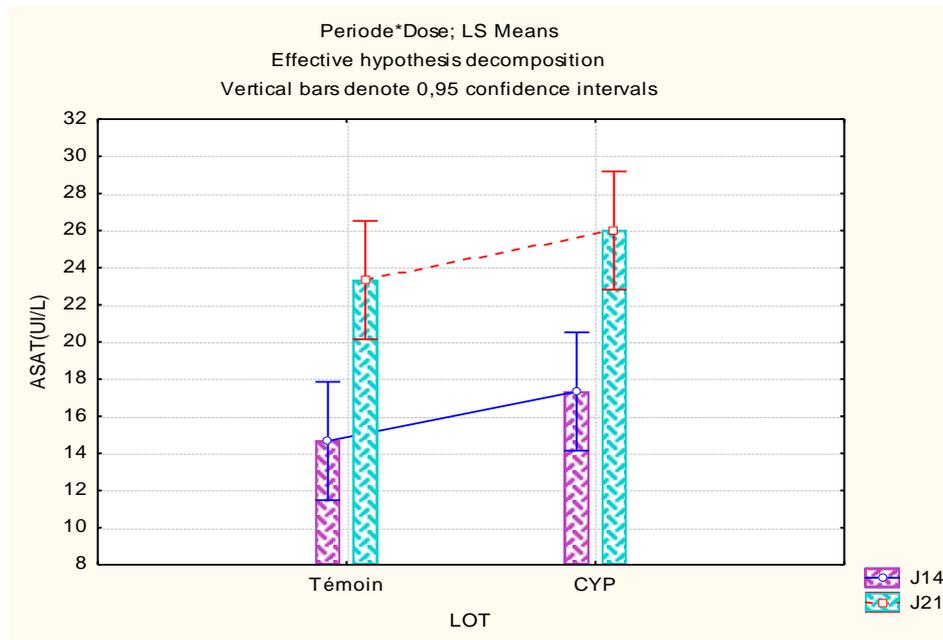


Figure 23 : Variation de l'ASAT chez les lapins témoins et traités par la CYP

Les résultats illustrés dans la figure 23 montrent les variations de l'ASAT chez les lapins de lot traité par la CYP par rapport aux lapins de lot témoins dans deux prélèvements.

➤ Le 1<sup>er</sup> prélèvement (J 14) :

On note traitement par la CYP pendant 14 jours induit une augmentation non significative de taux sérique en ASAT chez le lot traité par rapport au lot témoin.

➤ Le 2<sup>ème</sup> prélèvement (J21) :

Après 21 jours de traitement, la CYP induit une augmentation non significative chez les lapins des 2 lots par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

L'ASAT est augmentée de manière non significative ( $P > 0,05$ ) chez le lot traité par rapport au témoin.

L'augmentation de taux sérique en ASAT chez les lapins de lot témoin en J 21 par rapport au J 14 reste non significative.

1.3.3. Activité enzymatique de l'Alanine Amino-Transférase (ALAT)

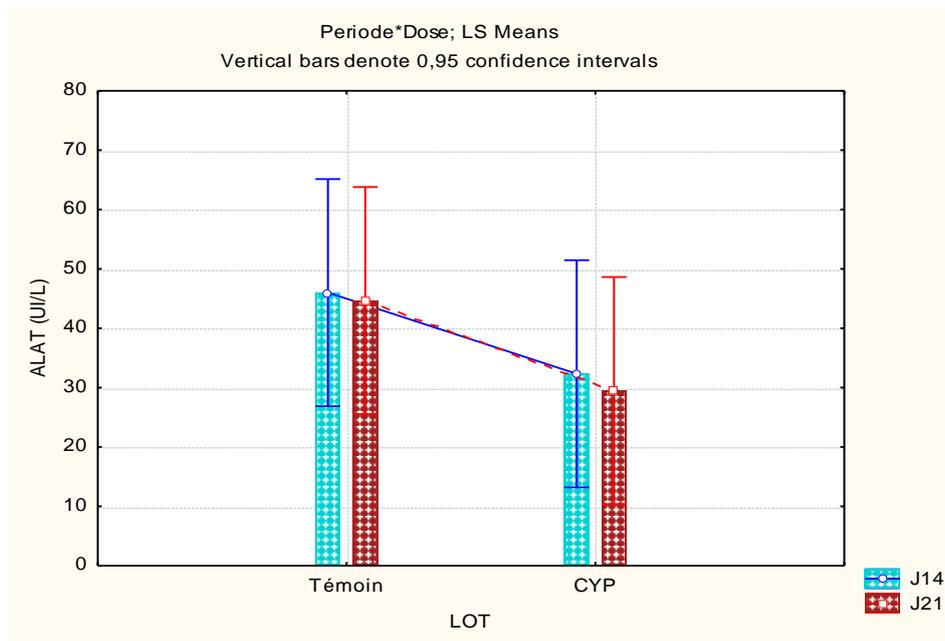


Figure 24: Variation de l'ALAT chez les lapins témoins et traités par la CYP

Les résultats illustrés dans la figure 24 montrent les variations de l'ALAT chez les lapins de lot traité par la CYP par rapport aux lapins de lot témoins dans deux prélèvements.

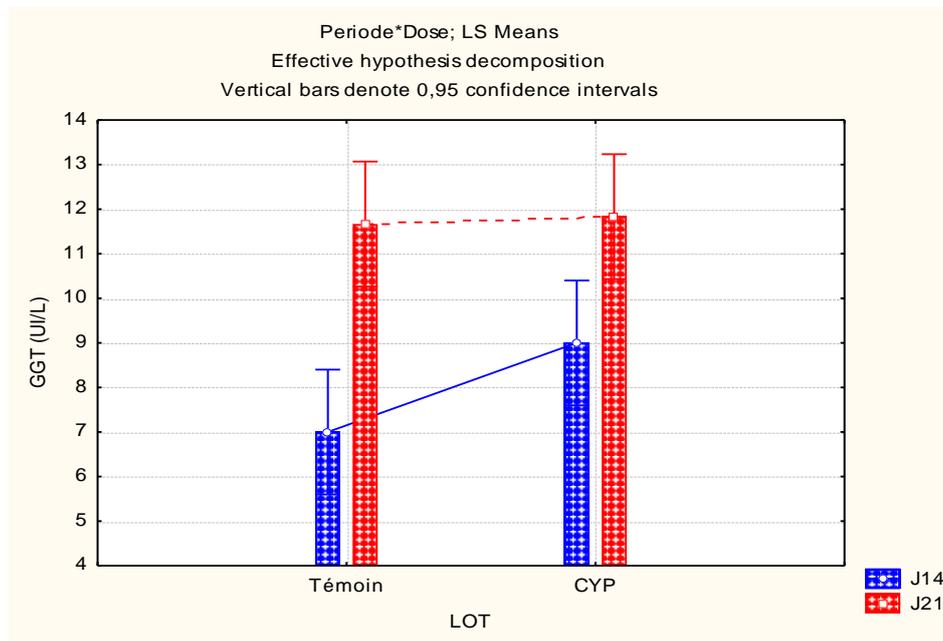
➤ **Le 1<sup>er</sup> prélèvement (J 14) :**

Le taux sérique en ALAT est diminué de manière non significative ( $P > 0,05$ ) chez les lapins traités par la CYP par rapport aux témoins.

➤ **Le 2<sup>ème</sup> prélèvement (J 21) :**

Après 21 jours de traitement le taux de l'enzyme ALAT reste toujours diminué chez le lot traité par rapport au témoin.

### 1.3.4. Activité enzymatique de la $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT)



**Figure 25** : Variation de la  $\gamma$ -GT chez les lapins témoins et traités par la CYP

Les résultats illustrés dans **la figure 25** montrent les variations de la  $\gamma$ -GT chez les lapins de lot traité par la CYP par rapport aux lapins de lot témoins dans deux prélèvements

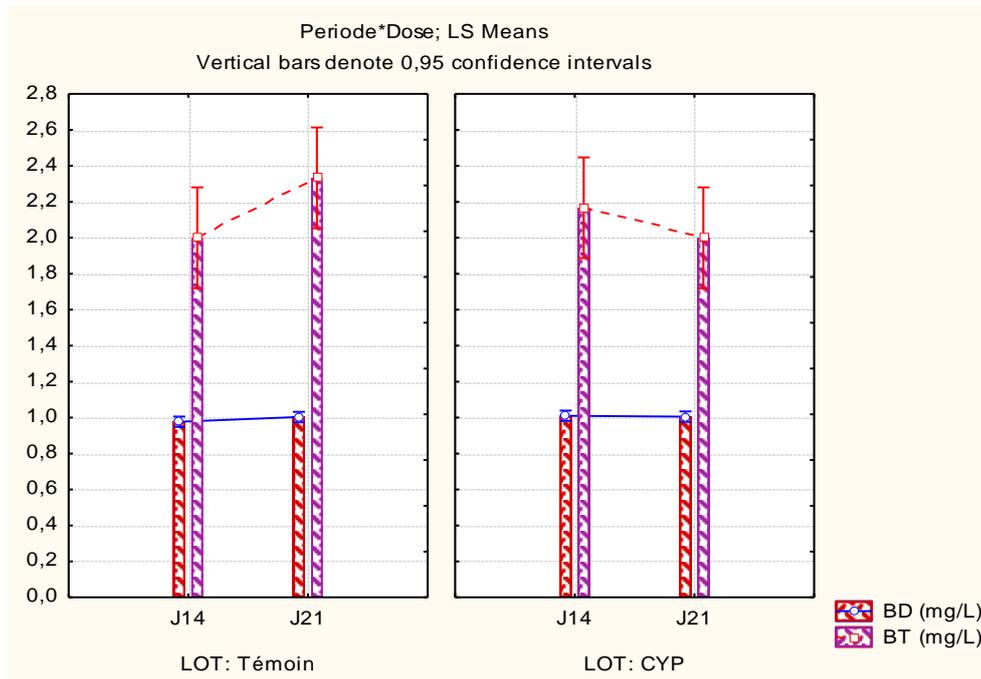
➤ **Le 1<sup>er</sup> prélèvement (J 14) :**

Les résultats du dosage plasmatique de l'activité enzymatique de la  $\gamma$ -GT après 14 jours de traitement, indiquent une augmentation non significative ( $P > 0,05$ ) chez les lapins traités par CYP en comparant le lot témoin.

