

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université BLIDA 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : ANALYSE BIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

Option : GENIE BIOLOGIQUE

Thème :

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE DE L'EFFET
NEPHROPROTECTEUR DE LA VITAMINE C CHEZ LE
LAPIN TRAITE PAR LAMBDA CYHALOTHRINE

Présenté par : M^{elle} MERABBIA IKRAM & M^{elle} MOUAICI RAMELA

Date de soutenance : --/--/2016

Devant le jury d'examen composé de :

M^{me} Hamzi W.....M.A.A.....USDB1..... Présidente

M^{me} Metidji H.M.A.A.....USDB1.....Examinatrice

M^{me} Khaldoun H.....M.C.B.....USDB1.....Promotrice

Année Universitaire 2015/2016

Remerciements

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce Travail. Au terme de ce travail, nous adressons nos remerciements les plus sincères à notre encadreur **Mme KHALDOUNE.H** pour nous avoir permis de bénéficier de son grand savoir dans le domaine, pour sa pédagogie, ses compétences, sa modestie et son aide précieuse tout au long de ce projet même pendant les moments les plus difficile. Vraiment merci pour une qualité d'encadrement si sérieuse et si consistante.

Nous tenons également à remercier tous les membres de notre jury d'avoir acceptées d'évaluer notre travail. Nous remercions également **Mme Hanzi .W** d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance. Nous remercions également **Mme Metidji.H** pour l'honneur qu'elles nous ont fait d'avoir acceptées d'examiner ce travail.

Nos sincères remerciement et gratitudes s'adressent à tous les membres de laboratoire pharmacotoxicologie-SALDAL de Médea, pour leur aide et leur sympathie

Nos remerciements à **Mme Djennas.N** médecin au laboratoire d'anatomopathologie de CHU Parnet de nous avoir accueilli pour la réalisation de l'étude histologique.

Nos remerciements le responsable de laboratoire de recherche d'Ecobiologie de l'Ecole Normale Supérieure de nos avoir accueilli pour leur aide et leur sympathie



Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*A ceux qui ont sacrifié leur vie pour moi, à ceux qui n'ont
jamais cessé de m'encourager et de me soutenir, à ceux qui
leur amour ma donné la volonté pour aller plus toujours en
avant, Mes très chers parents, que dieu les protège.*

A mes très chers frères

A mes très merveilleuses sœurs

*A mon binôme **Ramela** que dieu le protège.*

*A tous mes amis qui ont rendu ma vie agréable et pleine de
bons souvenirs.*

A tous ceux qui j'aime.....

Je dédie ce modeste travail

Ikram

Dédicace

A Mes Très Cher Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes chères soeurs Fella ;mériem ;roufeida qui m'ont toujours soutenu.

A mon frère khaled

A mes chères cousin et cousine surtout la petite riam

Aa toutes la familles mouaici et hammoudane

Ramela

Résumé

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à évaluer la toxicité subaiguë d'un insecticide lambda cyhalothrine suite à une administration par voie orale d'une même dose de 10 mg/kg/poids corporel chez les lapins male de souche Néo-zélandaise, et leur atténuation suite à une co-administration de deux forme de vitamine C (sigma et additif) à la dose de 200 mg/kg/jour administré par voie intra péritonéale. Les effets ont été observés sur l'évolution pondérale, la variation des paramètres biochimiques (urée, créatinine et acide urique), et l'histopathologie du rein. Le suivi de l'évolution pondérale a montré une perturbation de prise du poids chez les lapins traités par Lambda cyhalothrine et vitamine C par rapport au témoin. Lambda cyhalothrine a provoqué une augmentation de taux de l'urée (16%), créatinine (2%) et acide urique (9%), chez les lapins traité uniquement par ce dernier, alors que le traitement supplémentaire par les deux forme de la vitamine C a pu améliorer ces paramètres. Le poids absolu du rein a diminué chez le groupe traité par lambda cyhalothrine par rapport au groupe témoin. Cependant, une augmentation significative dans le poids du rein est marquée chez les groupes traités par la supplémentation de deux formes de vitamine C par rapport au témoin. L'examen histopathologique du rein a révélé, chez les lapins traité uniquement par lambda cyhalothrine une désorganisation structurale du parenchyme rénale, une congestion vasculaire, une dilatation tubulaire, élargissement de la chambre glomérulaire. Une architecture normale de parenchyme rénal a été observée chez les lapins traités par la vitamine C.

Il s'avère que lambda cyhalothrine provoque une néphrotoxicité, et la vitamine C améliore ces atteintes.

Mots clés : Lapin, Lambda cyhalothrine, Vitamine C, Paramètre biochimique, néphrotoxicité.

Abstract

In this study we were interested to assess the toxicity subacute of lambda cyhalothrin following oral administration of a single dose of 10 mg / kg / body weight in male rabbits of New Zealand strain, and mitigation following co-administration of two forms of vitamin C (sigma and additive) at a dose of 200 mg / kg / day administered intraperitoneally. The effects were observed on weight changes, changes in biochemical parameters (urea, creatinine and uric acid), and histopathology of the kidney. Monitoring the weight change showed a weight gain of disturbance in rabbits treated with Lambda cyhalothrin and vitamin C compared to control. Lambda cyhalothrin caused an increase in urea levels, creatinine and uric acid in rabbits treated solely by the latter, while the additional processing by the two forms of vitamin C could reduce these values. The absolute kidney weight decreased in the group treated with lambda cyhalothrin compared to the control group. However, a significant increase in the weight of the kidney is pronounced in the groups treated by supplementation of the two forms of Vitamin C compared to the control. Histopathological examination of the kidney rabbits treated only with lambda cyhalothrine revealed structural disorganization of renal parenchyma, vascular congestion, tubular dilation, enlargement of glomerular room. A normal architecture of the renal parenchyma was observed in rabbits treated with vitamin C.

At the end of these results, it appears that lambda cyhalothrin causes nephrotoxicity, and vitamin C improves the abuses.

Keywords: Rabbits, Lambda cyhalothrine, Vitamin C, Biochemical parameters, nephrotoxicity.

ملخص

في هذه الدراسة نحن مهتمون بدراسة الآثار السمية تحت الحادة للامدا سيهالوترين على ذكر الأرانب من سلالة نيوزيلندا عن طريق إعطائهم جرعة واحدة عن طريق الفم تقدر ب 10 ملغ / كغ / وزن الجسم ، وتخفيفها بفعل حقن داخل الصفاق لجرعة 200 ملغ / كغ / يوم من فيتامين(ج) بنوعيه (سيقما و المضافات). وقد لاحظنا هذه الآثار على تغيرات الوزن ووظيفة الكلى، اضطرابات في التحاليل البيوكيميائية (اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك)، والتشريح المرضي للكلى. سجلنا اضطرابات في الوزن بالنسبة للأرانب المعالجة ب لامدا سيهالوترين و كذلك الأرانب المعالجة بالفيتامين ج) بنوعيه وهذا مقارنة بالشاهد. أما فيما يخص التحاليل البيو كيميائية سجلنا ارتفاع نسبة كل من (اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك) بالنسبة للأرانب المعالجة بالمادة فقط، في حين العلاج الإضافي بفيتامين ج) بنوعيه أدى إلى انخفاض في هذه القياسات مقارنة بالشاهد. انخفاض الوزن المطلق للكلى عند لأرانب المعالجة ب لامدا سيهالوتغين فقط في حين سجلنا ارتفاع في الوزن المطلق للكبد و هذا مقارنة بالمجموعة الشاهدة. اظهر التشريح المرضي للأرانب المعالجة لامدا سيهالوترين فقط اختلال في الهيكلة النسيجية للكلى، احتقان الأوعية الدموية، واتساع أنبوبي ، توسيع غرفة الكبيبي. أما عند الأرانب المعالجة بالفيتامين ج) بنوعيه لاحظنا بنية نسيجية للكلى عادية تشبه لبنية الكلى عند الشاهد. من خلال هذه النتائج يظهر أن لامدا سيهالوترين يؤدي إلى سمية الكلى وأن الفيتامين ج)يعمل على تحسين هذا الخلل.

الكلمات المفتاحية: ارانب، لامدا سيهالوترين، فيتامين ج ، تحاليل بيوكيميائية، سمية الكلى.

SOMMAIRE

Sommaire

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	3
I.1 REIN	3
I.1.1 Anatomie.....	3
I.1.2 structure.....	3
I.1.2.1 capsule fibreuse.....	3
I.1.2.2 sinus rénal.....	4
I.1.2.3 pédicule rénal.....	4
I.1.2.4 Vascularisation intra-rénale.....	4
I.1.2.5Innervation.....	4
I.1.3 Histologie du rein.....	4
I.1.3.1.Néphron.....	5
I.1.3.1.1 Corpuscule rénale.....	6
I.1.3.1.1.1 Capsule de Bowman.....	6
I.1.3.2 Partie tubulaire.....	7
I.1.6 Rôle physiologique du rein.....	8
I.2 PESTICIDES	9
I.2.1 Généralités.....	9
I.2.2 Formes des pesticides	9
I.2.3 Classification.....	9
I.2.3.1 Classification biologique	9
I.2.3.2 Classification chimique	9
I.2.3.3 Classification selon l'organisation mondiale de la santé.....	10
I.2.4 Voie d'exposition aux pesticides.....	11
I.2.5 Modes de toxicité.....	11
I.2.5.1 Toxicité à court terme ou aigüe	11
I.2.5.2 Toxicité à moyen terme (Subaigüe ou sub-chronique).....	12
I.2.5.3 Toxicité à long terme ou chronique.....	12
I.2.5.4 Autres effets.....	13
I.3. Pyréthrianoïde de synthèse.....	13
I3.1 Généralité	13
I.3.2 Domaine d'application des pyréthrianoïdes.....	14

SOMMAIRE

I.3.3	Caractéristiques physicochimiques.....	14
I.3.4	Mode d'action.....	15
I.3.5	Toxicité des pyréthriinoïdes.....	16
I.4	LAMBDA CYHALOTHRINE (LCT).....	17
I.4.1	Généralité	17
I.4.2	Utilisation de lamda cyhalotrine	17
I.4.3	Efficacité de lamda cyhalotrine	17
I.4.4	Caractéristique de lambda cyhalothrine	18
I.4.5	Mode d'action.....	18
I.4.6	Toxicité.....	18
I.5	VITAMINE C.....	19
I.5.1	Généralité.....	19
I.5.2	Propriété oxydoréductrice et stabilité.....	20
I.5.3	Source.....	20
I.5.4	Métabolismes.....	20
I.5.5	Synthèse de la vitamine C chez l'homme et l'animale.....	21
I.5.6	Rôles physiologique.....	21
I.5.6.1	Rôle antioxydant	22
I.5.6.2	Rôle d'hydroxylation.....	22
I.5.7	Toxicité.....	23
CHAPITRE II	: MATERIEL ET METHODES	24
II.1	Matériel.....	25
II.1.1	Matériel biologique.....	25
II.1.2	Matériel non biologique.....	25
II.2	Méthodes.....	25
II.2.1	Protocole expérimental.....	25
II.2.2	Préparation des lots	26
II.2.3	Préparation des doses du produit administré.....	27
II.2.4	Traitement des animaux.....	27
II.2.5	Prélèvement sanguin.....	28
II.2.6	Prélèvement des organes.....	28
II.2.7	Technique de dosage.....	29
II.2.7.1	Dosage de l'urée plasmatique.....	29
II.2.7.2	Dosage de l'acide urique.....	30

SOMMAIRE

II.2.7.3 Dosage de la créatinine.....	32
II.2.8 Etude histologique des reins.....	33
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION.....	36
III.1 Résultats.....	36
III.1.1 Évolution du poids corporel.....	36
III.1.2 Action sur le poids absolu des reins.....	38
III.1.3 Variation des paramètres biochimiques.....	39
III.1.3.1 la créatinémie.....	39
III.1.3.2 L'urée.....	40
III.1.3.3 Acide urique.....	41
III.1.4 Résultats de l'étude histologique.....	42
III.2 Discussion.....	49
Conclusion et perspectives.....	53
Références Bibliographiques.....	54
Annexes	

Introduction

Le développement de l'agriculture est accompagné par l'utilisation des produits phytosanitaires ou pesticides partout dans le monde. Cette utilisation de pesticides a montré ses avantages notamment dans l'augmentation des rendements de production par l'élimination ou la réduction des prédateurs des cultures. Toutefois, derrière ces bienfaits, se cachent des effets insidieux dont les méfaits sur l'environnement, sur la qualité des produits agricoles, et sur la santé des populations. Sur ce dernier point, l'OMS estime à plus d'un million de personnes victimes annuellement d'intoxication dont vingt mille en sont morts. L'utilisation des pesticides nécessite certaines connaissances pour garantir une production de qualité, compétitive au niveau des marchés de consommation (**Id El Mouden, 2010**).

L'Algérie est classée parmi les pays qui utilisent de très grandes quantités de pesticides, dont l'Association Algérienne pour la Protection de l'Environnement tire la sonnette d'alarme «L'Algérie est un grand consommateur de pesticides: 30000 tonnes sont épandues chaque année » (**Chiali, 2013**).

Parmi ces biopesticides les insecticides produits par certaines espèces du chrysanthème (plante) et appartenant à la famille des pyréthrinoïdes de synthèse (**Beugnet, 2004 ; Fetoui et Zeghal, 2010**), Lambda-cyhalothrine(LCT) est un insecticide pyréthrinoïde de synthèse utilisé dans le monde entier dans le secteur agricole et dans les maisons, pour lutte contre les ravageurs, pour la protection des denrées alimentaires et le contrôle des maladies vectorielles (**Hamdi et al., 2009**). Lambda-cyhalothrine, est commercialisé sous plusieurs formulations dont le **Karate® 50 g/L**, qui a une forte activité par ingestion et agit légèrement par contact (**Hamadi et al., 2008**).

L'acide ascorbique ou la vitamine C est l'une des vitamines importantes et essentielles pour la santé humaine. Elle est nécessaire pour de nombreuses fonctions physiologiques de la biologie humaine (**Naidu, 2003**). Elle joue un rôle prépondérant dans la biosynthèse du collagène, de la carnitine, l'activation des hormones, elle intervient dans le métabolisme de certains acides aminés et vitamines, et est importante pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Cette vitamine aide aussi le foie à détoxifier les xénobiotiques. Ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires sont associées à son pouvoir réducteur. La vitamine C a été associée à la réduction de l'incidence du cancer et de la tension artérielle (**Wilingo, 2005**).

La présente étude examine la néphrotoxicité, les variations des paramètres biochimiques et histopathologie du rein suite à un traitement par lambda-cyhalothrine (LCT) chez les lapins mâles de souche Néo-zélandaise et leur atténuation possible par la vitamine C.

Notre travail s'inscrit dans ce cadre et a pour objectif d'évaluer l'effet protecteur de la vitamine C suite à une intoxication par lambda-cyhalothrine sur l'évolution pondérale, la variation de quelques paramètres biochimiques et l'histopathologie du rein chez le lapin.

Le premier chapitre de ce manuscrit est constituée d'une recherche bibliographique qui commence par des généralités sur le rein organe de détoxification, ainsi que des généralités sur les pesticides et de leur toxicité, se poursuit par des généralités sur la famille des pyrethrinoïdes et notre produit karate® « lambda-cyhalothrine », et se termine par un rappel sur la vitamine C.

Le deuxième chapitre les matériels et méthodes utilisés. Et enfin le chapitre trois traite les résultats obtenus suivis de leur discussion. On finit par une conclusion générale et des perspectives.

I.1 REIN

I.1.1 Anatomie

Chez les mammifères les deux reins sont placés en position dorsale dans la cavité abdominale de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le rein droit est placé un peu en avant du rein gauche. Le rein droit est localisé entre la 13^{ème} vertèbre thoracique et la seconde lombaire ; alors que le rein gauche est localisé entre la deuxième et quatrième vertèbre lombaire (**Figure 1**) (**Osborn et Fletcher, 1999**).

Le rein présente deux faces lisses (face dorsale et ventrale), deux extrémités arrondies et épaissies (extrémité crâniale et caudale), deux bord rond, l'un latéral convexe et l'autre médial concave, le bord médial, plus court que le bord latéral, est profondément échancré dans sa partie moyenne par le hile rénal. Ce hile constitue la zone de pénétration ou d'émergence des vaisseaux, des nerfs et des voies excrétrices de l'urine. Il donne accès au sinus rénal (**Lignereux, 1996**).

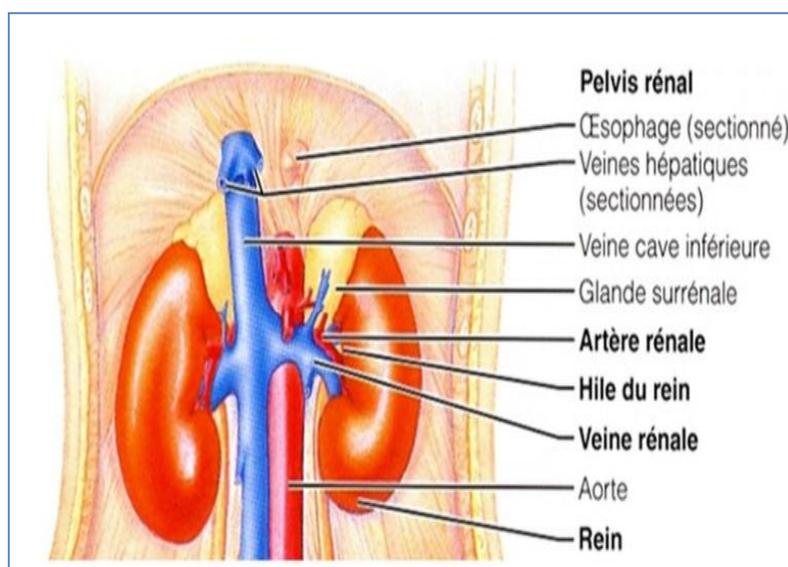


Figure1 : Localisation anatomique des reins (**Marieb, 2005**)

I.1.2 Structure

Le rein est constitué d'une capsule fibreuse, d'un tissu parenchymateux, d'une vascularisation et d'un pédicule rénal (**Marieb, 2005**).