➤ **Le 2<sup>ème</sup> prélèvement (J21) :**

Après 21 jours de traitement, on a remarqué une augmentation non significative de l'activité enzymatique de la  $\gamma$ -GT aussi bien chez les lapins de lots traité et témoin par rapport au 1<sup>er</sup> prélèvement.

1.3.5. Activité enzymatique de la bilirubine totale (BIL T) et direct (BIL D)



**Figure 26** : Variation de taux de la bilirubine total et direct chez les lapins témoins et traités par la CYP

Les résultats illustrés dans **la figure 26** montrent les variations de l'activité enzymatique de la bilirubine totale et directe chez les lapins de lot traité par la CYP par rapport aux lapins de lot témoins dans deux prélèvements

➤ **Le 1<sup>er</sup> prélèvement (J 14) :**

Après 14 jours de traitement la bilirubine totale est augmentée de manière non significative ( $P > 0,05$ ) chez les lapins de lot traité par rapport aux lapins de lot témoins.

Le taux de la bilirubine directe est un peu plus élevé chez le lot traité par rapport au témoin.

➤ **Le 2<sup>ème</sup> prélèvement (J21) :**

Après le traitement par CYP pendant 21 jours, on a remarqué une augmentation non significative de la BIL T chez le lot témoin, cette dernière a été diminuée de manière aussi non significative chez le lot traité.

La BIL D a légèrement diminuée chez le lot traité, alors qu'elle a légèrement augmentée chez le groupe témoin.

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

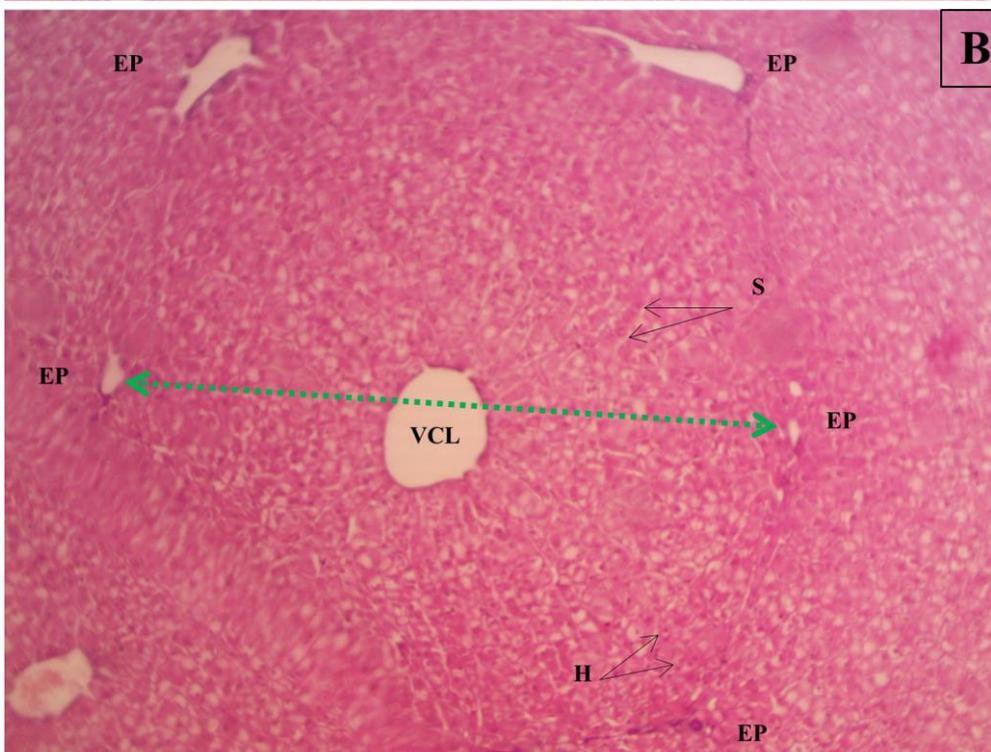
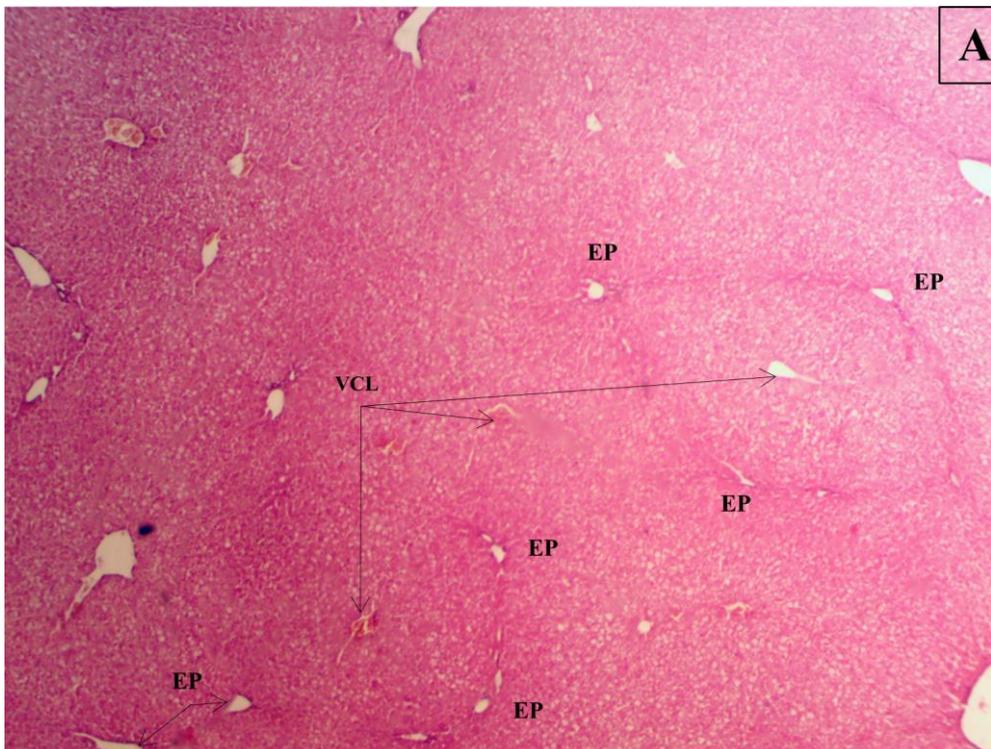
#### 1.4.1. Résultats du lot témoin