I.1.2.1 Capsule fibreuse

La capsule fibreuse, mince et blanchâtre, entoure complètement le rein et pénètre par le hile pour s'étaler dans le sinus rénal. Elle rejoint la tunique conjonctive qui engaine les

vaisseaux et les voies excrétrices. En dehors de toute inflammation, la capsule fibreuse est facilement détachable du tissu sous-jacent (**Barone, 1990**).

I.1.2.2 Sinus rénal

Le sinus rénal est une cavité profonde et aplatie, allongée dans le même sens que le rein. Le hile s'ouvre à son bord médial. Il comprend le bassinnet et les principaux vaisseaux et nerf de l'organe. Le tout est contenu dans un conjonctif lâche, plus au moins grasseux. De multiples orifices permettent à l'urine d'être déversée dans le bassinnet (**Lignereux, 1996**).

I.1.2.3 Pédicule rénal

L'ensemble des éléments qui pénètrent ou qui émergent du hile rénal constitue le pédicule rénal. Il s'agit des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs, ainsi que des voies excrétrices. (**Browns, 2003**).

I.1.2.4 Vascularisation intra-rénal

- **Artère rénale** : L'artère rénale se divise au niveau du hile en plusieurs branches vasculaires à l'origine des artères segmentaires. Les artères segmentaires donnent naissance aux artères inter-lobaires qui s'irradient dans la médulla. Elles sont à l'origine des artères arciformes, au niveau de la jonction cortico-médullaire. Les réseaux veineux sous-scapulaire présentent un diamètre important chez le lapins. ces veines sont localisées à la surface du rein d'où leur nom de veine capsulaire (**Bernard, 2003**).

- **Veine rénale** : La veine rénale prend naissance dans le sinus du rein. Elle rejoint la veine cave caudale. La veine rénale gauche est toujours nettement plus longue que la droite car elle croise la face ventrale de l'aorte abdominale. Le rein droit est directement voisin de la veine cave caudale (**Bernard, 2003**).

I.1.2.5 Innervation

Il existe une innervation afférente et efférente du rein. La majorité des fibres nerveuses appartiennent au système sympathique (**Browns, 2003**).

I.1.3 Histologie du rein

En coupe longitudinale, le rein des mammifères est composé de trois régions, une région externe de couleur rougeâtre, le cortex rénal, situé en périphérie, sous la capsule et d'une région brun-rougeâtre interne la médulla (**Floege et al., 2010**). L'ensemble, du cortex et de la médulla forment le parenchyme rénal pluripyramidaire (**Figure 2A**), qui se termine par une «papille rénale» de forme conique le bassinnet celui-ci se jette dans l'uretère. Cependant,

Chez les rongeurs, les reins sont unipyramidaires, dans ceux-ci l'uretère se dilate en un bassinnet ou débouchent les tubes collecteurs (Bernard, 2013) (Figure 2B).

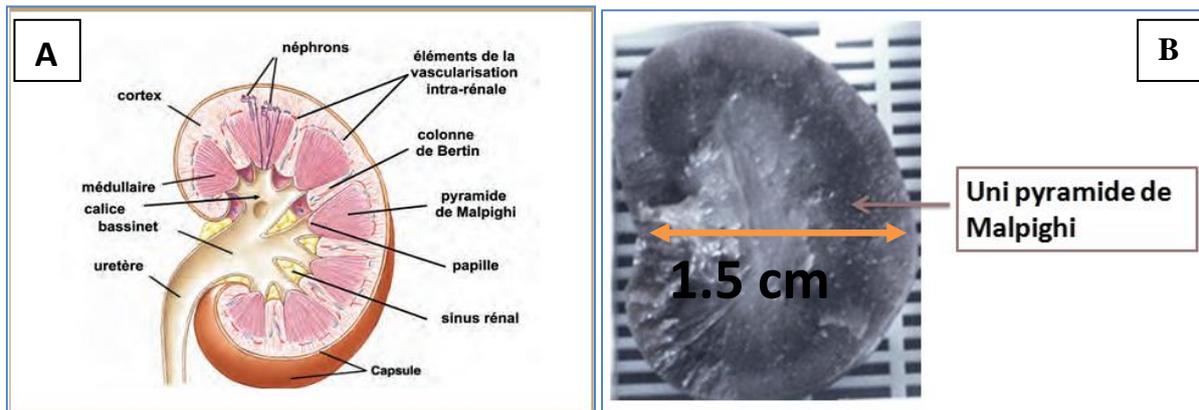


Figure 2 : Coupe longitudinale d'un rein de mammifère pluri-pyramidale (A) (Bernard, 2013), et uni-pyramidale(B) de lapin (photo originale).

I.1.3.1 Néphron

Le parenchyme rénal est constitué de nombreuses unités structurales et fonctionnelles, les néphrons (Figure 3). Chaque néphron est formé d'un corpuscule rénal et d'un tubule rénal lui-même subdivisé en régions. Ces tubes s'associent ensuite aux tubes du système des canaux collecteurs afin de former les tubes urinifères (Christie, 2003).

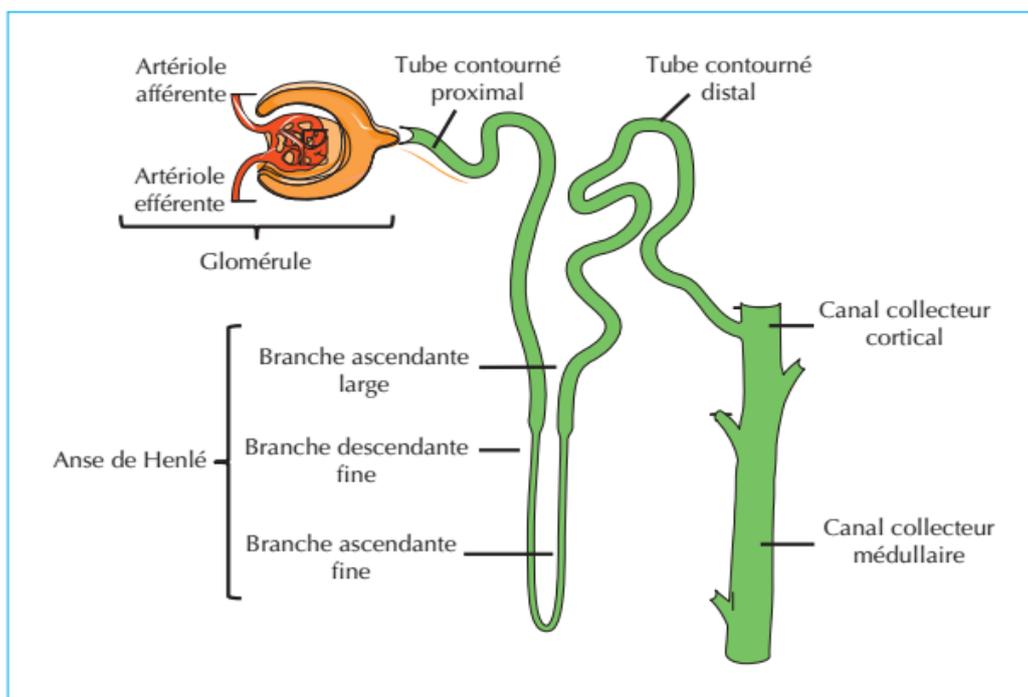


Figure 3 : Schématisation d'un néphron (Gueutin et al., 2012)

I.1.3.1.1. Corpuscule rénal

La partie initiale du néphron est constituée par le corpuscule rénal ou corpuscule de Malpighi (**Figure 4**). Ce corpuscule est une sphère présentant un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal et un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente et d'où émerge l'artériole efférente.

Le corpuscule comporte une enveloppe, la capsule de Bowman, et un glomérule constitué en grande partie d'un système de capillaires, le flocculus. Le nombre de corpuscules rénaux est fixé à la naissance (**Martin et al., 2007**).

I.1.3.1.1.1 Capsule de Bowman

Elle est évasée et en forme de coupe, elle enveloppe complètement le glomérule (**Marieb et Hoehn, 2010**). La capsule de Bowman est formée de deux feuillets séparés par une cavité appelée espace de Bowman ou chambre de filtration (**Manuelle, 2008**). Ces deux couches qui séparent le sang du filtrat glomérulaire sont ; l'endothélium des capillaires et l'épithélium spécialisé de la capsule qui est formé de podocytes recouvrant les capillaires glomérulaires (**Ganong, 2003**).

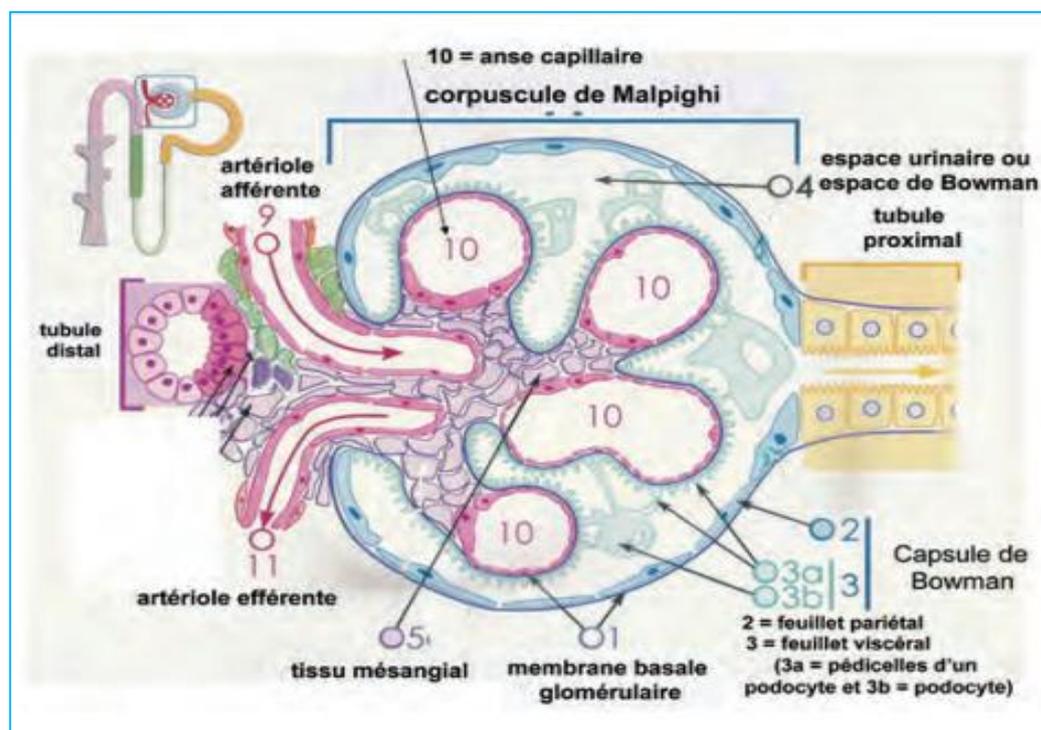


Figure 4 : Coupe de corpuscule de Malpighi (**Marieb et Hoehn, 2010**).

Le rôle des glomérules est principalement d'assurer la filtration du plasma. La barrière de filtration glomérulaire (**Figure 5**) est constituée des pores des cellules endothéliales vasculaires en face interne, de la membrane basale glomérulaire en zone intermédiaire et en face externe d'espaces appelés fente épithéliales délimités par les prolongements cytoplasmiques des podocytes. Le glomérule comporte également des cellules mésangiales qui synthétisent un grand nombre de molécules (enzymes, hormones et cytokines, lipides bioactifs, radicaux oxygénés) (**Christie, 2003**).

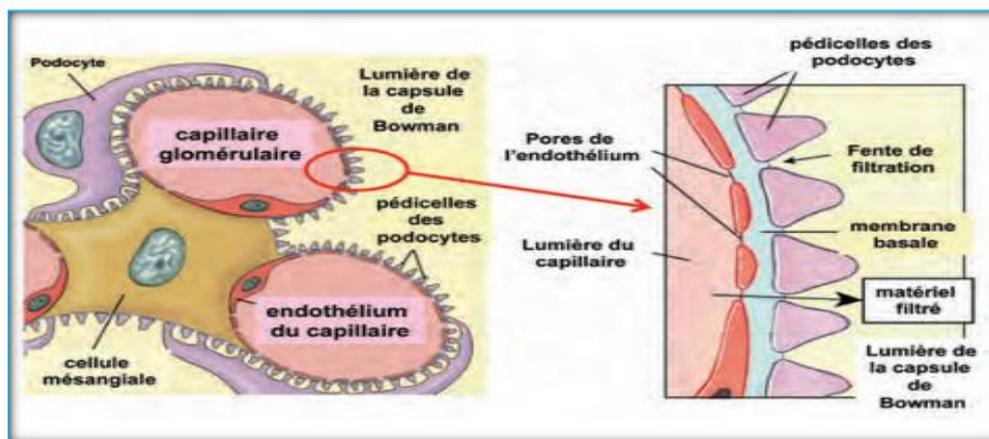


Figure 5 : Détail de la barrière glomérulaire (**Marieb et Hoehn, 2010**).

I.1.3.2 Partie tubulaire

Le néphron comporte trois parties tubulaires : le tube proximal, Anse de Henlé et le tube distal. Les tubes proximaux et distaux sont constitués d'un tube droit et d'un tube contourné. Le tube contourné proximal (TCP) succède au corpuscule rénal tandis que le tube contourné distal (TCD) se jette dans le système des canaux collecteurs (**Silverthorn, 2007**).

➤ **Tube contourné proximal** : Est la partie la plus longue et la plus pelotonnée du tubule; il est responsable de la réabsorption d'environ 65% des ions et de l'eau du filtrat glomérulaire (**Saito et al., 2010**). Les TCP sont confinés dans le cortex rénal dont ils constituent l'essentiel de la masse. Le TCP a un aspect sinueux et se trouve en continuité avec la capsule de Bowman. Sa paroi est pourvue d'une couche unique de cellules épithéliales spécifiques caractérisées par la présence d'expansions digitiformes appelées microvillosités et de nombreuses mitochondries (**Christensen et al., 2012**).

➤ **Anse de Henlé** : Décrit une boucle en épingle à cheveux s'enfoncent profondément dans la médulla rénale (néphrons courts et longs). L'anse de Henlé présente :

- **Une branche descendante** : dont la paroi est formée d'une simple couche de cellules épithéliales aplaties.

- **Une branche ascendante** : dont la paroi est formée de monocouche de cellules épithéliales cubiques (**Bernard, 2010**).

➤ **Tube contourné distal**

Est le prolongement de la branche large de l'anse de Henlé après son retour de la médullaire. Plus court et moins pelotonné que le TCP, le TCD est responsable de la réabsorption des ions sodium par un processus actif régulé par une hormone corticosurrénale, l'aldostérone. Dans la TCD, la réabsorption du sodium est couplée avec la sécrétion d'ions hydrogène équivalant à une perte nette d'acide par l'organisme (**Pierre et Patricia, 2008**).

Sa paroi est formée d'une couche unique de cellules épithéliales. En raison de son agencement, une petite région du tubule contourné distal vient s'accoler à la paroi de l'artériole glomérulaire afférente constituant l'appareil juxta glomérulaire. Les cellules de TCD deviennent cylindriques et sont appelées macula densa. Les cellules musculaires lisses de l'artériole glomérulaire afférente deviennent des myoépithéliocytes (**Christèle, 2008**).

➤ **Tube collecteurs**

Les tubes ou canaux collecteurs relient les néphrons au bassinet. Chaque tube reçoit l'urine de plusieurs néphrons et descend dans la médulla. Dans la médulla plusieurs tubes fusionnent pour donner les conduits papillaires qui s'ouvrent à la surface de la papille rénale (**Christie, 2003**).

1.1.6 Rôles physiologique du rein

Le rein est un organe assurant plusieurs fonctions parmi ces fonctions :

- Filtration glomérulaire de la plupart des petites molécules du plasma sanguin pour former un ultrafiltrat du plasma.

- Réabsorption tubulaire sélective de la plus grande partie de l'eau et de certaines autres molécules de l'ultrafiltrat, laissant sur place les déchets métabolique et les substances en excès pour qu'ils soient excrétés.

- Sécrétion de certain produit d'excrétion directement du sang dans l'urine.

- Maintien de l'équilibre acido-basique par sécrétion tubulaire sélective d'ions H^+ dans l'urine (**Jungers et al., 2011**)

- Le rein assure également des fonctions hormonales et métaboliques :

La **rénine** : synthétisée dans le rein, et un constituant du système rénine-angiotensine-aldostérone qui contrôle la pression artérielle.

L'**érythropoïétine** : également synthétisée dans le rein, stimule la production d'érythrocytes par la moelle osseuse et régule ainsi la capacité de d'oxygène du sang.

La **vitamine D**, qui contrôle l'équilibre calcique, est transformée en sa forme active dans le rein (**Ganong, 2003**).

I.2 PESTICIDE

I.2.1 Généralités

Le terme Pesticide dérive du mot anglais « **Pest** » qui désigne tout animal ou plante (virus, bactérie, champignon, ver, mollusque, insecte, rongeur, oiseau et mammifère) susceptibles d'être nuisible à l'homme et à son environnement, et regroupe toute substance destinée pour protéger les cultures contre leurs ennemis ou bien utilisée pour l'assainissement des locaux, matériels et véhicules qui servent pour l'élevage des animaux domestiques ou encore dans la collecte, le transport, le stockage ou la transformation des produits d'origine animale ou végétale (**Couteux et Salaün, 2009**).

Selon l'Organisation Européenne et Méditerranéenne pour la Protection des Plantes (**OEPP, 2004**) les pesticides ou produits phytopharmaceutiques (PPP), sont des préparations contenant une ou plusieurs substances chimiques actives destinées à protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action.