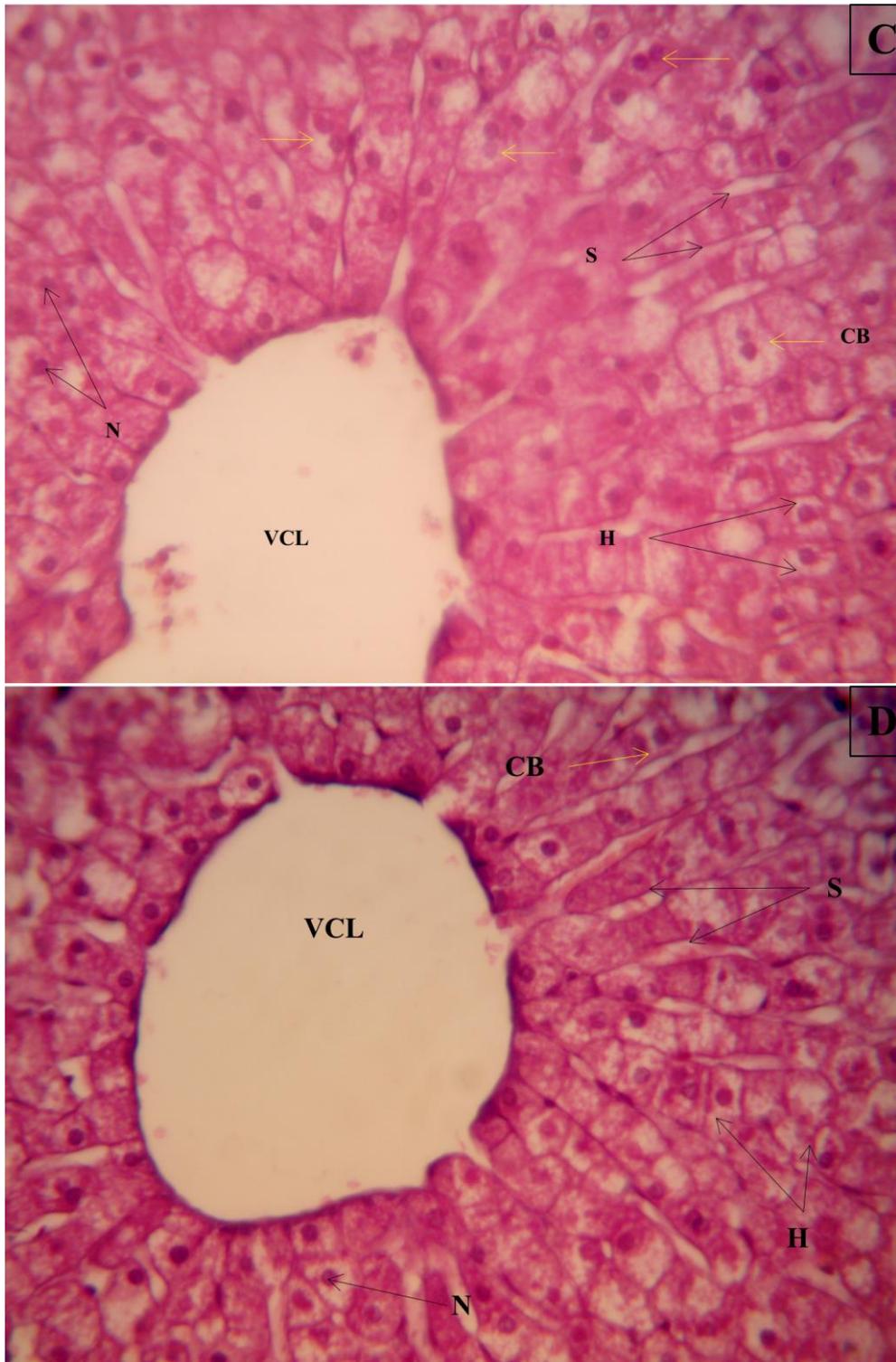
L'étude des coupes histologiques du foie des lapins à différents grossissements à permet de décrire la morphologie hépatique normale : une architecture lobulaire habituel, marquée par la disposition des travées hépatocytaires avec un cytoplasme, des hépatocytes denses et des noyaux arrondis autour d'une veine centro-lobulaire (VCL) et entre eux des sinusoides sanguines (S) et des espaces portes « triades » (**Planche 1**).

#### 1.4.2. Résultats du lot traité

L'examen du parenchyme hépatique des lapines traitées pendant 21 jours par la CYP par un faible puis un moyen grossissement (**Planche 2**), révèle une architecture plus ou moins désorganisée des lobules hépatiques, cette désorganisation est marquée par la dégénérescence des travées hépatocytaires, une dilatation et une congestion de la veine centro-lobulaire ainsi qu'un épaissement de sa membrane, et la dilatation des sinusoides.

Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoin

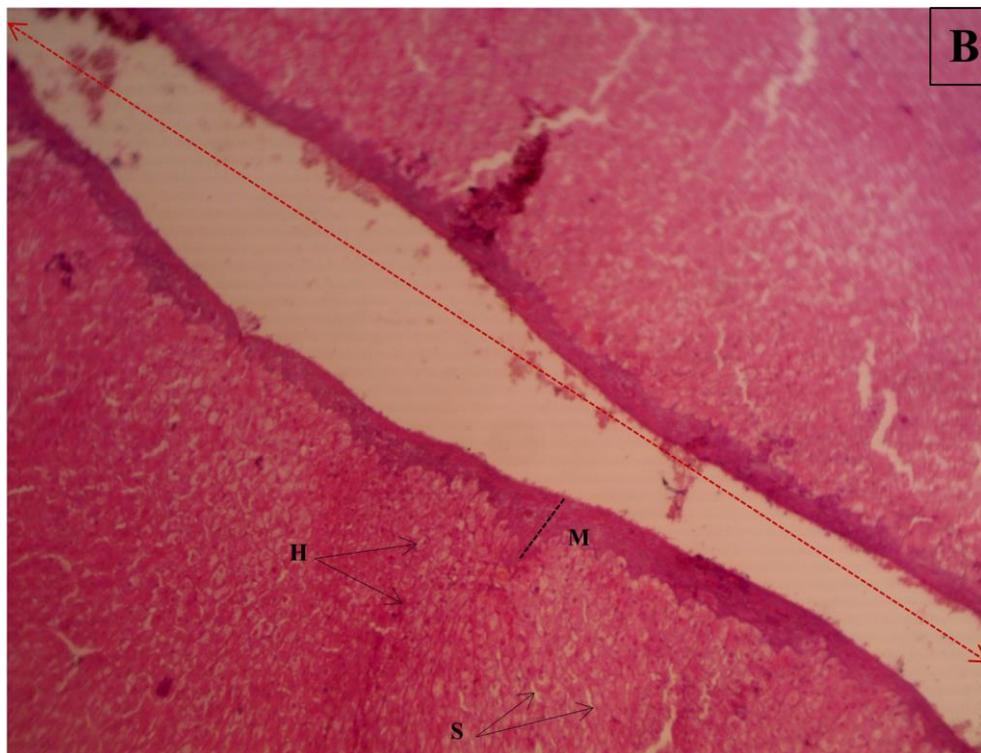
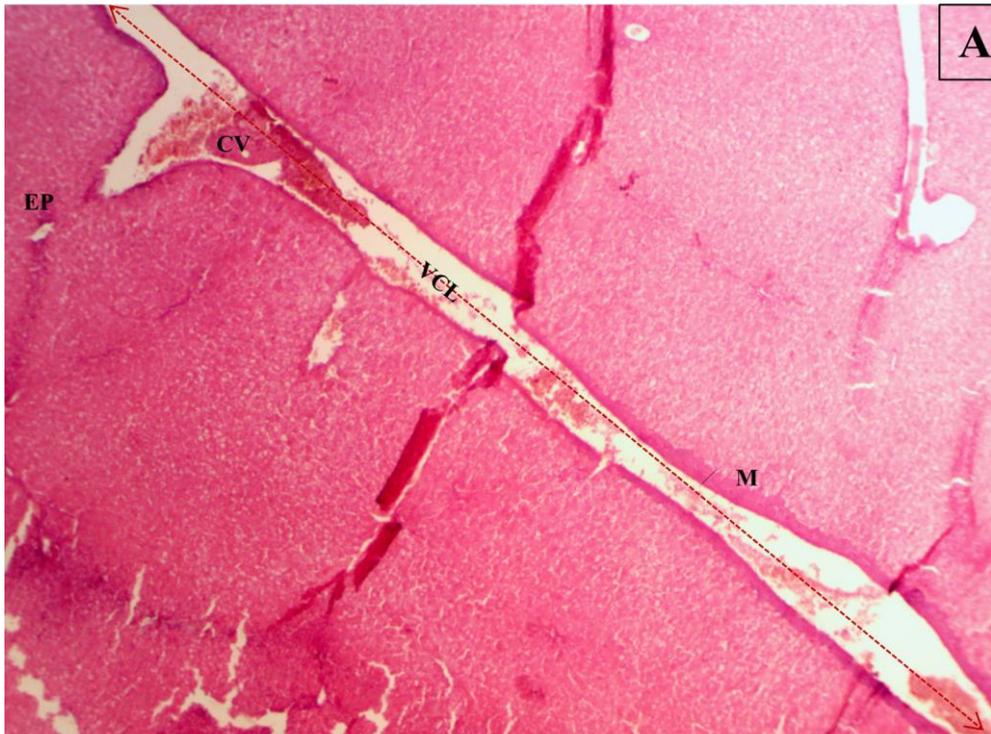