I.2.2 Formes des pesticides

Les pesticides se présentent sous diverses formes (poudres, granulés, émulsions, préparations micro-encapsulées, aérosols...) (**Testud et al., 2007**).

I.2.3 Classification des pesticides

Les pesticides peuvent être classés en fonction de la nature de l'espèce à combattre mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les compose (**Fournier, 1988**).

I.2.3.1 Classification biologique

Repose sur le type de parasites à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles des produits phytosanitaires selon la nature des cibles visées: les herbicides, les fongicides et les insecticides, (**ACTA, 2005**).

I.2.3.2 Classification chimiques

Repose sur la nature chimique de la substance active majoritaire qui compose les produits phytosanitaires (**Tableau 1**). Les principaux groupes chimiques comprennent les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthriinoïdes, les triazines et les urées substituées. (**Merhi, 2008 ; UIPP, 2009**).

I.2.3.3 Classification selon organisation mondiale de la santé (OMS)

Les systèmes de classification sont universels, néanmoins il classé les produits phytosanitaires en fonction de la toxicité orale et de la toxicité cutanée des matières actives de ces derniers (OMS, 2005). Cette classification comprend Cinq niveaux allant d'extrêmement dangereux au sans risque :

- **Classe Ia:** extrêmement dangereux.
- **Classe Ib:** très dangereux.
- **Classe II:** modérément dangereux.
- **Classe III:** peu dangereux.
- **Classe IV:** pas dangereux en cas d'usage normal.

Tableau 1 : Croisements entre la classification chimique et la classification biologiques des pesticides (Calvet *et al.*, 2005).

Groupe	Classe chimique	Exemples de molécules
Antiparasitaires (insecticides et anticoccidiens)	Insecticides minéraux	Arséniate de plomb, fluorure d'aluminium, composés soufrés, mercuriques, séléniés
	Organochlorés	DDT (dichlorodiphényl-trichloréthane) HCH (hexachloro-cyclohexane) dont le lindane
	Organophosphorés	Dichlorvos, chlorfenvinphos, phorate
	Carbamates	Aldicarbe, carbofuran, carbaryl, benfuracarbe,
	Pyréthroïdes	Perméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine.
	Macrolides endectocides	Ivermectine, doramectine, abamectine, moxidectine, sélénamectine, éprinomictine
Herbicides	Herbicides minéraux	Sulfates, nitrates, chlorures, chlorates, cyanamide
	Phytohormones	Pichloranne, trichlopyr, fluroxypyr, glyphosate,
	Carbamates	Asulame, diallate, sulfallate
	Dérivés de l'urée	Monuron, diuron, linuron
	Divers	Triazines, dinitrophénols, aminotriazole
Fongicides	Dithiocarbamates	Mancozèbe, manèbe, zinèbe, propinèbe,
	Carbamates, benzimidazolés	Bénomyl, carbendazime
	Dérivés de l'imidazole	Kétoconazole, niconazole, imazalil, prochloraz

I.2.4 Voie d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air et l'alimentation

Les modes de pénétration des substances pesticides chez l'homme sont de quatre ordres :
Voie oculaire ; digestive ; respiratoire et cutanée. (Cherin et al., 2012).

I.2.5 Modes de toxicité

La toxicité d'un pesticide à court ou à long terme peut produire des effets nocifs sur la santé, (Arias et al., 2008). En distingue :

I.2.5.1 Toxicité à court terme ou aiguë

La toxicité aiguë résultant d'une mauvaise utilisation ou d'un usage accidentel des pesticides L'intoxication aiguë se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps (quelques minutes, heures ou jours) après une exposition unique ou de courte durée à un pesticide (Payán-Rentería et al., 2012). Les signes d'intoxication observés (Tableau 2) sont très divers et parfois difficiles à reconnaître. (Samuel, 2001). Certains produits peuvent présenter une toxicité aiguë importante mais être éliminés facilement par l'organisme, à l'inverse d'autres substances, de toxicité aiguë moindre peuvent s'accumuler dans l'organisme et induire des effets à long terme (Bliefer, 2001).

Tableau 2 : Principaux signes cliniques observés chez l'Homme lors d'intoxication aiguë ou chronique par certains pesticides en fonction de leur classe chimique selon (Kemmerer, 2000).

CLASSE CHIMIQUE	PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES CHEZ L'ANIMAL
Organochlorés	Trémulations musculaires, importantptyalisme, des troubles du comportement, une incoordination motrice, des convulsions Troubles digestifs avec vomissements et diarrhée
Organophosphorés et carbamates	Troubles muscariniques secondaires à une incontinence urinaire excitation du système parasympathiquemyosis, hypersécrétions, diarrhées, difficultés respiratoires,
Macrolides endectocides	Eventuellement chez les bovins traités contre l'hypoderme, paralysies aiguës ou œsophagites secondaires à la lyse des larves
Pyréthrinoïdes	Incoordination motrice ou choréathétose Tremblements et convulsions Excitation du système nerveux parasympathique avec hypersalivation, diarrhée profuse, dyspnée, tachycardie

Macrolides endectocides	Apathie et prostration Ataxie, tremblements Hypersalivation
Dinitrophénols	Hyperthermie Faiblesse musculaire Polypnée
Dipyridilliums (paraquat)	Hypersalivation, ulcération de la langue Dyspnée et toux

I.2.5.2 Toxicité à moyen terme (subaiguë ou sub-chronique)

Est due à l'exposition répétée à une dose du toxique, qui ne cause aucune toxicité aiguë évidente, pendant une période assez prolongée mais à condition de ne pas constituer une partie significative de la vie de l'espèce examinée. Dans les essais de la toxicité subaiguë, l'administration orale pendant 28 ou 90 jours chez le rat (ou bien la souris) ou le chien, respectivement, serait typique (Munk et al., 2008).

I.2.5.3 Toxicité à long terme ou chronique

L'intoxication chronique survient généralement suite à l'absorption répétée de faibles doses des pesticides pendant une longue durée. Le délai avant l'apparition de symptômes ou des maladies peut être très long.

Les principaux effets d'une exposition chronique aux pesticides (Tableau 3 et 4) sont des effets sur la reproduction, le développement, les systèmes immunitaires et endocriniens ainsi que des effets cancérigènes (Samuel, 2001).

Tableau 3 : Principaux signe clinique observé chez l'homme lors d'une intoxication aiguë ou chronique par certain pesticide en fonction de leur classe chimique selon (Kemmerer, 2000).

CLASSE CHIMIQUE	SIGNES OBSERVES CHEZ L'HOMME LORS D'INTOXICATION	
	AIGUË	CHRONIQUE
Organochlorés	Vomissements, diarrhées céphalées, vertiges, convulsions, coma	Des atteintes digestives avec nausées, vomissements, diarrhée, atteintes hépatique et digestive atteintes cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, hyper- puis hypotension)
Organophosphorés et carbamates	Vomissements, nausées, diarrhées, sialorrhée toux, essoufflements tachycardie, hyper puis hypotension contractions musculaires, crampes, paralysie	atteintes respiratoires avec bronchite et hypersécrétion atteintes neurologiques périphériques effets cancérigènes et mutagènes
Phytohormones	Tétanie, œdème pulmonaire, troubles rénaux et hépatiques	Effets tératogènes
Pesticides minéraux	Non renseigné	Atteintes rénales

L'intoxication chronique est responsable d'une toxicité neurologique (céphalées, vertiges, tremblements), et cutanée. Mais d'autres complications, notamment hématologiques et tumorales, ont été rapportées à une exposition chronique à ces toxiques. En effet, certains pesticides sont stockés pendant des décennies dans les tissus adipeux et l'on ne connaît pas encore leur niveau d'élimination (Siemiatycki et al., 2004).

Tableau 4: Effet cancérigène et non cancérigène des pesticides (Siemiatycki et al., 2004).

Cancers des organes génitaux	
EFFET CANCERIGENE	Cancer de sein
	Cancer des poumons
	Cancer de la thyroïde
	Leucémie et autre cancer
EFFET NON CANCERIGENE	Effet sur système endocrinien et reproduction
	Effet neurologique neurocomportementaux
	Effet sur immunité

I. 2.5.4 Autres effets

Les pesticides pourraient ainsi provoquer, suite à un dérèglement endocrinien, des atteintes métaboliques la perte de poids, l'obésité, le diabète, les troubles digestifs (Kammerer, 2000), des atteintes hématologiques (Provost, 2007), Les atteintes du système nerveux central, cancers (Alavanja, 2004). Ainsi que des atteintes immunitaires (diminution de la production d'anticorps, réaction d'hypersensibilité retardée (Muniz, 2008). Les pesticides peuvent avoir plusieurs effets néfastes sur la reproduction (Bhatia et al., 2005 ; Weselak et al., 2007)

I.3 PYRETHRINOÏDES DE SYNTHÈSE

I.3.1 Généralités

Les pyrèthrines, ont été extraites à partir des fleurs du chrysanthème. Par la suite, les pyrèthrinoïdes de synthèse ont été créés dans le but d'accroître l'activité et la persistance de cette classe d'insecticides. Les pyrèthrinoïdes ont peu à peu remplacé les insecticides organophosphorés car ils présentent une toxicité moindre pour les oiseaux et les mammifères mais une grande efficacité sur leurs cibles. (Hénault-Ethier, 2016).

I.3.2 Domaine d'application des pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes sont inclus dans plus de 3500 produits enregistrés pour des usages divers. Les pyréthrinoïdes sont utilisés dans les domaines suivants (**Tableau 5**) (**US-EPA, 2009**).

Tableau 5: Les domaines d'utilisation des pyréthrinoïdes (US-EPA, 2009).

Domaine d'utilisation	L'utilisation des pyréthrinoïdes
Hygiène publique	Toutes les activités de lutte dans le respect des règles en matière d'hygiène et de santé publique et dans un cadre professionnel contre des organismes nuisibles telles que la dératisation, la désinsectisation, la désinfection, capture de pigeons, etc.
Hygiène domestique	Toutes les activités de lutte contre les parasites (insectes, etc...) pratiquée par des particuliers dans leur périmètre résidentiel intra et péri-domiciliaire pour l'hygiène de leur cadre de vie et de leur environnement. et leur hygiène corporelle (shampooing, anti-poux, crèmes répulsives, etc.)
Pharmacie et para vétérinaire	Toutes les activités relatives à l'utilisation ou à la fabrication de produits antiparasitaires à usage humain (shampooing/lotion anti-poux, crèmes/lotions répulsives, etc.) et de produits antiparasitaires pour animaux (antipuces, anti-tiques) et leur environnement (couverture pour corbeille de chats et niches de chiens, etc.).
Préservation des matériaux	Toutes activités relatives à l'utilisation ou à la fabrication de produits de préservation des matériaux (bois, laine, etc.) et d'imprégnation des textiles en vue de leur conférer une activité biologique répulsive anti-moustique ou anti-acariens ...

I.3.3 Caractéristiques physicochimiques

Les pyréthrinoïdes couramment employés comprennent les alléthrine, la cyfluthrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine, la *d*-phénothrine, la lambda-cyhalothrine, la perméthrine, les pyréthrine, la resméthrine et la tétraméthrine. Cette classe d'insecticides est divisée en deux grands groupes en fonction de l'absence (type I) ou de la présence (type II) (**Tableau 6**) d'un groupement nitrile (composé d'un atome de carbone et d'un atome d'azote) sur le carbone alpha. C'est-à-dire le carbone en première position liée au groupement fonctionnel) de la molécule (**Figure 6**) (**Hénault-Ethier, 2015**).

Tableau 6: Pyréthrinoïdes de types I et II (Aligon et al., 2010)

Type I Pyréthrinoïdes ne possédant pas de groupe – CN	Alléthrine ;Bifenthrine ; Perméthrine ;Phénothrine ;Resméthrine ;Tefluthrine ;Tetraméthrine
Type II Pyréthrinoïdes possédant un groupe– C	Cyfluthrine ;Cyhalothrine ;Cyperméthrine ;Deltaméthrine ; Fenvalérate ;Fenpropathrine ; Flucythrinate ; Fluméthrine ; Fluvalinate ; Tralométhrine

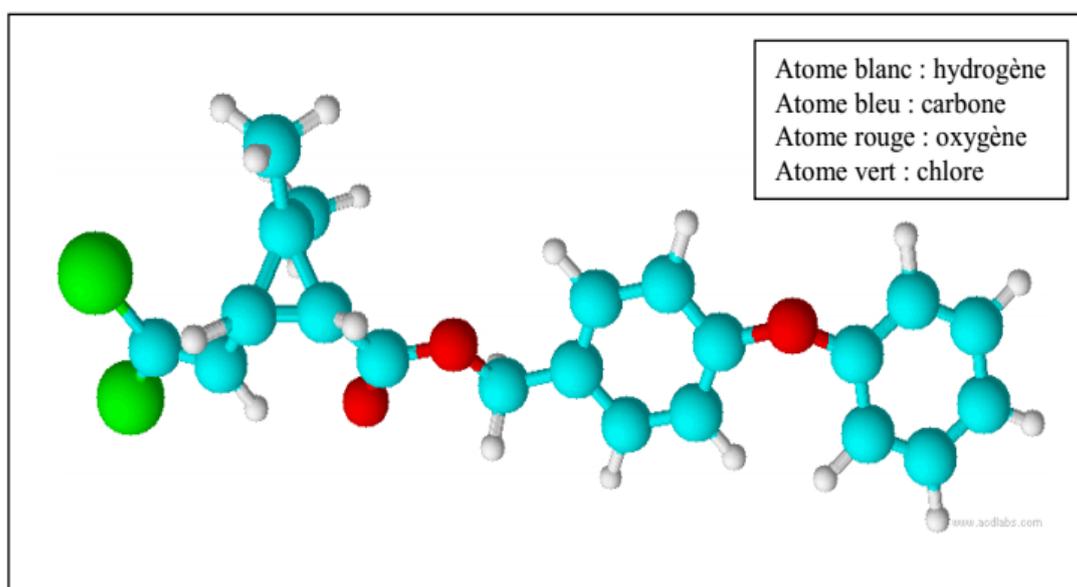


Figure 6: Modélisation en trois dimensions de la molécule de perméthrine (Damien, 2008)

I.3.4 Mode d'action :

La perméthrine possède également une action inhibitrice sur les pompes ATP ases Na^+/K^+ dépendantes, ayant pour effet un retard à la repolarisation, et sur les pompes ATP ases $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ dépendantes (Figure 7). Cette dernière action inhibitrice a pour conséquence une baisse du seuil d'excitabilité de la membrane, la rendant donc plus facilement excitable (Hansen, 2001). Enfin, par l'action inhibitrice de la pyréthrine sur ces pompes ATPases, il y a indirectement un effet d'épuisement rapide en ATP, principale source d'énergie de la cellule nerveuse (Durand, 1993). En présence de perméthrine, le temps de dépolarisation est donc plus long. Parmi les pyréthrinoïdes de synthèse la lambda cyhalothrine.

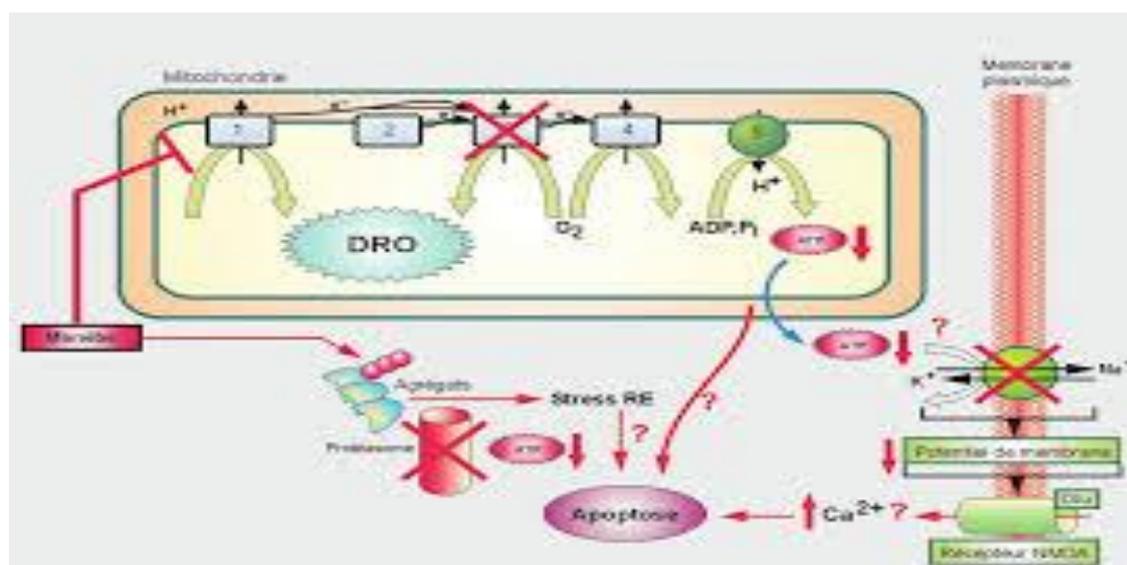


Figure 7: Mode d'action des pyrèthrinoïdes (Hansen, 2001).

I.3. 5 Toxicité des pyrèthrinoïdes

Certains pyrèthrinoïdes présentent un important danger pour les abeilles et les organismes aquatiques. Les signes et les symptômes (**Tableau 7**) sont différents en fonction de la molécule en question mais tous les effets systémiques sont dus à un mécanisme d'action unique (Hansen, 2001).

Tableau 7: Toxicité des principales familles des pyrèthrinouides (Hansen, 2001).

Classe des Pyrèthrinoïdes	Nature des effets toxiques	Symptômes	
		Intoxication aiguë	Intoxication chronique
Cyperméthrine Deltaméthrine Fenvalérate Perméthrine Pyrèthrines	Faible toxicité systématique. Irritants cutané et oculaires réaction allergiques possibles.	Légers : irritations et sensation temporaires de brûlures lors de contact cutané ou oculaire. Modérés à sévères : (ingestion d'une forte dose) : salivation, douleurs épigastrique, nausées, vomissement, céphalées, étourdissements, fatigue, fasciculation musculaires, convulsion, perte de conscience.	Les pyrèthrines naturels sont parfois associées à des réactions allergiques.

d'autres insecticides en particulier, organochlorés, organophosphorés et des carbamates insecticides

I.4.4 Caractéristique de lambda cyhalothrine

Les caractéristiques physico-chimiques de LCT sont résumées dans le **Tableau 8**.

Tableau 8: Caractéristique physico chimique de LCT (**Righi et al., 2008**).

Classe	Insecticide
Famille	Pyréthroïde de synthèse
Nom chimique	[a-cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclo-propanecarboxylate]
Forme moléculaire	C ₂₃ H ₁₉ ClF ₃ NO ₃
Numéro CAS	91465-08-6
Poids moléculaire (g/mol)	449.9
Hydrosolubilité (mg/l)	4.10 ⁻³ à 20°C et pH 5 5.10 ⁻³ à 20°C et pH 6.5 4.10 ⁻³ à 20°C et pH 9.2

I.4.5 Mode d'action

Lambda-cyhalothrine, perturbe le fonctionnement normal du système nerveux dans un organisme. Elle peut provoquer une paralysie ou la mort de l'insecte par un effet neurotoxique en inhibent la transmission nerveuse (**Ineris, 2011**).

I.4.6 Toxicité

Animal

LCT par ingestion est très toxique pour les souris et modérément toxique pour les rats. Cependant modérément toxique par inhalation ou par contact cutanée pour les rats. Selon L'EPA la LCT possède une faible toxicité pour la peau Dans les études d'irritation de la peau, la lambda-cyhalothrine n'a pas causé d'irritation de la peau chez les Lapins (**EFSA, 2015**).

Humains

Les personnes qui travaillent avec la LCT dans les laboratoires ont signalé des symptômes de picotement et de brûlure du visage sensations d'irritation de la peau. Les symptômes ont commencé dans les 30 minutes d'exposition et a duré pendant 6 heures à 2 jours (**EFSA, 2015**).

I.5 Vitamine C

I.5.1 Généralité

La vitamine C encore appelée **acide ascorbique** ou **vitamine antiscorbutique** à été isolé la première fois en 1928 par le biochimiste hongrois Albert Von Szent-Györgyi et sa structure a été établie par le biochimiste anglais Sir Walter Norman Haworth en 1933. Ces deux scientifiques reçoivent respectivement le prix Nobel de physiologie et médecine et le prix de Nobel de chimie en 1937 pour leur recherche sur l'acide ascorbique. (Ahmet et al., 2016).

Le nom chimique de la vitamine C est l'acide L-ascorbique (**Figure 9**), forme lévogyre de l'acide ascorbique qui est la forme biologiquement active. Chimiquement très proche du glucose. Comme tous les animaux, l'Homme a un besoin vital de vitamine C, mais contrairement à la majorité d'entre eux, il ne l'a synthétise pas lui-même et doit donc la trouver dans son alimentation (Myriam, 2006). Tous les organismes incapables de synthétiser la vitamine c sont dépourvus d'un enzyme hépatique, la l-gulcono- γ -lactone déshydrogénase. (Reginald, 2000)

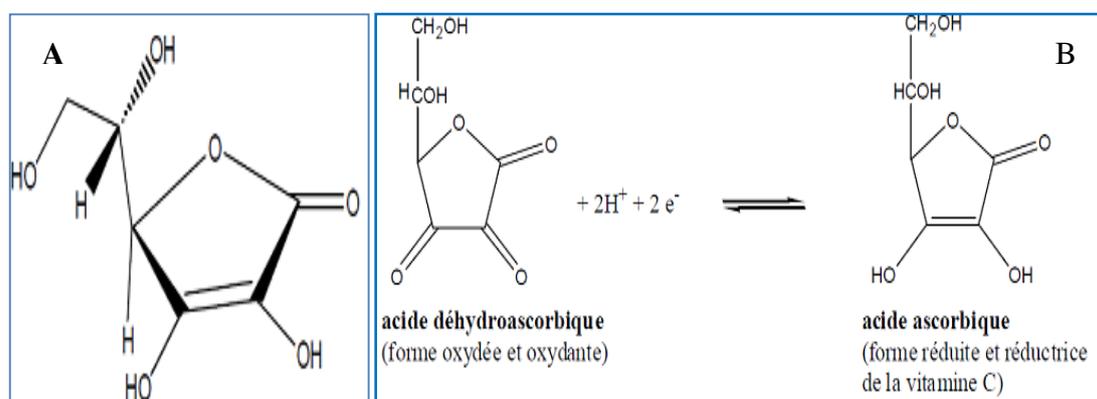


Figure 9: Acide L-ascorbique. Acide (A) déhydroascorbique (DHA) (B) (Reginald, 2000).

L'acide ascorbique se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche ou très légèrement jaunâtre. Cet acide est très facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool Et insoluble dans l'éther ou le chloroforme. La vitamine C est donc une vitamine hydrosoluble. (Bourgeois, 2003). L'acide ascorbique est le réducteur du couple redox suivant, acide déhydroascorbique (DHA) de formule chimique $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_6$ / acide ascorbique (AA). Dans les tissus, il existe un équilibre entre ces deux formes réduite et oxydée qui possèdent la même activité vitaminique (Bourgeois, 2003).

I.5.2 Propriété oxydo-réductrice et stabilité

La vitamine C est stable à l'état solide, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Par contre, en solution aqueuse, elle s'altère très rapidement au contact du dioxygène de l'air : le dioxygène est un oxydant alors que la vitamine C est un réducteur d'où réaction d'oxydoréduction. Cette oxydation est accélérée par la chaleur (vitamine thermosensible), la présence d'alcalins et d'ions métalliques (**Bourgeois, 2003**).

I.5.3 Source de la vitamine C

La vitamine C est surtout présente dans les aliments végétaux, en particulier dans les fruits et légumes ; on la trouve en grandes quantités dans les agrumes (**Guylaine, 2003**). Comme supplément, la vitamine C est disponible sous formes de comprimé et de poudre de différentes doses. En outre, la vitamine C est incluse dans beaucoup de formulations multivitaminées. La vitamine C est généralement combinée avec d'autres vitamines choisies et le complexe résultant est vendu en tant qu'un supplément « antioxydant » (**Padayatty et al., 2003**).

I.5.4 Métabolisme

Le métabolisme de la vitamine (**Figure 10**) passe par plusieurs étapes :

- a) **Absorption** : L'absorption de la vitamine C s'effectue au niveau de l'iléon, par un mécanisme de transport actif saturable Na⁺dépendant au-delà de 180 mg/jour.
- b) **Diffusion** : Après ingestion, la vitamine C passe rapidement dans le sang puis diffuse de façon variable dans tous les tissus. Dans le sang total, on retrouve principalement l'acide ascorbique (80 à 95 %)
- c) **Réabsorption** : La vitamine C est réabsorbée à plus de 90 % au niveau tubulaire rénal après filtration glomérulaire.
- d) **Élimination** : l'élimination urinaire se fait sous la forme native et de métabolites dont le principal est l'acide oxalique (55 %). Lorsque la concentration plasmatique dépasse 14 mg/L, la vitamine C absorbée est éliminée dans les urines. (**Olivier, 2004**).

1

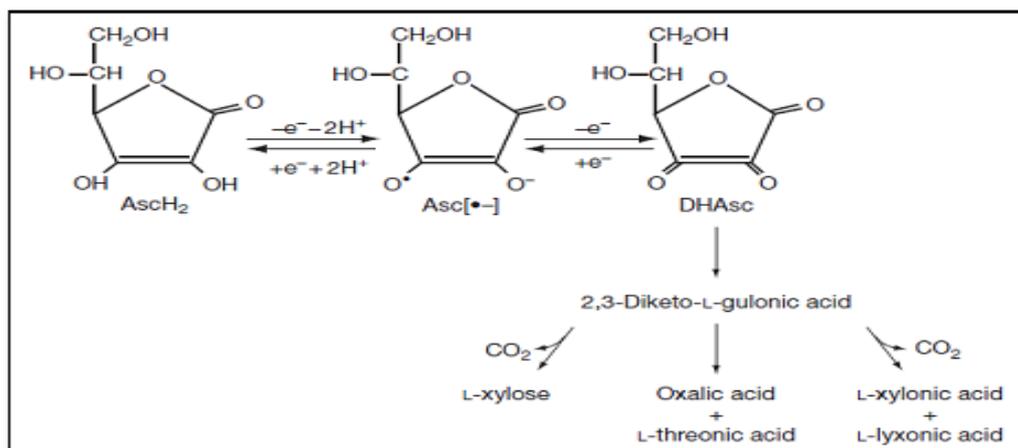


Figure 10: Voie métabolique de l'ascorbate (Steinberg et Rucker, 2013).

I.5.5. Synthèse de la vitamine C chez l'homme et l'animal

Il n'existe ni synthèse ni stockage de la vitamine C dans l'organisme. Ceci est une particularité de l'homme, du singe et du cobaye, du fait de la mutation du gène codant pour la L-gluconolactone oxydase nécessaire à la transformation du gluconate en acide ascorbique. Cependant lapin peut synthétisée la vitamine C au niveau de foie et rein. Un apport quotidien minimal d'origine alimentaire est donc nécessaire, celui-ci provient essentiellement des fruits et légumes frais. Le lait, la viande et les poissons n'en contiennent qu'une très faible quantité

Les voies d'élimination de la vitamine C sont principalement les urines, les matières fécales et la sueur. L'élimination urinaire est majoritaire, la voie fécale est peu importante, sauf lors de diarrhées. L'élimination a lieu sous forme native ou de métabolites incluant l'acide oxalique (le principal métabolite), l'acide thréonique, le L-xylose et l'ascorbate-2-sulphate (Traxer et *al.*, 2003 ; Ball, 2004).

Si de grandes quantités sont ingérées, de fortes concentrations sont décomposées dans la lumière intestinale en composés qui sont dégradés en CO₂, qui est éliminé par exhalation (Ball, 2004).

I.5.6 Rôle physiologiques :

Les rôles de la vitamine C sont multiples : agit sur fonction hormonale, surrénalienne, thyroïdienne, sexuelle ; biodisponibilité du fer, des glucides, lipides, protéines et acides aminés (en particulier tyrosine et proline) métabolismes musculaires et cérébral contrôle de l'occification ; lutte contre les infections bactériennes et virales ; participation aux mécanismes de défense immunitaires. L'acide ascorbique intervient aussi dans le

métabolisme de l'histamine. Il module les réponses endocriniennes et allergiques. Des résultats expérimentaux récents ont même démontré son effet bénéfique exercé dans la prévention du développement tumoral. (**Jean-Marie, 2003**).

I.5.6.1 Rôle antioxydant

Le rôle antioxydant de l'acide ascorbique découle de ses propriétés réductrices. C'est le plus puissant antioxydant hydrosoluble qui peut travailler à l'intérieur et à l'extérieur des cellules pour combattre les dommages radicalaires. Il est capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées en particulier $O_2^{\bullet-}$ et HO^{\bullet} de même que $HOCl$, H_2O_2 et 1O_2 et les neutralisées (**Ball, 2004 ; Iqbal et al., 2004 ; Reichel, 2004**). Son pouvoir antioxydant l'implique dans des mécanismes de défense contre plusieurs pathologies (cancers, cataracte, maladies cardiovasculaire,...) (**Ball, 2004**).

I.5.6.2 Rôle d'hydroxylation

a) Collagène : Le collagène est un peptide essentiel à la construction du tissu conjonctif, tissu de soutien des vaisseaux et des organes. On le retrouve dans la constitution de la peau et des phanères, dans la substance organique des os et des dents, au niveau des disques intervertébraux et du cristallin. L'acide ascorbique est le cofacteur d'enzymes d'hydroxylation. Sa carence est responsable d'une atteinte fonctionnelle du collagène qui peut se manifester par l'altération de la paroi vasculaire entraînant des syndromes hémorragiques, l'atteinte des muqueuses avec gingivite, l'altération de la peau et une mauvaise cicatrisation qui sont les principaux signes du scorbut (**Park et al., 2009**).

b) Carnitine : une substance retrouvée dans le muscle cardiaque, et squelettique ou encore dans le foie. Elle est impliquée dans le transport des acides gras jusqu'aux mitochondries où ils sont oxydés. Elle est synthétisée à partir de la lysine et de la méthionine grâce à deux hydroxylases à fer ferreux et dont un des cofacteurs essentiels est l'acide ascorbique (**Polidori et al., 2001**).

c) Catécholamine : L'acide ascorbique est le cofacteur de la dopamine hydroxylase. Ainsi, il permet la transformation de la dopamine en noradrénaline. Ceci pourrait expliquer les troubles de l'humeur et mêmes les troubles psychiatriques décrits dans le scorbut (**Park et al., 2009**).

I.5.7 Toxicité

La toxicité, normalement, ne se produit pas puisque la vitamine C est hydrosoluble et est régulièrement excrétée par voie urinaire, quand tout fonctionne bien. La toxicité potentielle des doses excessives de supplément en vitamine C se relie aux événements intra-intestinaux et aux effets des métabolites dans le système urinaire.

Les prises de 2 ou 3 g/jour produisent de diarrhée par les effets osmotiques de la vitamine non absorbée en lumen intestinal dans la plupart des personnes. Les perturbations gastrointestinales peuvent se produire après l'ingestion de moins de 1g parce que approximativement la moitié de cette dose ne serait pas absorbée (**Iqbal et al., 2004**).

L'Oxalate produit final dans le catabolisme de l'ascorbate, joue un rôle important dans la formation des calculs dans les reins. Des apports excessifs de la vitamine C produisent une hyperoxalurie, elle est à éviter par ceux qui souffrent de calculs rénaux (**Ball, 2004**).

La toxicité de la vitamine C est remarquablement faible. La DL50 chez les rats est 11.9 g/kg de poids corporel par voie orale. La vitamine C à forte dose et en présence de quantité importante de fer, peut agir comme prooxydant en réduisant le fer ferrique en fer ferreux (Fe+2) qui réagit ensuite avec le H₂O₂ pour donner le radical hydroxyle selon la réaction de Fenton (**Ball, 2004**).

La présente étude porte sur la recherche des effets toxiques (toxicité subaigüe) du lambda cyhalothrine à raison de 1/20 de la DL50, après administration orale, sur l'évolution du poids corporel, sur certains paramètres biochimiques (Urée, créatinémie et acide urique) et sur l'histologie du rein, chez le lapin mâle. Et l'effet a mélioratif probable de la co-administration de la vitamine C (200mg/Kg).

Le travail a été réalisé durant la période allant du mois de février jusqu'au mois de juin 2016, en collaboration avec les laboratoires suivants :

- Laboratoire de pharmacotoxicologie du Centre de Recherche et du Développement (CRD) Sidal Medea; où on a pu réaliser l'étude toxicologique (Toxicité subaigüe), à savoir l'élevage et la sélection des lots de lapins, la prise de poids, l'administration du pesticide et de la vitamine C, les prélèvements sanguins.
- Le laboratoire de recherche d'Ecobiologie de l'Ecole Normale Supérieure de Kouba, pour le sacrifice des animaux et le prélèvement de l'organe.
- Laboratoire d'analyses médicales privé, pour l'analyse des paramètres biochimiques (urémie, créatinémie et acide urique).
- Laboratoire d'anatomie pathologique (Hopital Parnet).

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1 Matériel

II.1.1 Matériel biologique :

Dans notre étude, nous avons utilisé 12 lapins mâles pesant entre 2,5 et 3Kg, de souche néo-zélandaise fournit par Saidal-Médéa. Les animaux sont élevés dans des cages aux conditions de l'animalerie, à une température voisine de 25°C. Ils reçoivent un régime alimentaire standard et équilibré et de l'eau de robinet pour une consommation à volonté.

II.1.2 Matériel non biologique

Le produit testé dans cette étude est un insecticide de synthèse da la famille des pyréthriinoide : **lambda cyhalothrine (LCT)**, son nom commerciale «karate® avec technologie Zéon » ; commercialiser sous forme liquide ; ainsi que la vitamine C pure (**Figure11**).

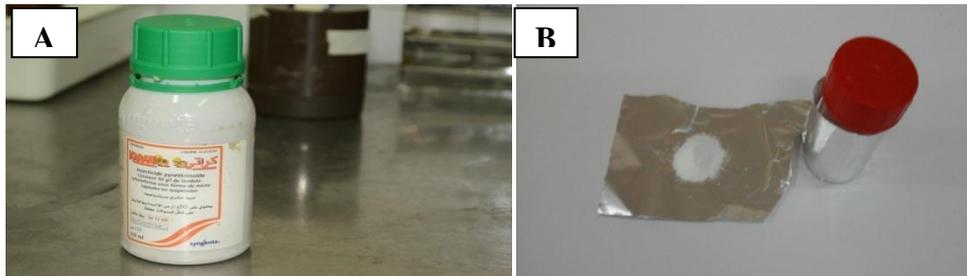


Figure11: « KARATE® » Lambda cyhalothrine (A) et vitamine C (B) (photo originale).

Le reste du matériel non biologique utilisé à savoir : verrerie classique de laboratoire, solutions injectables, appareillage et réactifs chimiques, est données dans l'annexe 1.

II.2 Méthodes

II.2.1 Protocol expérimental « Toxicité de LCT et Co-administration de vitamine C »

Notre étude a porté sur les variations du poids corporel, poids absolu des reins, quelques paramètres biochimiques de la fonction rénale (Urémie, Créatine, Acide Urique), et une évaluation histopathologique du rein des lapins mâles, après administration journalière d'une même dose de lambda cyhalothrine pendant 15 jours (toxicité subaiguë) et une Co-administration de la vitamine C sous deux formes pures (Sigma et additif alimentaire).