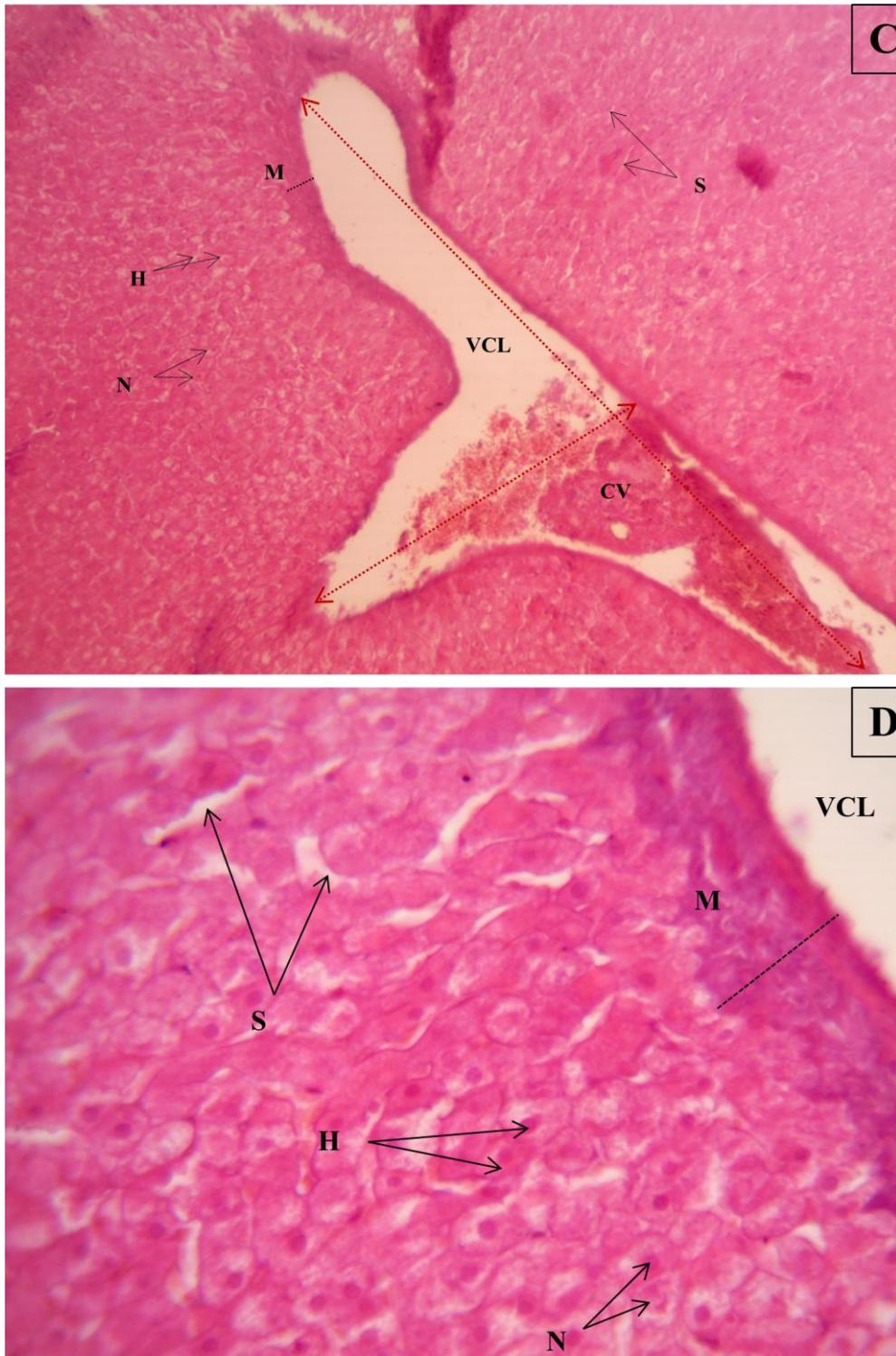


**Planche 1 :** Histologie du parenchyme hépatique des lapins témoins au faible et au fort grossissement (A) : Gr x4 ; (B): Gr x 10 ; (C) (D) : Gr x 40

Légende : **H** : hépatocytes ; **S** : sinusoïde ; **VCL** : veine Centro-lobulaire, **EP** : espace porte, **CB** :  cellules binucléés ; **N** : noyaux.  : lobule hépatique

Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par CYP





**Planche 2 :** Histologie du parenchyme hépatique des lapins traités par CYP au faible et au fort grossissement ; (A) : Gr x 4 ; (B) (C) : Gr x 10 ; (D) : Gr x 40

**Légende :** VCL : veine centro-lobulaire, H : hépatocytes, N : noyau, S : sinusoides, M : ----- membrane de la VCL, CV : congestion vasculaire, ◀-----▶ : dilatation de la VCL.

1.5. Effet du traitement sur la morphométrie du foie

Tableau VII: variation de différents paramètres morphométriques

	Témoin	Traité
Taille de Noyau	39.67 ± 0,82	37,65 ± 0,58
Taille de cytoplasme	159.06 ±4.87	99.88 ± 3.49
Rapport nucléo-cytoplasmique	0.26 ± 0.01	0.39 ± 0.01
Epaisseur de la membrane de la VCL	24.48 ±1.79	296.21 ± 16.18
Diamètre de la VCL	165.82 ± 10.45	1101.18 ± 107.89
Distance entre la VCL est les triades	634.82 ±22.43	494.83 ± 33.58

1.5.1. Taille de noyaux

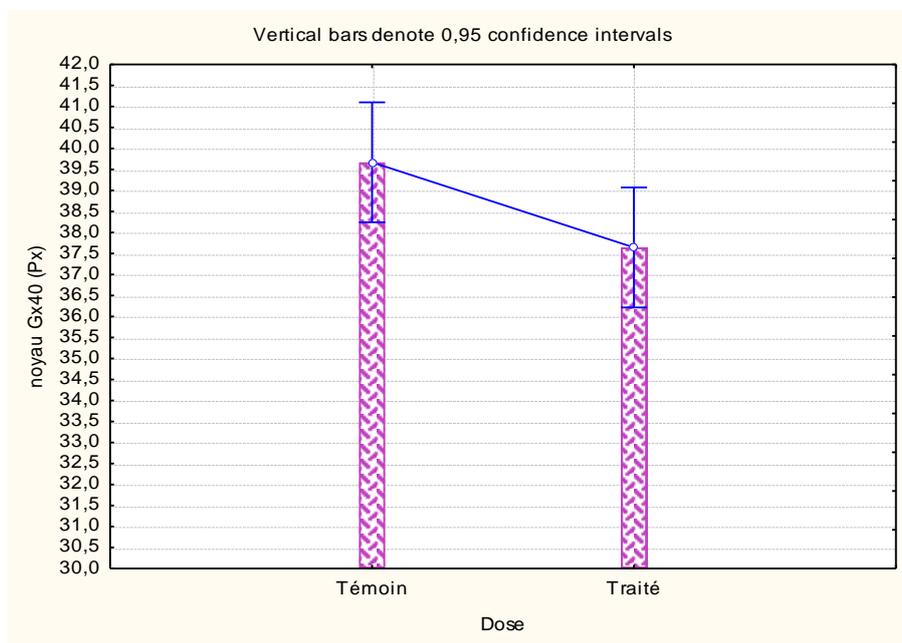


Figure 27 : Variation de la taille de noyaux entre le lot témoin et traité par la CYP

Les résultats illustrés dans la figure 27 montrent une diminution significative ( $p < 0,05$ ) dans la taille de noyaux chez le lot traité par rapport au lot témoin. Cette diminution est de l'ordre de 5,11 %.

1.5.2. Taille du Cytoplasme :

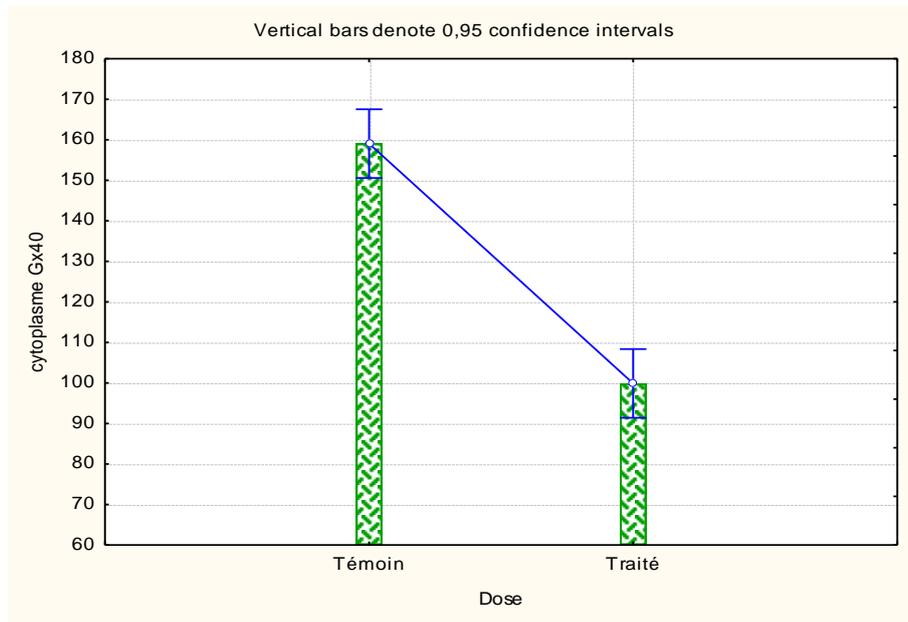


Figure 28 : Variation de la taille de cytoplasme entre le lot témoin et traité par la CYP

Les histogrammes illustrés dans la figure 28 montrent une diminution hautement significative ( $p < 0,05$ ) de l'ordre de 37,20 % de la taille de cytoplasme chez le lot traité par rapport au témoin.

1.5.3. Rapport nucléo- cytoplasmique

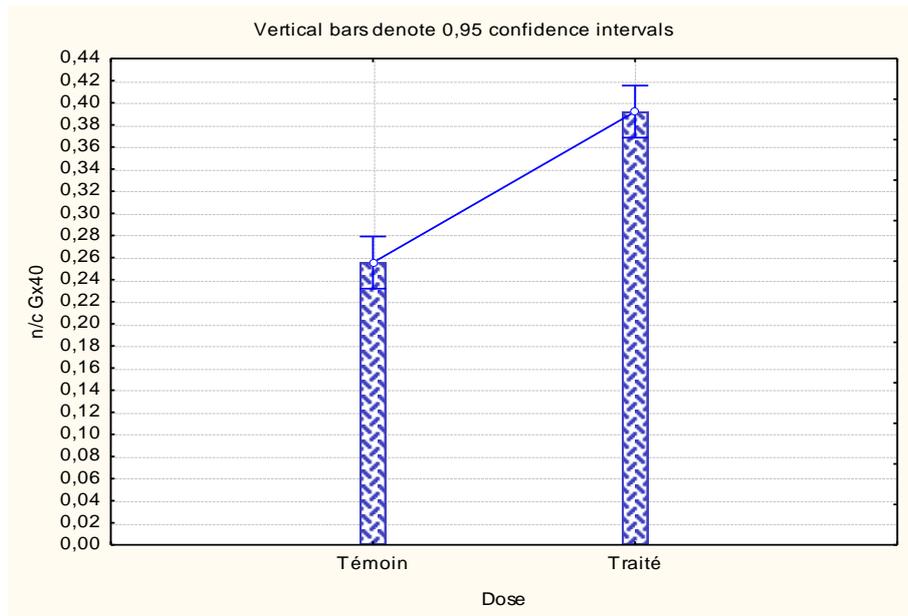
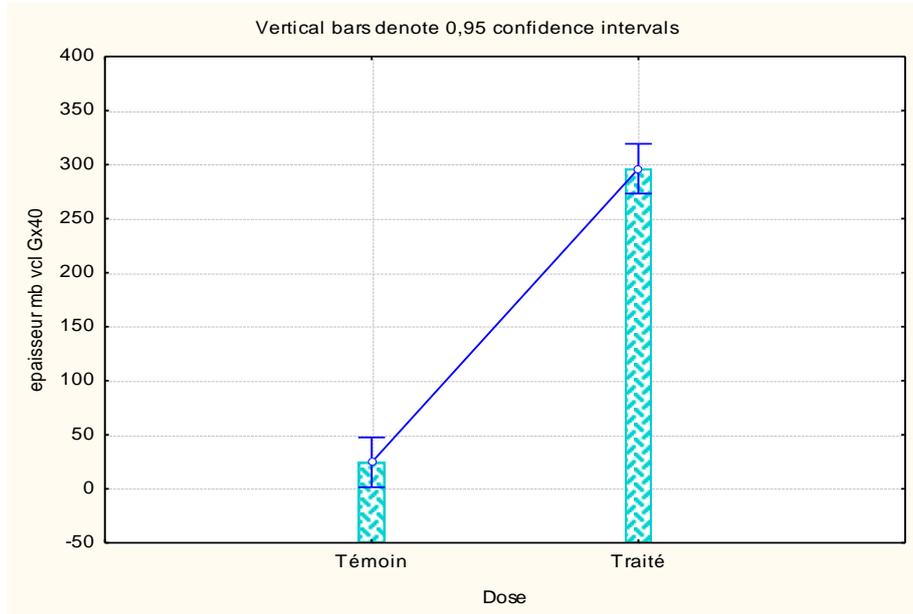


Figure 29: Variation de rapport nucléo-cytoplasmique chez le lot témoin et le lot traité par la CYP.

Les histogrammes illustrés dans la **figure 29** montrent une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du diamètre entre le noyau et le cytoplasme chez le lot traité par la CYP. Cette augmentation est de l'ordre de 35,9 %.

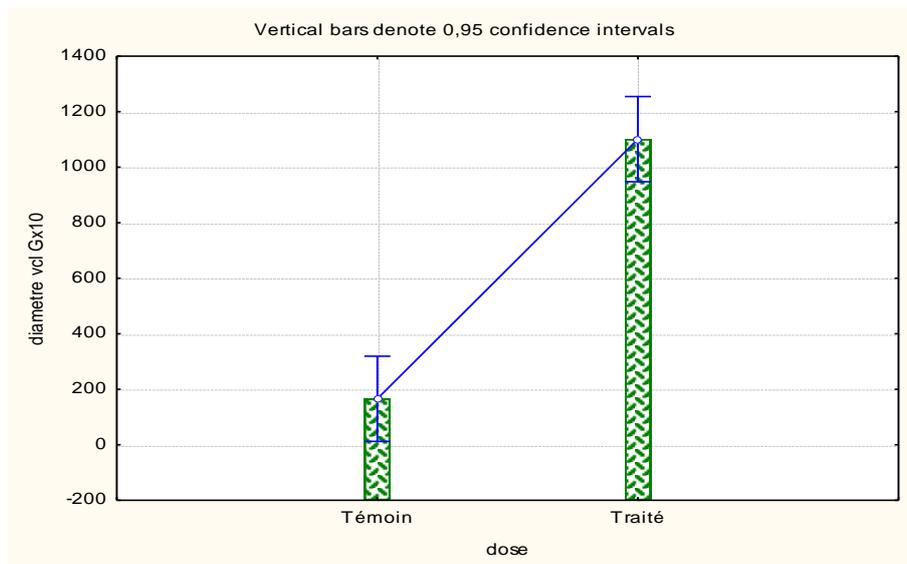
**1.5.4. Épaisseur de la membrane de la veine centro-lobulaire :**



**Figure 30 :** Variation de l'épaisseur de la VCL entre le lot témoin et traité par la CYP.

Les histogrammes illustrés dans la **figure 30** montrent une augmentation hautement significative ( $p < 0,05$ ) de l'épaisseur de la VCL chez le lot traité par la CYP par rapport au témoin. Cette augmentation est de 91,73 %.

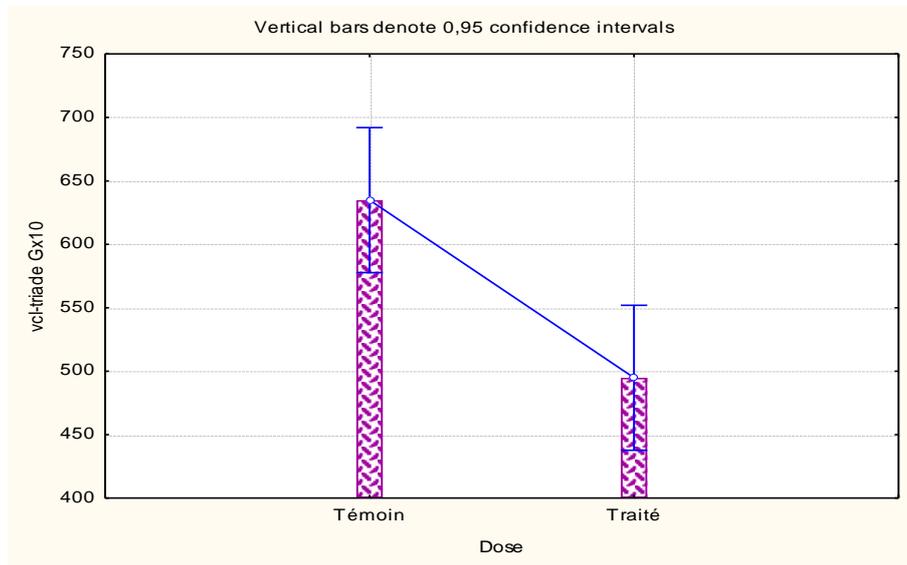
**1.5.5. Diamètre de la veine centro-lobulaire**



**Figure 31 :** Variation de diamètre de la VCL entre le lot témoin et traité par la CYP

Les histogrammes illustrés dans **la figure 31** montrent une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de 84,94 % de diamètre de VCL chez le lot traité par CYP par rapport au lot témoin.

### 1.5.6. Distance entre la veine centro-lobulaire et les triades



**Figure 32 :** Variation de l'espace entre la VCL et la triade entre le lot témoin et traité par la CYP

Les histogrammes illustrés dans **la figure 32** montrent une diminution significative ( $p < 0,05$ ) de l'ordre de 22,05 % de l'espace entre la VCL et la triade chez le lot traité par CYP en comparant de lot témoin.

### 2. Discussion

Notre travail consiste à démontrer l'effet toxique des pesticides sur le foie par l'administration d'un insecticide pyréthroïde de type II appelé « Cyperméthrine » pendant 21 jours par voie orale « gavage » chez des lapins mâles. L'effet de CYP a été observé sur l'évolution pondérale des lapins, la variation des paramètres biochimiques hépatiques, le poids absolu du foie, son histologie et sa morphométrie.

Dans les études toxicologiques, les modifications du poids corporel et du poids relatif des organes sont des critères importants pour l'évaluation de la toxicité des organes et ont été utilisées comme un indice précieux des lésions organiques liées aux insecticides (**Mossa et al., 2015**).

Nos résultats montrent une augmentation du poids corporel chez les lapins exposés au CYP par rapport aux témoins. Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par **Hocine et al., (2016)**, où la signification de l'augmentation du poids corporel induite par de faibles doses d'alpha cyperméthrine n'est pas claire, mais elle pourrait être associée à des perturbations métaboliques. Cependant, **Singh et al., (2019)** ont remarqué une diminution significative du poids chez les petits des rats administrés par la CYP.

Le foie joue un rôle important dans de nombreuses fonctions essentielles du métabolisme de base. Il est le premier organe à faire face à toute molécule étrangère transportée par la circulation portale et est lui qui subit le plus de dommages (**Mossa et al., 2015 ; Vardavas et al., 2016**).

L'administration de cyperméthrine chez les lapins a induit une légère augmentation du poids absolu du foie par rapport à celui du témoin, ce qui est en accord avec l'étude exercée sur les cochons d'Inde dont l'augmentation du poids du foie pourrait être due à l'activité intensive de détoxification exercée par cet organe (**Vemo et al., 2018**). Mais ce résultat ne corrobore pas avec **Vardavas et al., (2016)** et **Mossa et al., (2015)** dont le poids absolu du foie des rats traités par la cyperméthrine a diminué.

Le bilan hépatique est un bilan sanguin couramment prescrit, utilisé pour évaluer les différentes fonctions du foie ou mettre en évidence une atteinte hépatique. Il consiste à doser certaines enzymes ou certaines substances transformées ou fabriquées par le foie afin d'apprécier le bon fonctionnement et le métabolisme de l'organe (**Berthélémy, 2015**).