II.2.2 Préparation des lots

L'expérience a été réalisée sur 12 lapins mâles répartis en quatre lots homogènes de 3 lapins chacun selon leur poids moyen comme suit :

Lot 1(Control) : Témoin

Lot 2 (LCT) : lapins traités par lambda cyhalothrine

Lot 3 (LCT + Vit Cs): lapins traité par lambda cyhalothrine +vitamine C sigma

Lot 4 (Tr+ Vit Ca) : lapins traité par lambda cyhalothrine + vitamine C additif

❖ Marquage

Les lapins sont distingués par un marquage spécifique, numération individuelle au niveau des oreilles. Chaque lot est mis dans une cage bien étiquetée (**Figure 12**).



Figure 12:Marquage individuelle du lapin (**photo originale**)

❖ Pesée

Pendant toute la période expérimentale, des pesées quotidiennes sont effectuées sur les lapins pour le suivi de leur évolution pondérale.

II.2.3 Préparation des doses du produit administré

Pour l'évaluation de la toxicité subaiguë de lamda cyhalothrine, une même dose (10 mg/kg poids corporel) a été calculée selon le poids corporel moyen de tous les lapins pour chaque lot. La quantité nécessaire du LCT est diluée dans l'eau distillée. Une dose de 200 mg/kg de la vitamine C a été utilisée dans notre expérimentation.

II.2.4 Traitement des animaux

Afin d'étudier l'effet protecteur de la vitamine C, nous avons réalisé une étude de toxicité subaiguë pendant 15 jours. Le traitement se fait par gavage (**Figure 13**) et injection chaque jour comme suit :

- Le lot témoin recevait par gavage gastrique 1 ml / lapin/ jour, d'eau distillée et 1ml /lapin/jour d'une solution physiologique (stérile et apyrogène) injecté par voie intra-péritonéale.
- Le lot LCT, recevait pendant 15 jours, par gavage gastrique la dose correspondante de LCT (1ml /lapin /jour), et une injection par voie intra-péritonéale d'une solution physiologique (solution physiologique pour injection).
- Le lot (LCT+Vit Cs), recevait durant les 15 jours de traitement, par gavage gastrique la dose correspondante de LCT, à raison de 1ml /lapin/jour, et une injection intra péritonéal de 1ml/Lapin/jour de la vitamine Cs.
- Le quatrième lot (LCT+ Vit Cs) recevait par gavage 1ml/ lapin/ jour de la dose correspondante de LCT et une injection intra péritonéal de 1ml/lapin/jour de la vitamine C additif.



Figure 13:Gavage du produit (photo originale)

II.2.5 Prélèvement sanguine

Les lapins des 4 lots sont mis à jeûne pendant la nuit. Un seul prélèvement sanguin au 15^{ème} jour est effectué au niveau de l'oreille à près un légère anesthésie local pour prévenir les douleurs reliée au prélèvement. Un volume d'environ 3mL est prélevé sur un tube héparine et étiqueté, soit un totale de 12 tubes, en vue de l'étude des paramètres biochimiques de la fonction rénale (Urémie, Créatine et Acide urique). Ces tubes vont subir une centrifugation 3000 tours/min pendant 15 min, puis on récupère le plasma résultant.

II.2.6 Prélèvement des organes

Après 2 semaines de traitement les lapins des 4 lots, mis à jeûne pour être sacrifiés (**Figure 14**) et ouverts ventralement pour le prélèvement du rein. Pour l'étude histologique, le rein de tous les lapins ont été pesée et mis dans des piluliers contenant un liquide fixateur : le formol à 10%. La fixation consiste à protéger et préserver les structures tissulaires dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.



Figure 14 : Sacrifice de lapin (A) et prélèvement du rein (B) (photo originale).

II.2.7 Technique de dosage

II.2.7.1 Dosage de l'urée plasmatique

➤ Principe

L'urée est hydrolysée en ions ammoniacque (NH_4^+) et le dioxyde de carbone (CO_2). L'ion ammonium réagit avec l'oxoglutarate et NADH dans une réaction catalysée par glutamate deshydrogénase (GLDH) pour donner le glutamate, selon le schéma de la réaction suivant :



➤ Réactifs

Flacon R1 Tampon Tris	Tris pH 7.9 ± 0.1 à 30°C Oxoglutarate Conservateur	80 mmol/L 5 mmol/L
Flacon R2 Enzymes co-enzyme	NADH Uréase GLDH	$\geq 0,2$ mmol/L 20000UI/L ≥ 600 UI/L
Flacon R3 Étalon	Urée	0.40/L (6,66 mmol/L)

➤ Mode opératoire

- Ramener les réactifs et échantillons plasmatiques a température ambiante ;
- Mesurer en cuves thermostatées à 37°C (30°C) le réactif l'étalon et l'échantillon selon le tableau suivant :

	Étalon	Dosage
Réactif	1 ml	1 ml
Étalon (μL)	10 μl	-
Echantillon (μL)	-	10 μl

Mélanger, lire les absorbance à 340 nm contre l'eau déminéralisée 1ère lecture à 30 secondes, 2ème lecture à 90 secondes.

Calcul des concentrations : Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{Urée (mg/dL)} = \frac{\text{Abs (A1-A2) Dosage}}{\text{Abs (A1-A2) Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (40 mg/L)}$$

II.2.7.2 Dosage de l'acide urique

Principe

L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichlorohydroxybenzène sulfonâtes et amino-antipyrine) pour former une quinonéimine, complexe de couleur rouge. L'absorbance mesurée à 520nm (490-530), est proportionnelle à la quantité d'acide urique dans le spécimen. Le schéma réactionnel du dosage de l'acide urique se résume comme suit :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de l'acide urique dans l'échantillon.

Réactifs

Flacon R1 Enzymes	Hexacyanoferrate (II) de potassium Peroxidase Amino-antipyrine Uricase	42 µmol/L ≥ 450 U/L 0,150 mmol/L ≥120 U/L
Flacon R2 Tampon	Dichloro-hydroxybenzène sulfonâtes Tris pH 8,0 à 25°C Conservateur	0,2 mmol/L 20000 UI/L 600UI/L
Flacon R3 Étalon	Acide urique	100 mg/L (5,95 µmol/L)

Mode opératoire

- Ramener les réactifs et échantillons plasmatiques a température ambiante.
- Mesurer en cuves thermo statées à 37°C (30°C) le réactif l'étalon et l'échantillon selon le tableau suivant :

	Blanc	Etalon	Dosage
Réactif de travail	1 mL	1 ml	1 ml
Etalon (µL)			25 µl
Echantillon (µL)	25 µl		
Eau déminéralisée	25 µl		

- Mélanger, laisser reposer 5 min à 25 °C.
- lire les absorbance à 520 nm (490 – 530) contre le blanc réactif.
- La coloration est stable 30min.

Calcul des concentrations

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

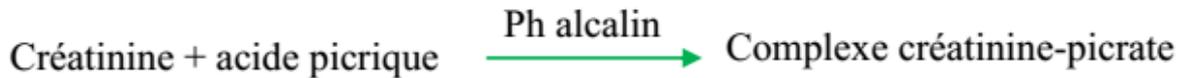
$$\text{Urée (mg/dL)} = \frac{\text{Abs Dosage}}{\text{Abs Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (100 mg/L)}$$

II.2.7.3 Dosage de la créatinine

Principe

La créatinine est une substance endogène produite par le métabolisme de la créatine dans les muscles surtout squelettiques. Le dosage de la créatinine est réalisé par une réaction colorimétrique (réaction de Jaffé). En milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un complexe coloré rouge-orange.

La vitesse de formation de colorant (intensité de la couleur) est directement proportionnelle à la concentration de créatinine de l'échantillon. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 490 nm (490 – 510nm). Le schéma réactionnel du dosage de la créatinine se résume comme suit :



Réactifs

Flacon R1	Phosphate disodique	6,4 mmol/L
Réactif alcalin	Hydroxide de sodium	150 mmol/L
Flacon R2	Dodecylsulfate de sodium	0.75 mmol/L
De coloration	Acide picrique pH 4,0	4,0 mmol/L
Flacon R3	Créatinine	20 mg/L (177 µmol/L)
Etalon		

Mode opératoire

-Porter les réactifs et spécimens à température ambiante.

- Mesurer dans une cuve de lecture de 1cm de trajet optique 1cm de trajet optique le blanc l'étalon et le dosage selon le tableau suivant :

	Blanc	Etalon	Dosage
Réactif de travail	1 mL	1 ml	1 ml
Eau déminéralisée	100 µl		
Etalon (µL)	100 µl		
Echantillon (µL)			100 µl

Bien mélanger, après 30 secondes, enregistrer l'absorbance A1 à 490 nm contre le blanc réactif ou l'eau distillée. Exactement 2 min après la première lecture, lire l'absorbance A2.

Calcul des concentrations

Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{Urée (mg/dL)} = \frac{\text{Abs Dosage}}{\text{Abs Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (100 mg/L)}$$

II.2.8 Etude histologique des reins

Au terme de l'expérimentation, les reins de tous les animaux témoins et traités sont prélevés et soumis aux techniques histologiques courantes (fixation, inclusion, coupes, étalement et coloration) Nous avons suivi les étapes classiques de l'histologie Gabe, (1961) à savoir :

-Fixation : Cette étape est indispensable à la bonne conservation des constitutions cellulaires et tissulaires. Qui doivent rester dans un état aussi proche que possible de celui de l'organisme vivant. Chaque organe est coupé, mis dans des cassettes (**Figure 15**) puis plongé dans une solution de formol à 10%.



Figure 15 : Confection des reins dans les cassettes (**photo originale**).

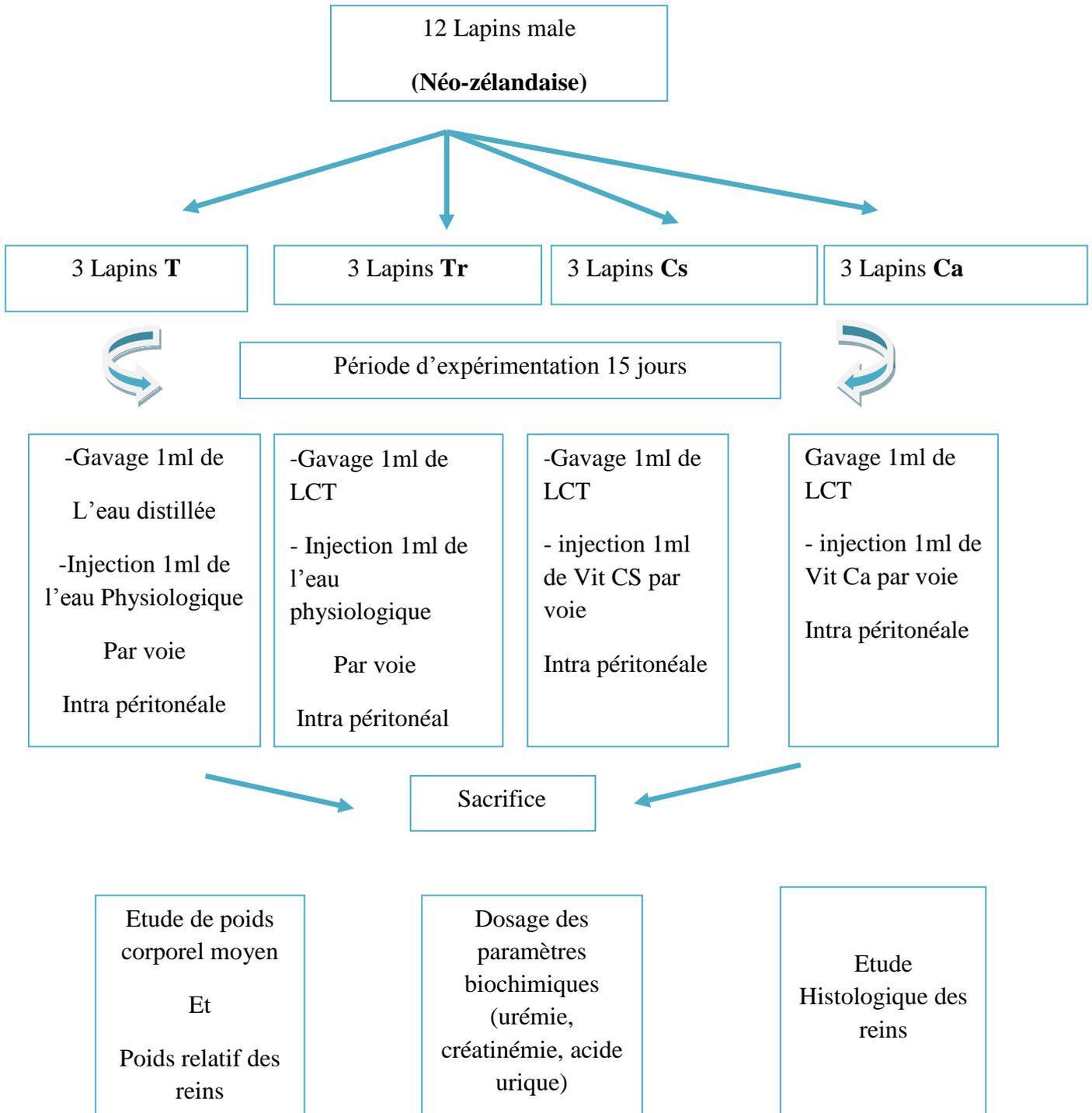
-Circulation : La déshydratation permet d'éliminer graduellement l'eau contenue dans les tissus afin de le remplacer par un solvant de paraffine. Les organes contenus dans les cassettes passent par des bains d'alcool à concentration croissante 70°, 90°, 95° et 100° respectivement

pour réaliser une déshydratation en douceur. Ils subissent par la suite l'éclaircissement dans deux bains de xylène.

-Inclusion et coupe au microtome: L'inclusion à la paraffine consiste à faire pénétrer le tissu par la paraffine qui donne la résistance mécanique lors de la réalisation des coupes au microtome. L'épaisseur de coupes réalisées par le microtome est de 3 μm .

-Coloration : Pour la coloration, nous avons utilisé la technique à l'hématoxyline éosine (HE), comportant un bain de 5 min d'hématoxyline (MERCK), qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux), un bain de HCl 1% pour différencier les coupes et obtenir une coloration rose, un bain de 3 min en milieu carbonate de lithium pour colorer en bleu les coupes et un bain de 5 min dans l'éosine pour colorer les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau de robinet.

Les coupes obtenues sont observées au microscope optique (Leitz dialuxe) et photographiées à l'aide d'un appareil photo (Leica wild MP 48).



T : témoin **Tr** : traité par LCT **Cs** : Vitamine c sigma **Ca** : Vitamine C additif

Organigramme de l'expérimentation

III.1 Résultat

Dans cette partie, nous allons présenter les résultats obtenus dans notre travail relatifs aux paramètres étudiés.

III.1.1 Évolution du poids corporelle

Les pesées journalières tout au long de la durée de l'expérimentation (15 jours) ont permis de suivre l'évolution pondérale des lapins traités et témoins, les résultats des pesées effectuées pendant l'étude expérimentale sont rapportés dans le **Tableau 9, Figure 16**.

Tableau 9: Valeurs moyennes des pesées journalière (g) des lapins témoins et traité par LTC

Temps (semaine)	control	LCT	LCT+ C1 (C 1 : Vit sigma)	LCT+C2 (C2 : Vit additif)
Semaine I	2905.2 ±58.51	2848.4 ±25.96	3083,9± 27,06	2829,1±42,74
Semaine II	3003.1 ±51.80	2850.1 ± 29.43	2929,7 ± 28,04	2688±38.87

L'évolution des valeurs pondérales de poids moyennes des animaux des lots traités par LCT en comparant à celle des animaux du lot témoin pendant les 2 semaines de l'étude en remarque une diminution significative de poids moyennes de lots traitée par rapports ou lots témoin. Par contre, les valeurs de poids moyennes des animaux du lot traité par LCT+Vit C sont faibles par rapport au témoin. Cette diminution est accentuée dans la deuxième semaine de traitement. Ainsi, il semble que l'injection de Vit C par voie intra péritonéale aux différentes concentrations utilisées, n'affecte pas l'évolution du poids corporel des lapins.

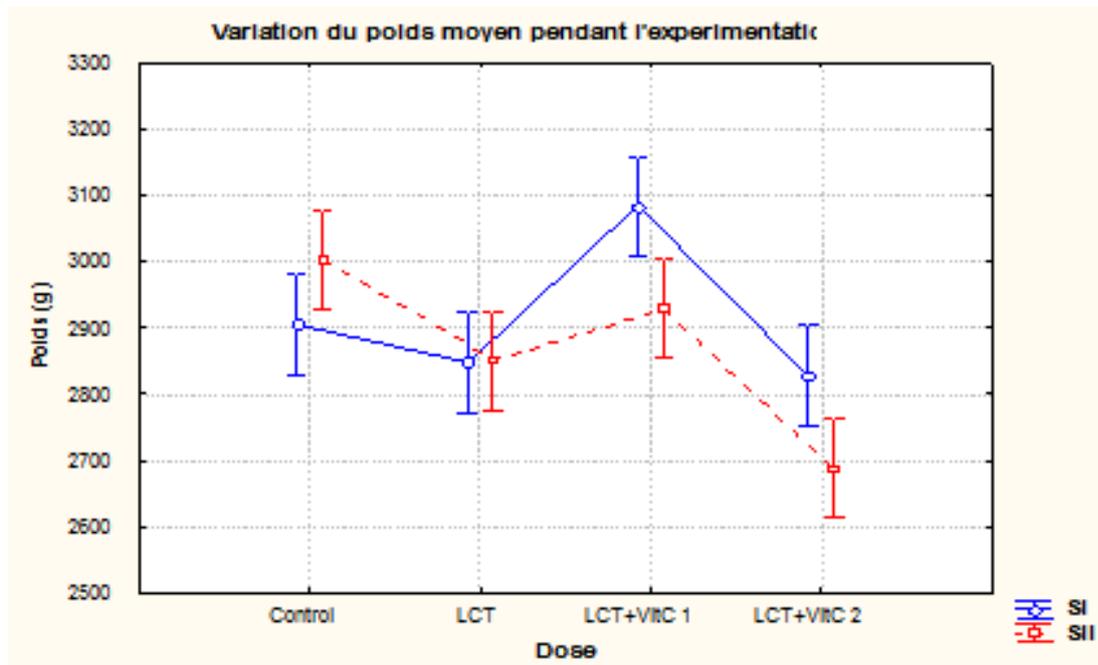


Figure 16 :Evolution du poids corporel des lapins semaines de traitement.