Les résultats d'analyse biochimiques chez les animaux de lot traités par la CYP, ont montrés des variations par rapport au lot témoin. Les résultats montrent une augmentation en glucose sérique chez les lapins traités par la CYP. Ces résultats sont en accord avec une étude de la toxicité de la cyperméthrine chez les rats wistar (**Kanbur et al., 2015**), comme ils sont également en accords avec (**Hocine et al., 2016**) où il ont trouvés une hyperglycémie qui reflète probablement une mobilisation accrue du glucose, une réduction de la sécrétion d'insuline due à l'action destructrice de la CYP sur les cellules bêta des îlots de Langerhans dans le pancréas ; une altération de la fonction hépatique due à des changements oxydatifs, qui réduisent la capacité du foie à la glycogénèse et à la stimulation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse hépatiques.

Par rapport aux contrôles, la CYP à diminuer significativement l'activité enzymatique de l'ALAT. Les mêmes résultats sont apportés par **He et al., (2019)**, qui a expliqué cette diminution par l'endommagement de la biomembrane et l'augmentation de la perméabilité cellulaire a entraîné une perte partielle de l'alanine amino-transférase (ALAT) dans les hépatocytes, qui a été détectée comme étant diminuée dans le groupe touché par le  $\beta$ -CYP.

Contrairement à l'ALAT, l'activité enzymatique de L'ASAT a été augmentée chez le lot traité par rapport au control, les mêmes résultats sont obtenus (**Eraslan et al., 2015 ; Mossa et al., 2015**), chez les rats wistar traités par la CYP. Cette augmentation peut être due à un dysfonctionnement du foie et à une perturbation de la biosynthèse de ces enzymes avec une altération de la perméabilité de la membrane hépatique (**Mossa et al., 2015**).

Le taux de La GGT est élevé chez les lapins traités par CYP par rapport aux ceux de témoin, nos résultats corroborent avec ceux de (**Mossa et al., 2015 ; Abdou et Sayed, 2019**) qui ont testé l'hépatotoxicité de cyperméthrine chez des rats wistar, leur fuite excessive dans le sang est généralement associée à une altération de la fonction hépatocellulaire et à une désintégration de la membrane des cellules hépatiques.

Les valeurs obtenues de dosage de la bilirubine totale et directe révèlent une diminution du taux sérique de ces enzymes chez les lapins traités par CYP en comparaison avec les lapins témoins, ces résultats ne corroborent pas avec les résultats de (**Iyiola et al., 2019 ; Vemo et al., 2018**), qui ont cherché l'effet toxique de cyperméthrine chez les rats wistar et les cochons d'Inde.

L'examen des coupes histologiques du foie du lapin permet de déterminer l'effet toxique de CYP. Le lot témoin montre une structure hépatique normale avec un lobule hépatique centré par une VCL, des espaces sinusoidaux entre des travées hépatocytaires et des hépatocytes monos ou binucléés.

Dans le lot traité on observe une dilatation et une congestion des veines sanguins et surtout les veines centro-lobulaires, dilatation de sinusoides, épaissement des membranes plasmiques, dégénérescence des hépatocytes avec la disparition de l'agencement des cellules en travées autour de la VCL. Plusieurs études faites sur les rats ont montré les mêmes altérations (**Abdul-Hamid et al., 2017 ; Vardavas et al., 2016 ; Srivastava et al., 2018 ; He et al., 2019**).

Les résultats morphométriques montrent une réduction significative du diamètre des noyaux et des cytoplasmes ainsi que le diamètre des hépatocytes chez le lot traité par rapport au lot témoin, ces résultats sont en accord avec ceux de (**Srivastava et al., 2018 ; Islam et Hoque, 2015**), où ils ont observé une dégénérescence hépatocyttaire et nucléaire chez les rats traités par la CYP.

Le diamètre de la veine centro-lobulaire ainsi que l'épaisseur de sa membrane ont significativement augmentés chez le lot traité par rapport au groupe témoin, ce qui est en accord avec **Abdul-Hamid et al. (2017)** qui ont trouvés que l'administration de CYP chez les rats provoque la dilatation des VCL avec l'épaississement de ses membranes.

La distance entre les veines centro-lobulaires et les triades a diminuée significativement chez le lot traité par la cyperméthrine par rapport au groupe témoin, ce résultat corrobore avec ce de **Mamun et al. (2014)** qui ont observés la dilatation des veines centro-lobulaires chez les rats.

*CONCLUSION*

*ET*

*PERSPECTIVES*

### Conclusion et perspectives

Ces dernières années, l'homme est devenu plus vulnérable aux pesticides en raison de leurs usages dans divers applications extérieurs ou intérieurs, incluant des usages agricoles, vétérinaires, processus phytosanitaires. Malgré leurs immenses bienfaits, ces produits chimiques représentent un réel danger pour l'homme, l'animal et l'environnement lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions appropriées.

Le présent travail est une initiation à la recherche des effets toxiques d'un insecticide pyréthroïde de synthèse « La cyperméthrine » sur l'histologie et la fonction hépatique.

A la lumière de tous les résultats obtenus, il se révèle que la cyperméthrine entraîne une augmentation du poids corporel des lapins, une hyperglycémie, une augmentation des concentrations plasmatiques d'ASAT et  $\gamma$ -GT, une diminution de l'activité enzymatique d'ALAT et de la bilirubine totale et directe ainsi qu'une perte de l'organisation tissulaire du foie.

La corrélation entre les données biochimiques et histo-morphométriques confirme l'impact négatif de cyperméthrine sur le foie chez le lapin.

L'étude réalisée reste partielle, des études plus approfondies doivent être reprises pour mieux comprendre l'effet toxique de cyperméthrine sur le foie.

En perspectives il s'avère intéressant :

- ❖ D'avoir un nombre d'animaux plus large et une période d'expérimentation plus prolongée.
- ❖ Tester d'autres doses de l'insecticide et réaliser des études de toxicité chronique pour mettre en évidence les effets toxiques à long terme.
- ❖ Étudier le toxico-cinétique pour savoir le devenir des xénobiotiques dans l'organisme.
- ❖ Étudier les effets toxiques sur d'autres fonctions notamment : le système nerveux central, le système endocrinien, la fonction reproductrice, rénale et hématologique.
- ❖ Explorer les marqueurs de stress oxydatif tel que la malonalaldéhyde, le super oxyde dismutase, le glutathion transférase et réductase et la catalase.
- ❖ Chercher à améliorer l'effet toxique de la CYP par la supplémentation des antioxydants à savoir la vitamine C, E...

*REFERENCES*

*BIBLIOGRAPHIQUES*

Références bibliographiques

A

- **Abdou, R. H. & Sayed, N., 2019.** Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Nano-Selenium against Cypermethrin-Induced Liver Toxicity. *CellBio*, 8(04), 53.
- **Abdul-Hamid, M. Moustafa, N. & Mowafy, L., 2017.** Cypermethrin-induced histopathological, ultrastructural and biochemical changes in liver of albino rats: The protective role of propolis and curcumin. *Beni-Suef University journal of basic and applied sciences*, 6(2), 160-173.
- **Akashe, M. M. Pawade, U. V. & Nikam, A. V., 2018.** Classification of pesticides: a review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 9(4), 144-150.
- **Alwan, A. K., 2015.** Toxic effects of cypermethrin on liver and kidney of male domestic rabbits.
- **Armstrong, L. E. & Guo, G. L., 2019.** Understanding environmental contaminants' direct effects on non-alcoholic fatty liver disease progression. *Current environmental health reports*, 6(3), 95-104.
- **Aznar-Aleman, Ò. Eljarrat, E., 2020.** Introduction to Pyrethroid Insecticides: Chemical Structures, Properties, Mode of Action and Use. In *The Handbook of Environmental Chemistry*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany.
- **Aznar-Aleman, Ò. Giménez, J. de Stephanis, R. Eljarrat, E. & Barceló, D., 2017.** Insecticide pyrethroids in liver of striped dolphin from the Mediterranean Sea. *Environmental Pollution*, 225, 346-353.

B

- **Baldi, I. Cordier, S. Coumoul, X. Elbaz, A. Gamet-Payrastre, L. Lebailly, P. Multigner, L. Rahmani, R. Spinosi, J. & van Maele-Fabry, G., 2013.** *Pesticides: effets sur la santé*. Thèse de doctorat, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris)
- **Batsch, D., 2011.** *L'impact des pesticides sur la santé humaine*. Thèse de doctorat d'Etat en pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1, France.
- **Baudin, B., 2017.** Exploration biochimique du foie en 2017. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017(490), 25-33.

- **Berthélémy, S., 2015.** Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 54, no. 544, pp. 59–61.
- **Bogdanos, D. P., Gao, B. & Gershwin, M. E., 2013.** Liver Immunology. *Compr. Physiol.* **3**, 567–598.
- **Brooker, C. 2001.** Le corps humain: Étude, structure et fonction. Foie et voies biliaires. <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
- **Burban, A., 2017.** Mécanismes impliqués dans la cholestase d'origine médicamenteuse : perturbations de la voie ROCK/MLCK et du profil intracellulaire des acides biliaires. Thèse pour le grade de Docteur De L'université De Rennes 1.