Les résultats illustrés dans la **Figure 16** montrent une variation du poids moyen par semaines comme suit :

Durant la 1^{er} semaine :

Nos résultats montrent une légère baisse non significatif du poids moyen des lapins traité par LCT (2%) et de ceux traité par vit C2 (additif) 3% respectivement est observé. Cependant, une augmentation significative (6%)est observée chez les animaux supplémentés par la vit C1 (Sigma).

Durant la 2^{ème} semaine :

Une variation du poids moyen des animaux des 3 lots (LCT, LCT+VitC1, LCT+VitC2)est observée. Une baisse de poids moyen des lapins des deux lots LCT et LCT+vit C2 de l'ordre de 5% et 10% respectivement. Alors que le poids moyen des lapins co- traité par vit C1 montre un poids moyen proche au témoin.

Ces résultats suggèrent que la formulation de la vitamine C en additif affecte significativement la pris de poids chez les animaux de lots traité par LCT.

III.1.2 Action sur les poids absolu de reins

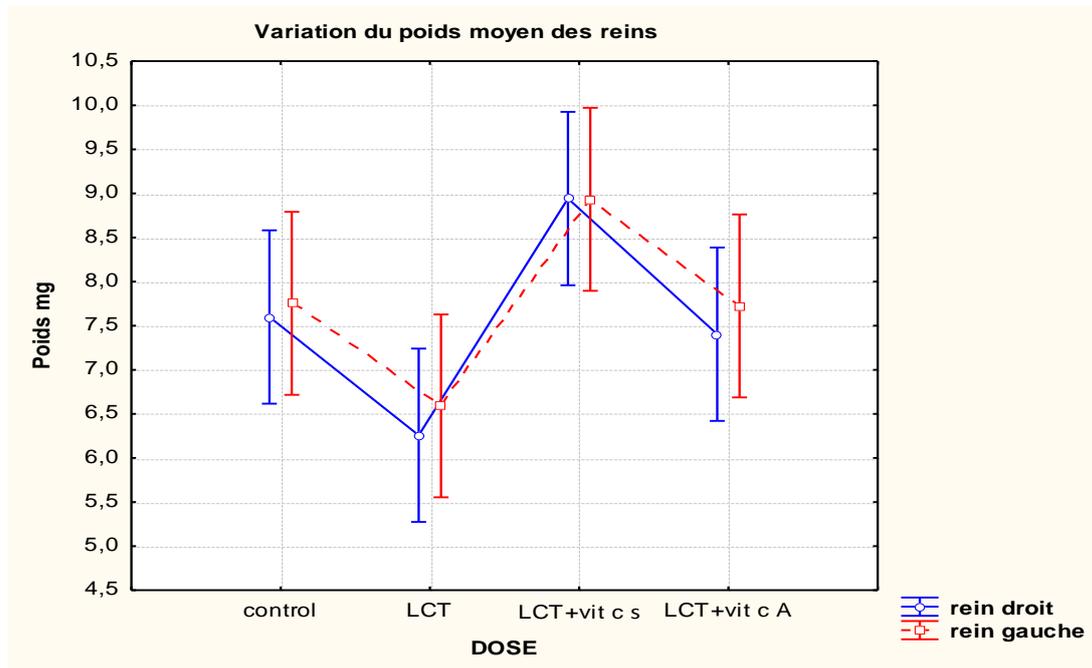


Figure 17: Evolutions du poids absolu du rein droite et gauche chez les lapins témoin et traité.

D'après la **Figure 17** le poids moyenne des reins droits et gauche ne varie pas dans les mêmes lots. Cependant, une variation du poids moyenne des reins dans les différents lots est constatée. Nos résultats montrent une légère baisse du poids moyen absolu des reins droit et gauche chez le lapin traité par LCT (16%) par rapport au témoin. Alors qu'une augmentation de l'ordre de 16% est observée chez le groupe traité par LCT+Vit C1 par rapport au témoin. baissen significativement elle est de 16% de poids absolu des reins chez les animaux de lots traité par LCT par rapport au témoin. Alors qu'on note une augmentation non significative de poids absolu des reins de 16% chez le group d'animaux traité par combinaison (LCT+Vit C 1) et de 1 % chez les animaux traité par (LCT+ vit C 2).

Ces résultats suggèrent que le traitement par LCT agit négativement sur le poids absolu du rein. Alors que la formulation de la vitamine C en additif et sigma améliore la prise de poids la prise de poids du rein chez les animaux co-supplémenté par vitamine C (LCT+vit C1 et LCT+VitC2).

III .1.3 Variation des paramètres biochimique

III.1.3.1 la créatinémie

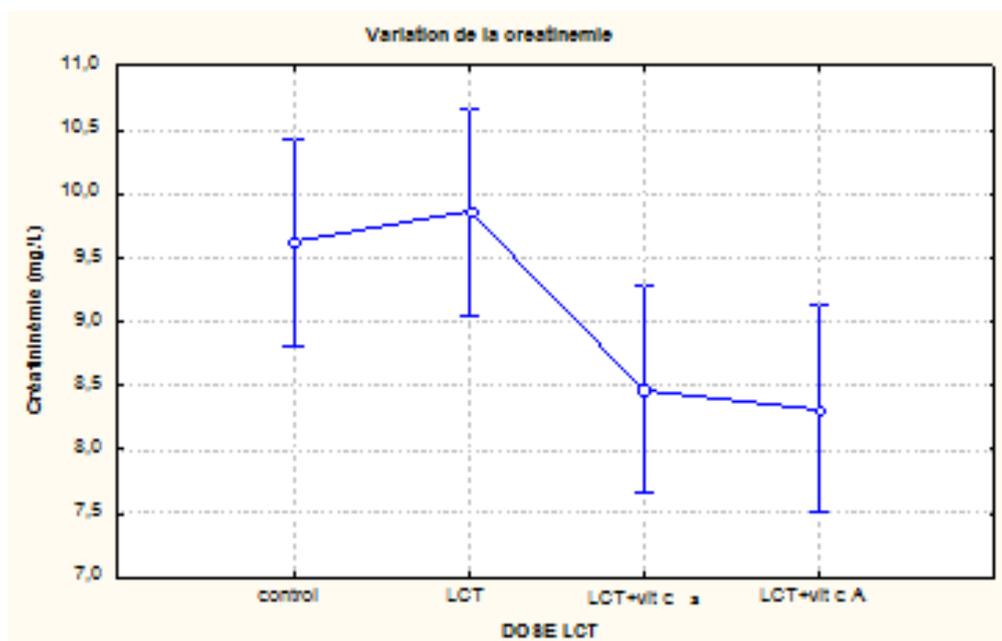


Figure 18: Variation de la concentration sérique de créatinine chez les lapins (Témoin, LCT, LCT+Vit C1, LCT+Vit C 2) à j15 de traitement.

Après les 15 jours de traitement. Les résultats rapportés par la **Figure 18** montrent une variation de taux plasmatique de la créatinémie chez les groupes des lapins (LCT, LCT+VitC1, LCT+VitC2). Ces résultats montrent que le traitement par LCT pendant 14j induit une augmentation non significative de 2 % de la concentration en créatinémie par rapport au groupe témoin. Cependant, une baisse non significative du taux plasmatique de la créatinémie chez les co-traités (LCT+vitC1, LCT+VitC2) de l'ordre de 12% et 14% respectivement par rapport au témoin.

II.1.3.2 L'urée

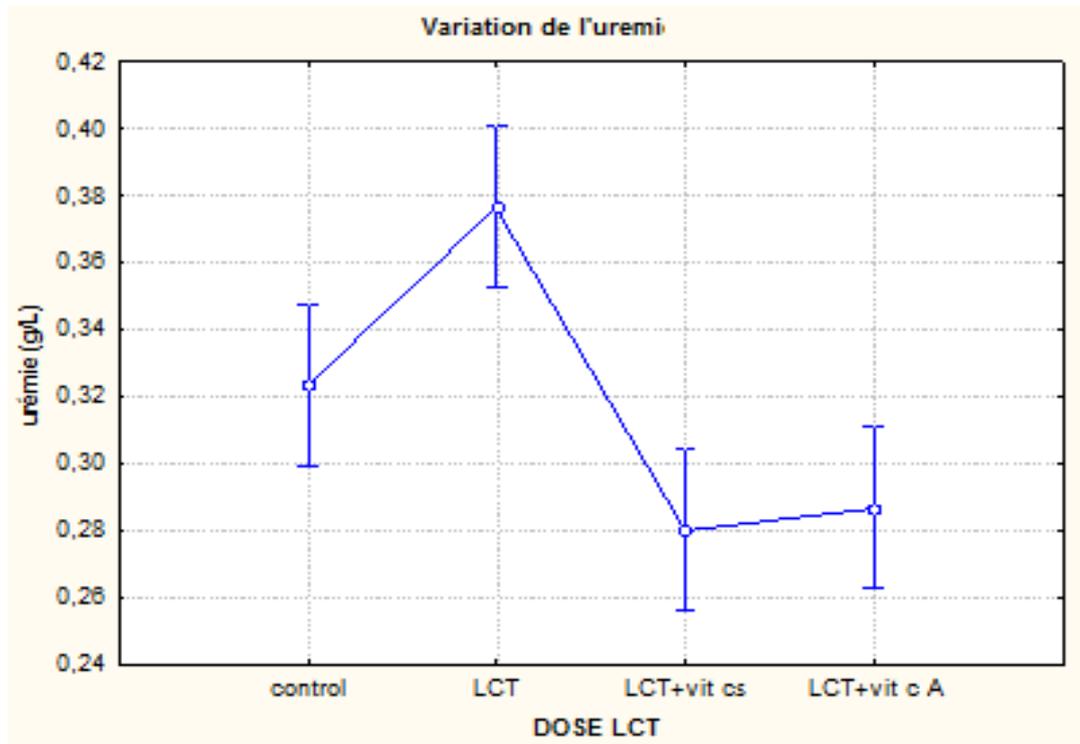


Figure 19: Variation de la concentration sérique de l'urémie chez les lapins (témoin, LCT, LCT+Vit C1, LCT+Vit C2) à j15 de traitement.

Les résultats rapportés par la **Figure 19** montrent une variation de taux plasmatique de l'urémie chez les lapins des 3 lots par rapport au témoin. Cependant une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'urée chez le groupe traité par LCT 16% par rapport au lot témoin. Alors qu'une baisse non significative de taux plasmatique de l'urée est constatée chez les lapins co-traités (LCT+Vit C1 et LCT+Vit C2), cette diminution elle est de 3% et 11% respectivement par rapport au témoin.

III.1.3.3 Acide urique

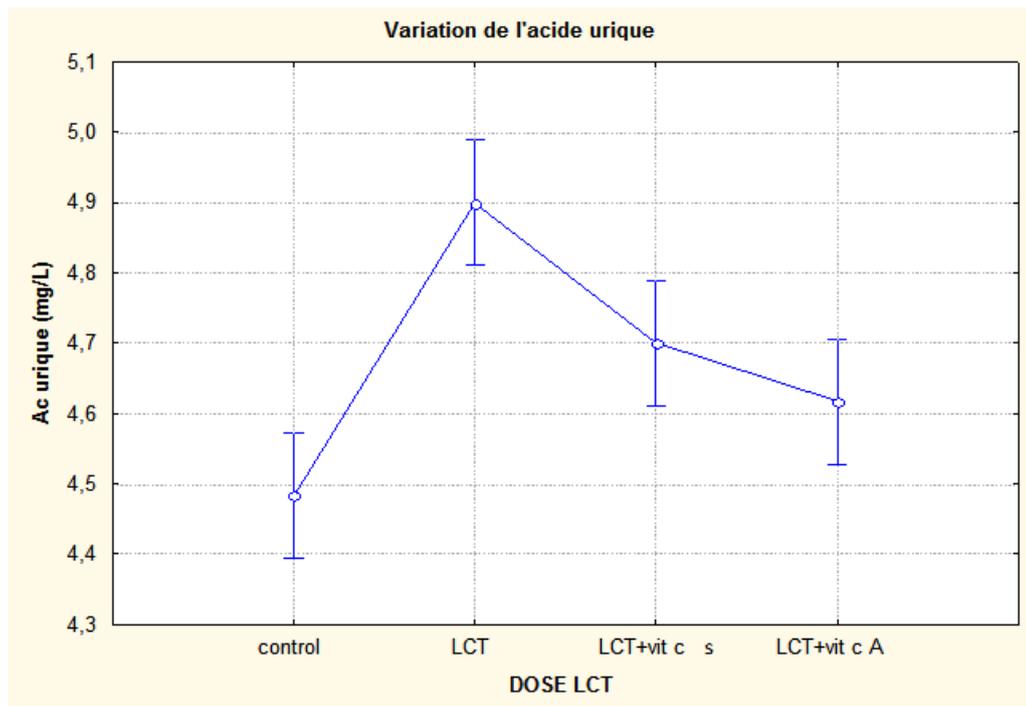


Figure 20 :Variation de la concentration sérique de l'acide urique chez les lapins (témoin, LCT, LCT+Vit C1, LCT+Vit C2) à j15 de traitement.

Les résultats illustrés sur la **Figure 20** montrent une variation de taux plasmatique de l'acide urique chez les lots (LCT, LCT+VitC1, LCT+VitC2) par rapport au témoin.

Une augmentation non significative de la concentration plasmatique de l'acide urique est constatée chez les groupes traités par LCT (9%), LCT+Vit C1 (5%) et LCT+Vit C2 (3%) par rapport au groupe témoin.

En conclusion, D'après les résultats illustrés par les **Figures 18,19,20** on suggère que le traitement par LCT induit une augmentation des taux plasmatiques de l'urée, créatine et acide urique tandis que la supplémentation des deux formulations de la vitamine C (Sigma et additif) a permis d'améliorer ces paramètres. Cependant, une amélioration est plus importante constatée chez les animaux co-traités par la vitamine C sigma (LCT+VitC1) à ceux qu'administrés par la vitamine C additif (LCT+VitC2).

III.1.4 Résultats de l'étude histologique

L'analyse des coupes histologiques du rein des lapins à différents grossissements permet de comprendre l'architecture rénale. Le parenchyme rénal est divisé en une zone corticale externe appelée le cortex rénal et une zone centrale la médulla rénale. Chaque rein est enveloppé par une capsule fibreuse interne et une capsule adipeuse externe. Des portions du cortex se prolongent entre les pyramides de Malpighi (médulla rénale) pour former les colonnes de Bertin.

Au grossissement moyen du cortex rénal, les glomérules apparaissent comme des structures denses arrondies entourés d'un espace étroit clair, la chambre glomérulaire ou espace de Bowman ainsi que les tubules rénaux.

Au fort grossissement permet de visualiser la touffe glomérulaire et de distinguer les tubules rénaux : tube contourné proximal formé d'un épithélium cylindrique simple à bordure en brosse et tube contourné distal constitué d'un épithélium cubique simple.

↳ Histologie du rein témoin

La structure histologique rénale des lapins témoin montre une structure classique et un aspect histologique normal. En effet, nous observant de l'extérieure vers l'intérieure une capsule conjonctive mince, sous laquelle se trouve un cortex qui recouvre la médullaire **Planche I**

Nous avons noté une structure glomérulaire normale bien conservée, des glomérules denses de forme plus ou moins arrondie. Ces glomérules sont entourés par un espace de Bowman dont les cellules de l'épithélium pariétal sont bien conservées **Planche I et II.**

↳ Histologie rénale des lapins traités par LCT

L'examen histologique des reins, provenant des lapins traités par LCT à révéler la présence des modifications structurales par rapport au rein témoin. Selon **Planche III** les modifications histologiques rénales se résument comme suit :

- Une dilatation tubulaire des TCP et TCD ;
- Un élargissement de la chambre glomérulaire (espace de Bowman) ;
- Une congestion vasculaire et infiltrat inflammatoire ;
- Une destruction de certains glomérules.

L'ensemble de ces modifications affectent la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire.

↳ **Histologie rénale des lapins traités par LCT+Vit C (sigma et additif)**

On remarque que les lapins traité par LCT plus une co-administration de la vitamine C soit Sigma ou bien additif, présentent un parenchyme rénal moins altéré et sa structure est proche de celle du témoin. Ceci laisse suggérer que la co-administration de la vitamine C avec la LCT pendant 15 jours (toxicité subaiguë) a diminué les effets causés par ce dernier.

Nos résultats histologiques **Planche IV et V** montrent donc :

- Des tubules moins dilatés,
- Le diamètre de la chambre glomérulaire diminuée,
- Une légère inflammation.

Ces observations reflètent l'effet protecteur de la vitamine C.