### C

- **Castaing, D., & Veilhan, L. A., 2006.** Anatomie du foie et des voies biliaires. *Liver and biliary tract anatomy*.
- **Cunha, E. O. Reis, A. D. Macedo, M. B. Machado, M. S. & Dallegrove, E., 2019.** Ototoxicity of cypermethrin in Wistar rats. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, **86**, 587-592.

### D

- **De Bari, B. Pointreau, Y. Rio, E. Mirabel, X. Mornex, F., 2010.** Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : Le foie.
- **Dewre, R., & Drion, P., 2006.** Vers une meilleure gestion du lapin en tant qu'animal de laboratoire: état des lieux et perspectives. In *Annales Médecine Vétérinaire*, **150**, pp. 153-162).
- **Doherty, D.G., 2016.** Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review. *J Autoimmun* ; **66**: 60- 75.

### E

- **Eraslan, G. Kanbur, M. Siliğ, Y. Karabacak, M. Soyer Sarica, Z. & Şahin, S., 2016.** The acute and chronic toxic effect of cypermethrin, propetamphos, and their combinations in rats. *Environmental toxicology*, **31**(11), 1415-1429.

- **Esneault, S., 2009.** Planning pour la thérapie de tumeur du foie par ultrasons hauteintensité. Thèse pour le grade de docteur de l'université de Rennes 1.

### F

- **Febvre-James, M., 2019.** *Effets régulateurs du ruxolitinib sur l'expression de marqueurs de l'inflammation et de protéines de détoxification des médicaments* (Doctoral dissertation, Université Rennes 1).
- **Fent, K. Schmid, M. & Christen, V., 2019.** Global transcriptome analysis reveals relevant effects at environmental concentrations of cypermethrin in honey bees (*Apis mellifera*). *Environmental Pollution*, 259, 113715.

### G

- **Garreau H., Theau-Clement M., 2015.** Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication. in:Le lapin : de la biologie à l'élevage (Gidenne T., ed.), Quae . 13-32
- **Giraudet, P. Pre, J. Bouige, D. Coudon, B., 1979.** Biochimie tissulaire humaine. Paris.
- **Goubier, A., 2006.** Foie et tolérance périphériqueRôle des cellules dendritiques plasmacytoïdes et des cellules NK-T. Thèse de doctorat. L'Université Claude Bernard - Lyon 1.
- **Grant, D., 1991.** Detoxification pathways in the liver. *Journal of inherited metabolic diseases*. 14, 421–430
- **Gupta, R. C. Mukherjee, I. R. M. Malik, J. K. Doss, R. B. Dettbarn, W. D. & Milatovic, D., 2019.** Insecticides. In *Biomarkers in toxicology* (pp. 455-475). Academic Press.

### H

- **Hassaan, M. A. & El Nemr, A., 2020.** Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. *The Egyptian Journal of Aquatic Research*. 46(3), 207–220

- **He, K. Tang, Q. Gong, M. Yang, S. Chen, X., Zhu, H. Liu, D. & Huang, B., 2020.** A transcriptomic study of selenium against liver injury induced by beta-cypermethrin in mice by RNA-seq. *Functional & integrative genomics*, 20(3), 343-353.
- **Hocine, L. Merzouk, H. Merzouk, S. A. Ghorzi, H. Youbi, M. & Narce, M., 2016.** The effects of alpha-cypermethrin exposure on biochemical and redox parameters in pregnant rats and their newborns. *Pesticide biochemistry and physiology*, 134, 49-54.

### I

- **Idrissi, M. Aït Daoud, N. Ouammi, L. Rhalem, N. Soulaymani, A. & Soulaymani Bencheikh, R., 2010.** Intoxication aigüe par les pesticides: Données du Centre Anti Poison du Maroc (1989-2007). *Toxicologie Maroc*, 4(1), 5-7.
- **Islam, M. S. & Hoque, M. M., 2015.** Clinico-haematological and histopathological features of the Swiss albino mice *Mus musculus* L. in response to chronic cypermethrin exposure. *Response to Chronic Cypermethrin Exposure*, Schol Acad J Bio.3(5) 421-428.
- **Iyiola, O. A. Sulaiman, A. F. Sulaiman, A. A. Anifowoshe, A. T. Akolade, J. O. Adisa, M. J. Otohinoyi, D. A. Rotimi, D. Batiha, G. E. Maimako, R. F. & Adeyemi, O. S., 2019.** Cypermethrin and chlorpyrifos raises serum urea level and causes abnormal sperm morphology in Wistar rats. *Biointerface research in applied chemistry*. 9, 3969–3973.

### K

- **Kanbur, M. Siliğ, Y. Eraslan, G. Karabacak, M. Sarıca, Z. S. & Şahin, S., 2016.** The toxic effect of cypermethrin, amitraz and combinations of cypermethrin-amitraz in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(6), 5232-5242.
- **Kaneko, H., 2010.** Pyrethroid chemistry and metabolism. In *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (pp. 1635-1663). Academic Press.
- **Kim, K. H. Kabir, E. & Jahan, S. A., 2016.** Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of the total environment*, 575, 525-535.

### L

- **Lafortune. M. Denys. A. Sauvanet. A. Schmidt. S., 2007.** Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. *Journal de radiologie*, 7, p1020-1035

- **Lapierre, P. Alvarez, F., 2007.** Le foie : un organe du système immunitaire ? Médecine/Sciences. N° 11, vol. 23.
- **Lima, E. A. Godoy, W. A. & Ferreira, C. P., 2012.** Integrated Pest Management and Spatial Structure. Insecticides-Advances in Integrated Pest Management, In Tech.

### M

- **Mahmood, I. Imadi, S. R. Shazadi, K. Gul, A. & Hakeem, K. R., 2016.** Effects of pesticides on environment. In *Plant, soil and microbes* (pp. 253-269). Springer, Cham.
- **Mamun, M. A. A. Illa, I. J. Haque, K. M. F. & Ferdousi, Z., 2014.** Histological study of the effects of cypermethrin on liver and kidney tissues of mice model. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9(5), 121-128.
- **Marrs, T. C., 2012.** *Mammalian toxicology of insecticides* (No. 12). Royal Society of Chemistry.
- **Mossa, A. T. H. Heikal, T. M. Belaiba, M. Raelison, E. G. Ferhout, H. & Bouajila, J., 2015.** Antioxidant activity and hepatoprotective potential of *Cedrelopsis grevei* on cypermethrin induced oxidative stress and liver damage in male mice. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 1-10.
- **Mossa, A. T. H. Ibrahim, F. M. Mohafrash, S. M. Abou Baker, D. H. & El Gengaihi, S., 2015.** Protective effect of ethanolic extract of grape pomace against the adverse effects of cypermethrin on weanling female rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 381919.

### P

- **Ploton, M., 2018.** Impact de la phosphorylation de fxr par la pka sur son activité transcriptionnelle et sur la régulation de la néoglucogenèse hépatique. Thèse doctorat en Sciences biologiques pharmaceutiques. Université Lille. France. 57-63pp.
- **Priyanka, Raj, A. Madan, P. & Rani, S., 2020.** Adverse Effects Of Cypermethrin: A Review. *International journal of scientific & technology research*. 9 (4).

### R

- **Rakhimol, K. R. Thomas, S. Volova, T. & Jayachandran, K., 2020.** *Controlled release of pesticides for sustainable agriculture.* Springer International Publishing.
- **Ravula, A. R. & Yenugu, S., 2021.** Effect of oral administration of a mixture of pyrethroids at doses relevant to human exposure on the general and male reproductive physiology in the rat. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208, 111714.
- **Repetto, R. & Baliga, S. S., 1996.** *Pesticides and the immune system: the public health risks* (p. 100). Washington, DC: World Resources Institute.

### S

- **Sherif, R. Mishi, A. Bloomston, M., 2010.** Liver anatomy. Elsevier 643–653.
- **Shokrzadeh, M. & Saravi, S. S. S., 2011.** Pesticides in agricultural products: analysis, reduction, prevention. *Pesticides-Formulations, Effects, Fate; Stoytcheva, M., Ed*, 225-242.
- **Simon, U. David, O. Peter, R. Joseph, R. Ijeoma, C. Celestine, N., 2018.** Pathological effects of cypermethrin on the testes and accessory sexual glands of Yankasa rams. *Arch Pathol Clin Res.* 2:6-12
- **Singh, D. Irani, D. Bhagat, S. & Vanage, G., 2019.** Cypermethrin exposure during perinatal period affects fetal development and impairs reproductive functions of F1 female rats. *Science of The Total Environment*, 707, 135945.
- **Solomon, I. P. Oyebadejo, S. A. Udoh, U. H. & Uyanga, V. A., 2014.** Effect of feeding dumpsite forage calapo (*Calopogonium mucunoides*) on the histology of the kidney and liver of rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*). *Journal of agriculture and environmental sciences*, 3(3), 91-104.
- **Srivastava, B. D. Srivastava, M. Srivastav, S. K. Suzuki, N. & Srivastav, A. K., 2018.** Cypermethrin-induced liver histopathology in rat: Protective role of jamun seed and orange peel extracts. *Iranian Journal of Toxicology*, 12(4), 25-30.
- **Sun, S. Hu, R. & Zhang, C., 2021.** Pest control practices, information sources, and correct pesticide use: Evidence from rice production in China. *Ecological Indicators*, 129, 107895.