➤ Histologique du parenchyme rénal chez lapins témoin

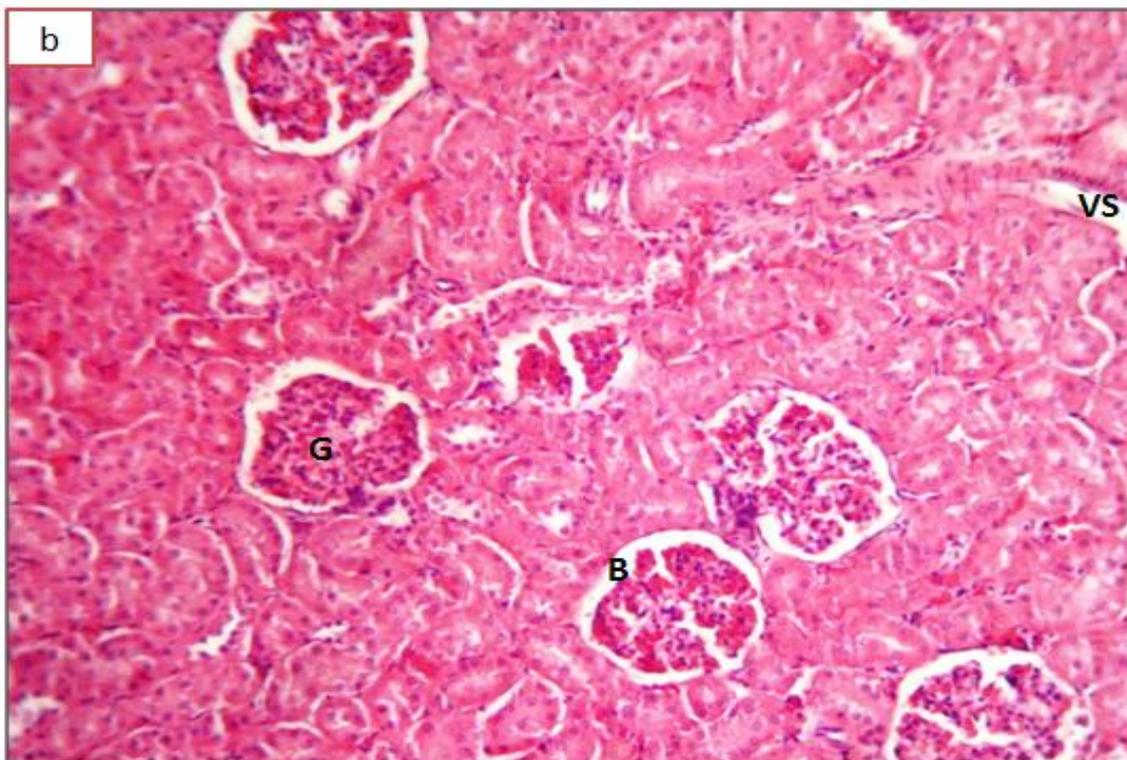
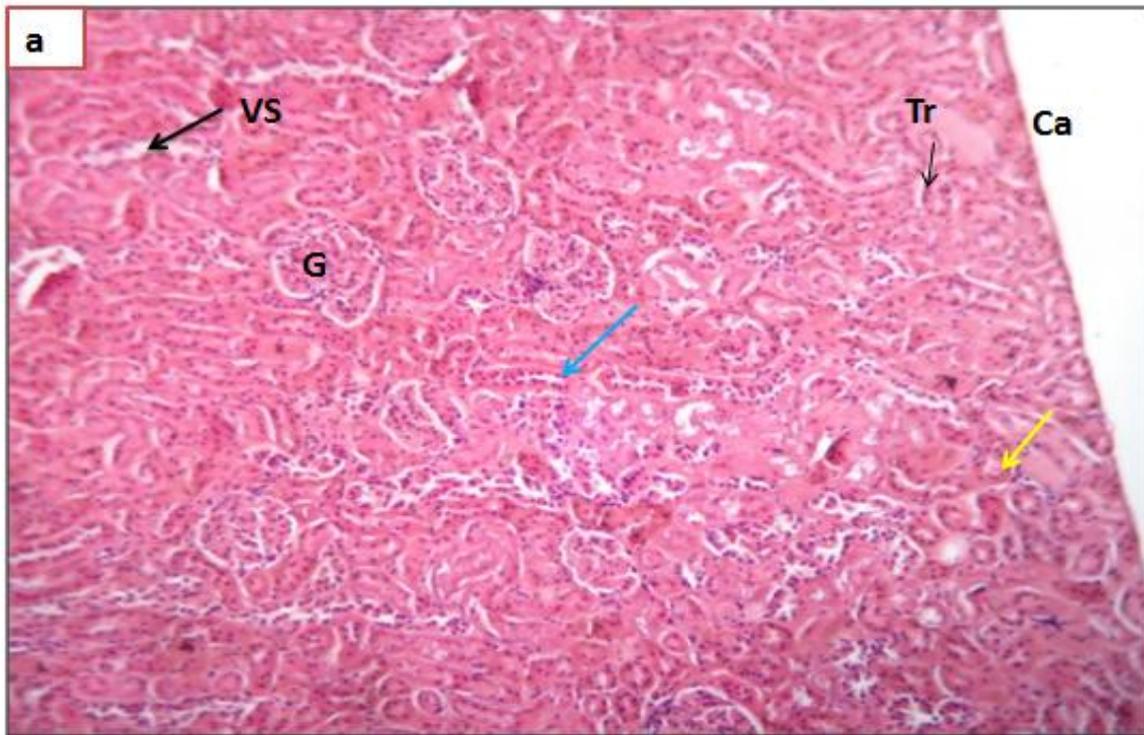


Planche I: Photographie du parenchyme rénal de lapin témoin. a:(Gr:40)et b :
Tr: tubule rénaux ; **G:**glomérule ; **Ca:** Capsule fibreuse ; **VS:** Vaisseaux sanguins,
Cortex rénal (→), Médulla rénal (→).

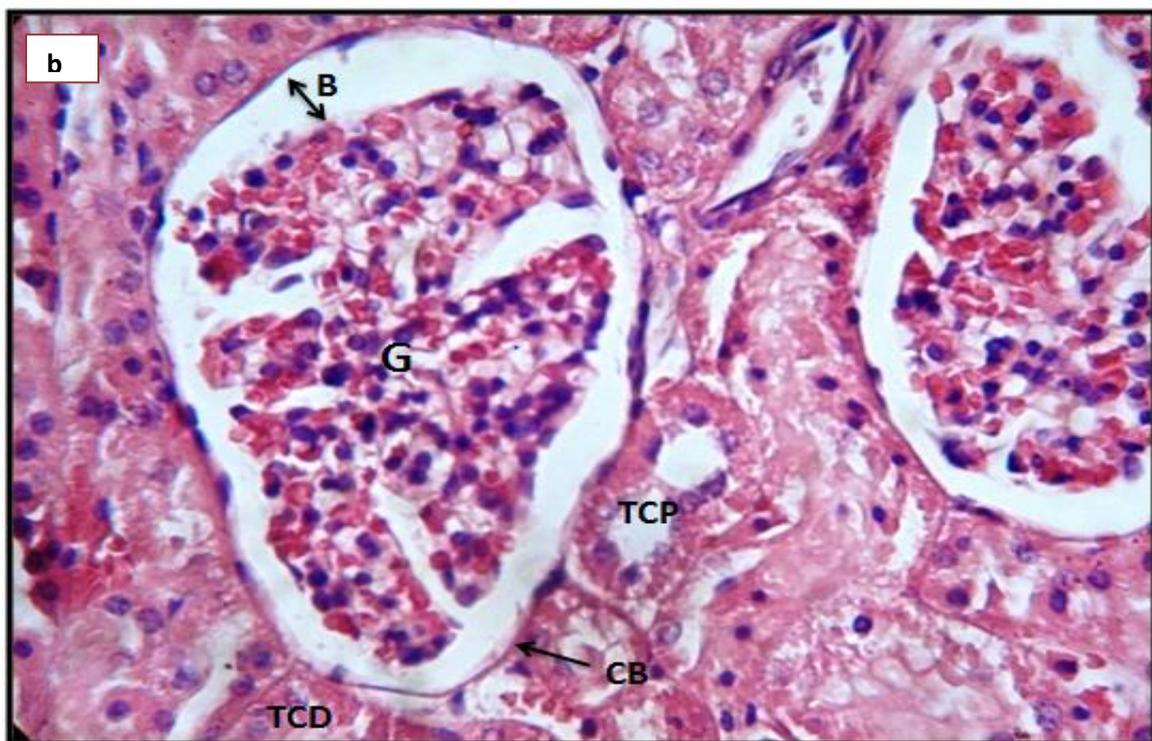
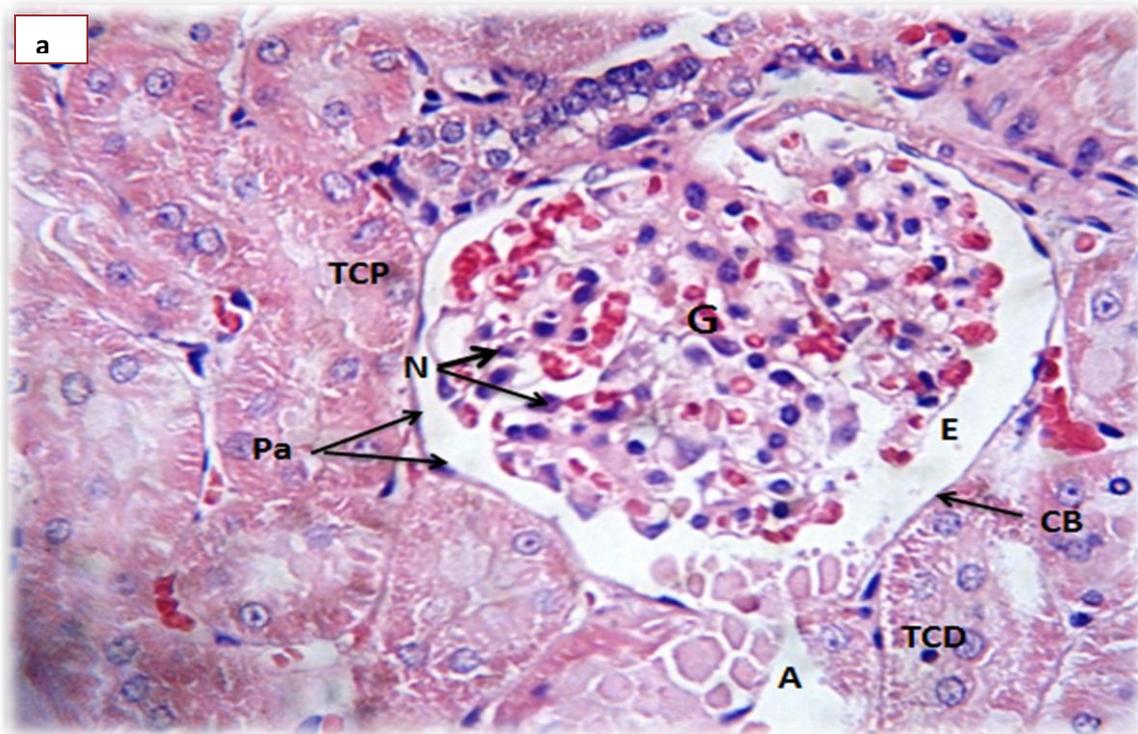


Planche II : Photographie du parenchyme rénale de lapin témoin, mettant en évidence un glomérule et des tubes contourné normaux. **a,b**(Gr :400), Coloration HE.

A: Artériel afférente ; **B**: Espace de Bowman ; **CB**: Capsule de Bowman ; **Pa**: Cellule pavimenteuse ; **G**: Glomérule, **TCD** : Tube contourné distale ; **TCP**: Tube contournée proximale, **N**: Noyau d'une cellule mésangiale.

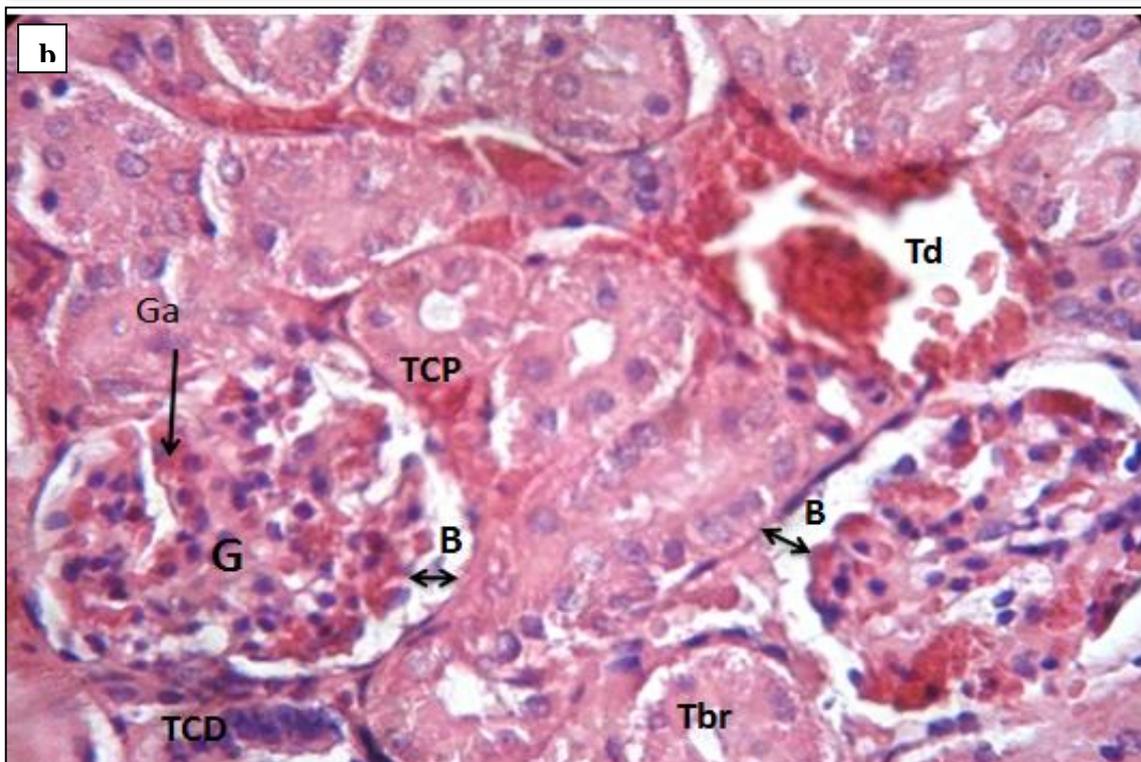
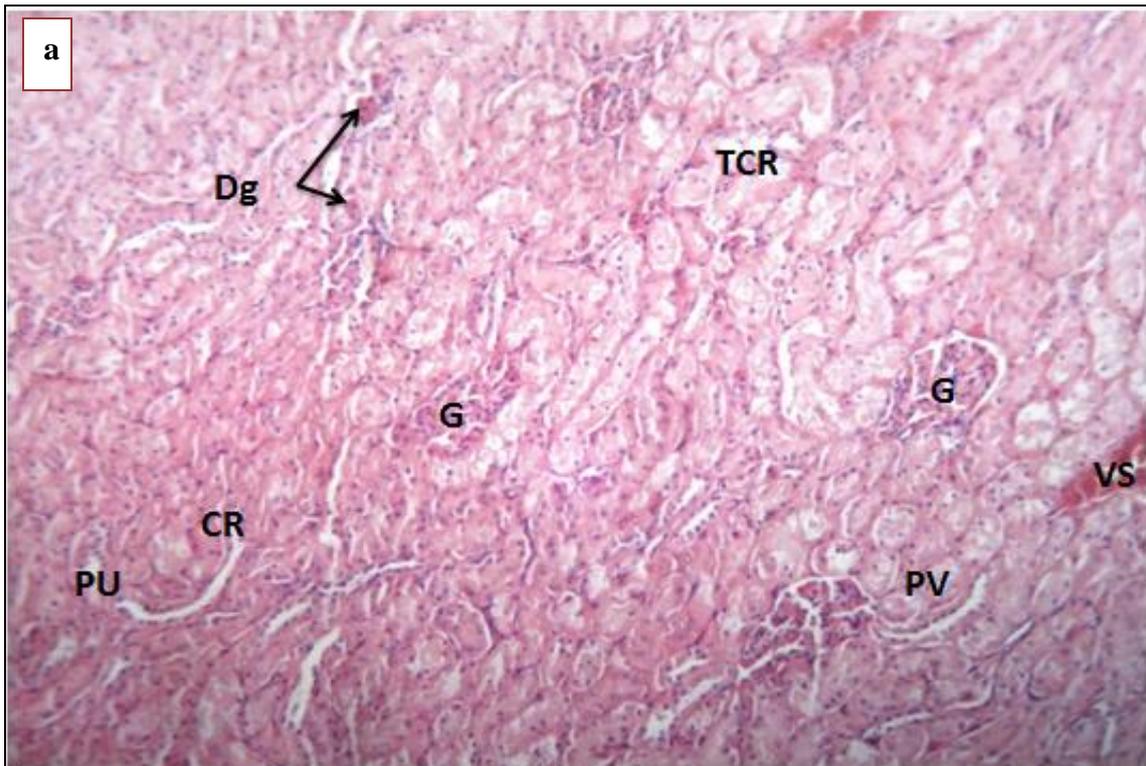


Planche III: Photographie du parenchyme rénale chez les lapins traités par lambda cyhalothrine. Coloration HE:a(Gr,100) , b(GrX400).