### T

- **Trefts, E. Gannon, M. & Wasserman, D. H., 2017.** *The liver.* *Current Biology*, 27(21), R1147–R1151.

U

- **Ullah, R. Zuberi, A. Ullah, S. Ullah, I. & Dawar, F. U., 2014.** Cypermethrin induced behavioral and biochemical changes in mahseer, Tor putitora. *The Journal of toxicological sciences*, 39(6), 829-836.

V

- **Vardavas, A. I. Stivaktakis, P. D. Tzatzarakis, M. N. Fragkiadaki, P. Vasilaki, F., Tzardi, M. Datseri, G. Tsiaoussis, J. Alegakis, A. K. Tsitsimpikou, C. Rakitskii, V. N. Carvalho, F. & Tsatsakis, A. M., 2016.** Long-term exposure to cypermethrin and piperonyl butoxide cause liver and kidney inflammation and induce genotoxicity in New Zealand white male rabbits. *Food and chemical toxicology*, 94, 250-259.
- **Vemo, B. N. Kenfack, A. Ngoula, F. Nantia, E. A. Ngaleu, C. C. N. Guiekep, A. J. N. Tsambou, A. M. M. Yidjeu, F. N. Nelo, C. P. & Tegua, A., 2018.** Toxicity and reproductive parameters impairment of cypermethrin in male guinea pig (*Cavia porcellus*). *Turkish journal of agriculture-food science and technology*, 6(2), 130-135.

X

- **Xue, Q. Pan, A. Wen, Y. Huang, Y. Chen, D. Yang, C. X. Xu, J. H. Yang, J. Pan, J. & Pan, X. F., 2021.** Association between pyrethroid exposure and cardiovascular disease: A national population-based cross-sectional study in the US. *Environment International*, 153, 106545.

Y

- **Yao, G. Jing, X. Liu, C. Wang, P. Liu, X. Hou, Y. Zhou, Z. & Liu, D., 2017.** Enantioselective degradation of alpha-cypermethrin and detection of its metabolites in bullfrog (*rana catesbeiana*). *Ecotoxicology and environmental safety*, 141, 93-97.
- **Young, B. Lowe, J. S. Stevens, A. Heath, J. W., 2006.** Wheater's functional histology: a text and colour atlas. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier. p. 251-62.
- **Yu, S. J., 2014.** *The toxicology and biochemistry of insecticides*. CRC press.

**Z**

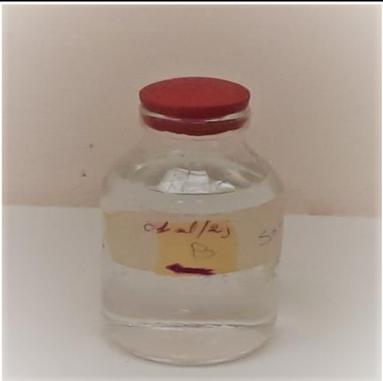
- **Zacharia, J. T., 2011.** Identity, physical and chemical properties of pesticides. In: Stoytcheva M (ed) Pesticides in the modern world - trends in pesticides analysis. Intech Publisher, Rijeka, pp 1–18.
- **Zhou, L. Zhou, M. Tan, H. & Xiao, M., 2020.** Cypermethrin-induced cortical neurons apoptosis via the Nrf2/ARE signaling pathway. *Pesticide biochemistry and physiology*, 165, 104547.

# ANNEYES

A large, purple, serif font spelling out the word "ANNEYES". The letters are bold and have a slight shadow effect behind them, consisting of several parallel lines that create a sense of depth and movement, extending to the left and slightly downwards.

## Annexes

## Annexe 1 : matériel utilisé dans ce travail

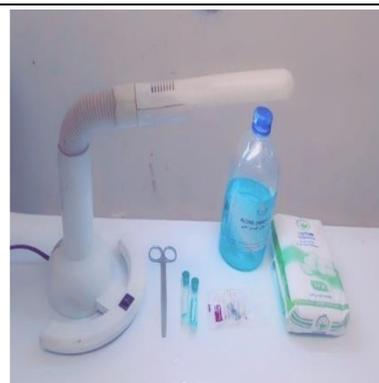
		
Aliment du lapin		
		
Biberon d'abreuvement	Mangeoire	Balance (pour la pesée des lapins)
		
Balance de précision (pour la pesée des organes)	Glacière	Eau distillé



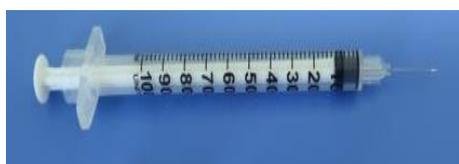
Contention du lapin pour le prélèvement



Epicrânienne



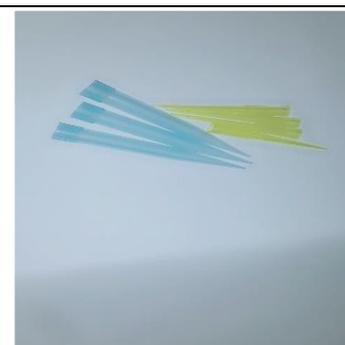
Matériel du prélèvement



Seringue à insuline pour le gavage



Micropipette



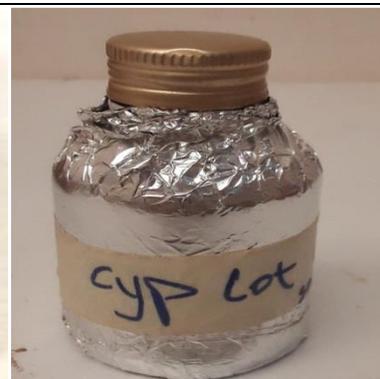
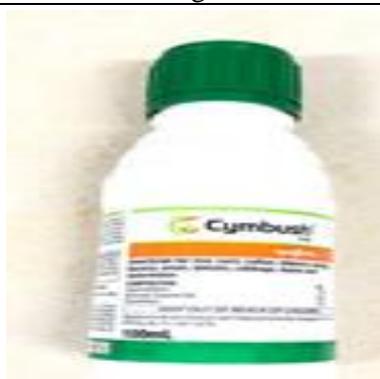
Embouts (bleu et jaunes)



Centrifugeuse



Trousse de dissection



Cyperméthrine



Réactifs pour le dosage

## Annexe 2 : Tableaux des différents réactifs utilisés dans les dosages des paramètres biochimiques

### Glycémie :

<b>Réactif</b>	Tampon phosphate	150 mmol/ L
	Glucose oxydase	$\geq 20\ 000$ UI/ L
	Peroxydase (POD)	$\geq 1\ 000$ UI/ L
	4 amino antipyrine (PAP)	0,8 mmol / L
	Chloro 4 phénol	2 mmol / L
<b>Etalon</b>	Glucose	1 g / L (5,55 mmol / L)

### Procédure :

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

**ALAT :**

<b>Réactif 1: R1</b>	Tampon Tris, PH 7,5	125 mmol / L
	L – alanine	680 mmol / L
	LDH	$\geq 2\ 000$ U / L
	Azide de sodium	$\leq 0,5\ %$
<b>Réactif 2 : R2</b>	$\alpha$ – cétooglutarate	97 mmol / L
	NADH	1,1 mmol / L
	Azide de sodium	$< 0,1\ %$

**Procédure**

Longueur d'onde : 340 nm

<b>Réactif de travail (4 volumes de R1 + 1 volume de R2)</b>	1000 $\mu$ l
<b>Echantillon</b>	50 $\mu$ l

**ASAT :**

<b>Réactif 1 : R1</b>	Tampon Tris, PH 7,8	100 mmol / L
	L – Aspartate	330 mmol / L
	LDH	$\geq 2\ 000$ $\mu$ l
	MDH	$\geq 1\ 000$ $\mu$ l
	Azide de sodium	$< 0,1\ %$
<b>Réactif 2 : R 2</b>	$\alpha$ – cétooglutarate	78 mmol / L
	NADH	1,1 mmol / L
	Azide de sodium	$< 0,1\ %$

**Procédure :**

<b>Réactif de travail (4 volumes de R1+ 1 volume R2)</b>	1000 µl
<b>Echantillon</b>	50 µl

**γ-GT :**

<b>Réactif 1 : R1</b>	Glycylglycine, PH 7,7	138 mmol /L
	Azide de sodium	< 0,1 %
<b>Réactif 2 : R2</b>	GLUPA-C	23mmol / L
	Azide de sodium	< 0,1 %

**Procédure**

<b>Réactif R1</b>	220 µl
<b>Echantillon</b>	20 µl
<b>Réactif R2</b>	55 µl

**Bilirubine total et direct :**

<b>Flacon R1 (D)</b>	Acide sulfanilique	30 mmol/L
	Acide hydrochlorique	150 mmol/L
<b>Flacon R2 (T)</b>	Acide sulfanilique	30 mmol/L
	Acide hydrochlorique	50 mmol/L
	Diméthylsulfoxyde DMSO	7 mol/L
<b>Flacon R3</b>	Nitrite de sodium	29 mmol/L

**Procédure :**

	<b>Blanc</b>	<b>B. Totale</b>	<b>Blanc</b>	<b>B. Directe</b>
<b>R 1 (D) (ml)</b>	-	-	1.5	1.5
<b>R 2 (T) (ml)</b>	1.5	1.5	-	-
<b>R 3 (µl)</b>	-	50	-	50
<b>Echantillon (µl)</b>	100	100	100	100