B : Espace de Bowman, **G :** Glomérule, **Tbr :** Tube rénaux, **TCD :** Tube contourné distal, **TCP :** Tube contourné proximale, **Ga:** Glomérule altéré ; **Td:** Tube dilaté

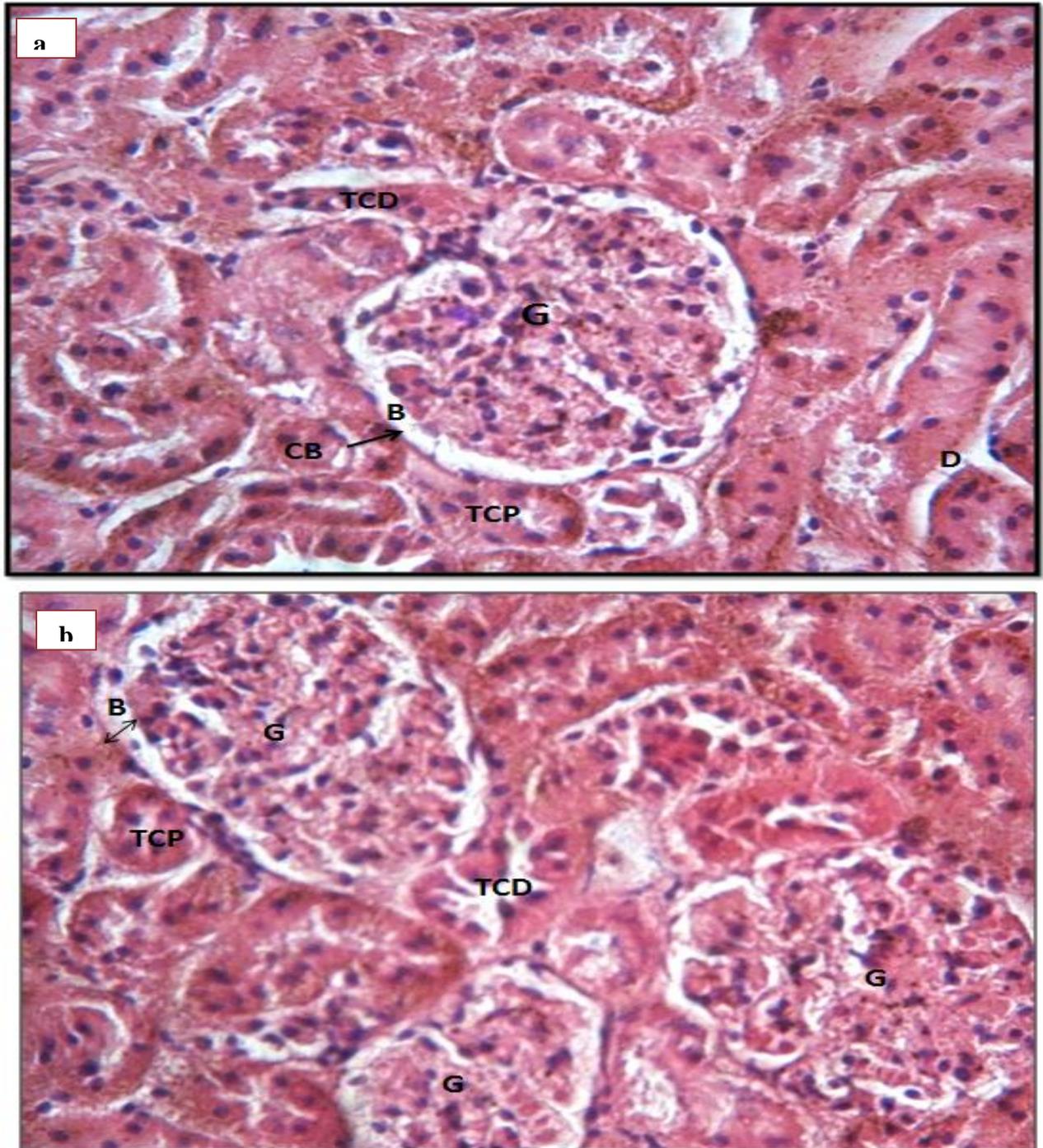


Planche IV: Photographie de parenchyme rénale chez le lapin traité par (LCT+Vit Cs) a,bGr : 400)coloration HE

G: Glomérule, **B:** Espace de Bowman, **CB :** Capsule de Bowman, **TCD:** Tube contourné distale, **TCP :** Tube contourné proximale

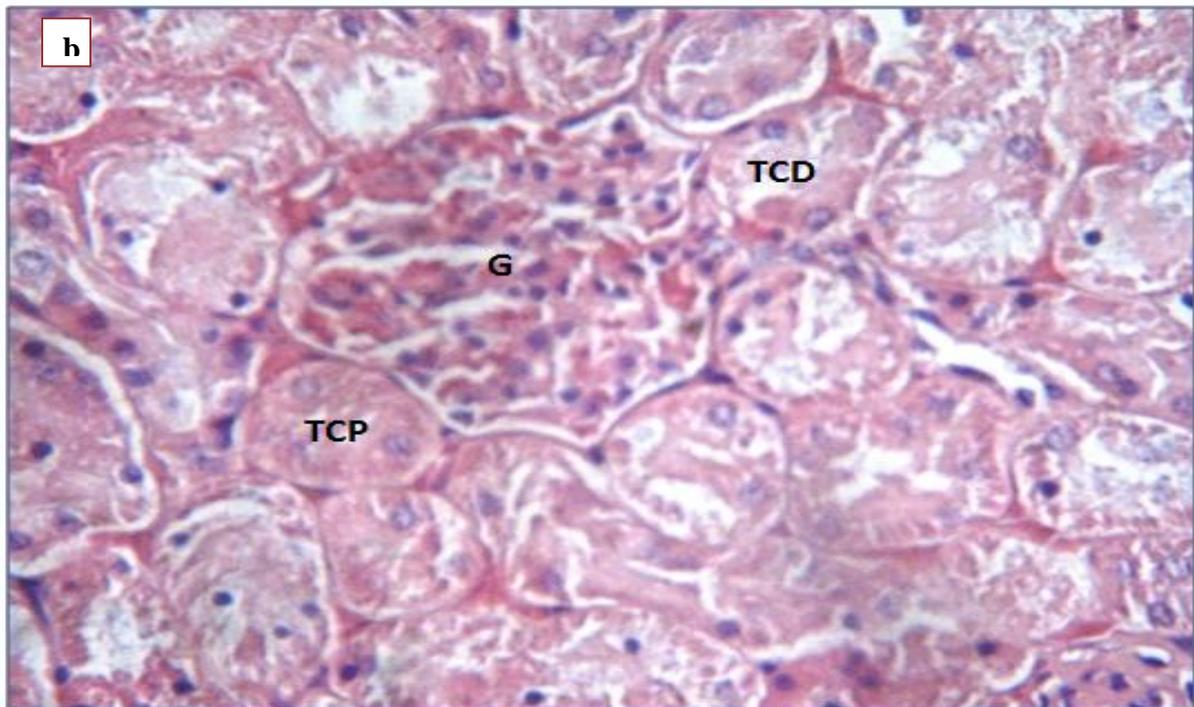
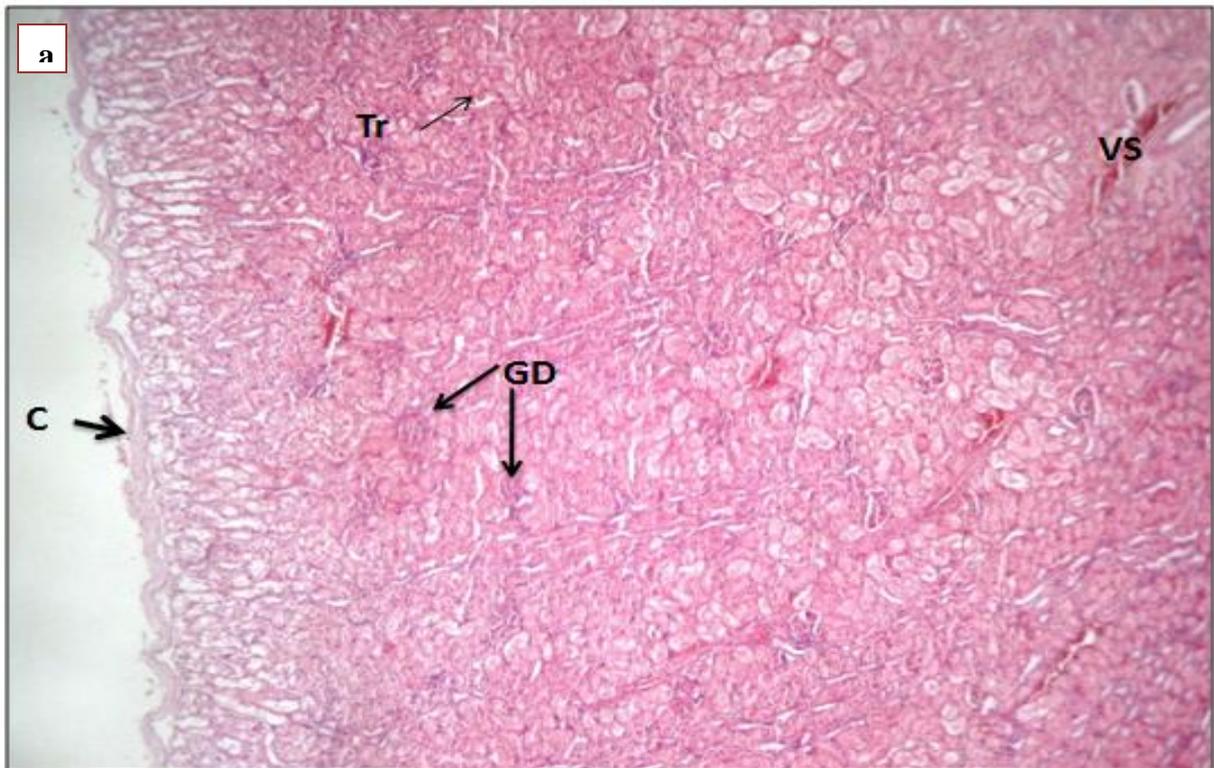


Planche V: Photographie de parenchyme rénale chez le lapin traité par (LCT+Vit Ca), a (Gr :100) b(Gr :400).Coloration HE

C : Capsule fibreuse, **G :** Glomérule, **GD :** Glomérule Dégénérés, **TCP :** tube contourné proximale, **Tr :** Tube rénales **VS :** Vaisseaux sanguins.

III.2 Discussion

Un des rôles importants de la vitamine C est son effet antioxydant qui protège les cellules contre les dommages infligés par les radicaux libres (Nadia et Abou-zeid., 2014). De nombreuses recherches expérimentales et épidémiologiques actuelles, ont mis en évidence les effets bénéfiques des antioxydants dont la vitamine C sur la santé humaine et animale. La vitamine C par son rôle de donneur d'électron neutralise les radicaux libres intra ou extracellulaires tels que les radicaux d'hydroxyle et superoxyde et permet d'éteindre leur réactivité (Agrawal et Sharma, 2010).

Le présent travail sur la toxicité subaiguë chez le lapin mâle de souche Néo Zélandaise. Consiste à une évaluation des effets toxiques d'une administration par voie orale d'un pesticide « lambda-cyhalothrine » et l'effet a mélioratif probable de la vitamine C sur la fonction rénale

Le suivi régulier des animaux et la variation de leur poids sont des paramètres très important lors d'une intoxication par les xénobiotiques tels que la lambda-cyhalothrine. Nos résultats relatifs à l'évolution pondérale suite au traitement des lapins par la LCT, ont fait ressortir à première vue, un retard de la croissance notable chez le lot traité par LCT par rapport au lot témoin. Ceci explique que le produit administré agit significativement sur la diminution du gain de poids et qui est positivement corrélée à la baisse de la prise de nourriture constater chez lapins traités.

Nos résultats confirment ceux de (Khaldoun et al., 2015) qui ont montrés que le traitement par lambda-cyhalothrine réduit la consommation alimentaire et le poids corporel chez le rat. Plusieurs autres travaux ont montrés que les pesticides de la famille chimique des pyréthriinoïdes de synthèse agissent sur l'évolution pondérale chez diverse espèces (Kilian, 2007 ; Hamadi et al., 2009 ; Mokhtar et yousef, 2011; Khaldoun, 2014).

Dans nos conditions expérimentales, la co-administration de la vitamine C sigma aux lapins a engendré une amélioration du poids corporel. Ces résultats sont compatibles avec les résultats obtenus par (Al-Shinnawy, 2008 ; Ismail et al., 2009 ; Sankar et al., 2010 ; Messarah et al., 2012 ; Mossa et al., 2014) qui ont constaté une augmentation significative du poids corporel suite à une administration de vitamine C. Qu'est due à la réduction de l'accumulation des radicaux libres induite par le antioxydant utilisé (vitamine C), et qui est confirmé par l'augmentation de la consommation quotidienne de nourriture. Cependant

l'administration de la vitamine C additif aux lapins maintenir un poids moyen proche de celui des lapins témoin.

Concernant le poids des organes, nous remarquons une diminution du poids absolu des reins chez les lapins traités par LCT. (Grewal *et al.*, 2010) ont montré qu'une dose orale répétée d'un insecticide cyperméthrine de la famille des pyréthrinoides diminuer de façon significative le poids des reins ce qui confirme nos résultats. Cependant, la co-administration de la vitamine C (sigma et additif) au groupe traité par LCT a entraîné une augmentation du poids absolu des reins. Très peu d'études traitent l'effet de la co-administration des ces deux formes de vitamine C sur l'évolution du poids relatif du rein chez les lapins donc nos résultats reste à confirmer ou infirmer par d'autres travaux ultérieures.

Le rein est le deuxième organe cible des xénobiotiques après le foie, qui produise une variété d'effets toxiques et altérant le parenchyme rénale, ces effets impliquent les cellules tubulaires et glomérulaires (Mohamed *et al.*, 2010).

Le dosage des paramètres biochimiques, urée, créatinine et acide urique sont employées pour évaluer la fonction rénale. En effet, la créatinine et l'urée constituent des marqueurs fiables de la fonction rénale, leur augmentation ou leur diminution reflète un dysfonctionnement rénal (Tisch *et al.*, 2005).

La créatinine sérique est un déchet métabolique azoté, produit terminal du catabolisme de la créatine musculaire. On considère que la filtration glomérulaire est le mécanisme essentiel de l'élimination de la créatinine. Il existe une relation inverse entre la filtration glomérulaire et la créatinémie. A ce titre, la créatinine plasmatique représente un marqueur peu sensible d'une faible diminution de la filtration glomérulaire (Maurey, 2005).

L'urée est un catabolite des acides aminés produit par les hépatocytes. Sa production est donc dépendante du fonctionnement hépatique et du catabolisme des protéines. Cette molécule est éliminée par filtration glomérulaire et réabsorbée par les tubules, d'autant plus que le débit urinaire intra tubulaire est faible. L'urée peut être considérée comme un marqueur fiable de la fonction rénale (Maurey, 2005).

L'une des causes les plus fréquentes de l'augmentation de l'urée sans rapport avec une altération rénale est une augmentation du catabolisme protéique. Cependant, la détermination simultanée de l'urée et la créatinine peuvent refléter la fonction rénale (Maurey, 2005).

Chez les mammifères les pesticides empêchent l'incorporation de l'acide aminé dans la protéine causant une augmentation du catabolisme des protéines et des niveaux de l'urée et de la créatinine qui sont les métabolites principaux du métabolisme des protéines (**Atessahin et al., 2005 ; Siddharth et al., 2012 ; Cuzzocrea et al., 2002**).

Les résultats biochimiques de la présente étude illustrés dans les **Figures 18, 19, 20**) montrent une augmentation significative des teneurs plasmatiques en urée, créatinine et acide urique chez les lapins traités par LCT en comparaison aux témoins. Des résultats similaires ont été attribués à la toxicité des pesticides qui sont à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique de la créatinine et de l'urée à l'origine d'une altération de la fonction rénale (**Renugadevi et Milton., 2009 ; Garoui et al., 2011; Salem, 2011**).

Bien que la lambda-cyhalothrine elle-même ne génère pas directement les radicaux libres, mais génère indirectement divers radicaux tels que les radicaux superoxydes, peroxy-nitrites et le radical hydroxyle causant ainsi des dommages compatibles avec le stress oxydatif (**Kale et al., 1999**). Ces radicaux attaquent la membrane cellulaire et déstabilisent la désintégration de la membrane cellulaire suite à la peroxydation lipidique (**Grajeda-Cota et al., 2004**).

La normalisation des taux de créatinine, urée et acide urique après supplémentation par la vitamine C (sigma et additif) chez les groupes traités par LCT+Vit Cs, LCT+Vit Ca est due probablement à l'effet protecteur de la vitamine C qui permet d'atténuer la peroxydation des lipides induite par LCT. En effet, plusieurs recherches ont montré l'effet protecteur de l'acide ascorbique contre l'induction du stress oxydatif (SO) après expositions à différentes familles de pesticides (**Grupta et al., 2009 ; Aly et al., 2010 ; El-gendy et al., 2010 ; Fetoui et al., 2010 ; Bashandy et al., 2011 ; Messarah et al., 2012**).

Nos résultats corroborent avec ceux obtenus par (**Sae-Yong et al., 2002**), qui ont suggéré que l'acide ascorbique par son rôle de piègeur de radicaux libres augmente l'état antioxydant chez les patients souffrant d'intoxication et qu'une dose de 200 mg / kg de poids corporel peut piéger les radicaux libres et réduire le stress oxydatif.

Nos résultats biochimiques obtenus suite au traitement des lapins par LCT confirment ceux de l'étude histologique des reins qui montrent **Planche III** une dilatation des tubules rénaux, une désorganisation des glomérules, une congestion vasculaire et une infiltration lympho-plasmocytaire. Ces variations biochimiques et histopathologiques perturbent la

filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire. Des résultats similaires sont rapportés par (Zuhair, 2006) et (Khaldoun, 2014) confirmant ainsi une néphrotoxicité de LCT

Cependant, les lapins traités par LCT plus vitamine C sigma et ou additif **Planche IV V** révèlent un parenchyme rénale normale sans altérations de structure et semblable à celui des témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de (Fetoui et al.,2010) ayant montré que LCT induit une désorganisation structurale du parenchyme rénale avec apparition de multiples foyers d'hémorragies, une dilatation tubulaire une desquamation cellulaire tubulaires ; infiltration des cellules inflammatoires chez le rat traité pendant 21 jours alors que l'administration de la vitamine C permet d'atténuer toutes ces altérations.

On constate que la Co administration de la vit C pendant 15 jours diminue l'effet néphrotoxique de LCT démontrée par nos résultats histopathologiques et biochimiques

Conclusion et perspective

A travers cette étude, nous avons montré les effets toxiques d'un biopesticide «karate® avec technologie Zéon » dont la matière active est lambda cyhalothrine ainsi que l'effet protecteur et bénéfique de la supplémentation de la vitamine C ou l'acide ascorbique.

A la lumière de tous les résultats obtenus, il s'avère que la lambda cyhalothrine entraîne une perte du poids corporel, une élévation des taux plasmatiques des principaux marqueurs biochimiques de la fonction rénale dont l'urée, créatinémie et acide urique, ainsi qu'une perte de l'organisation tissulaire du rein.

La corrélation entre les données biochimiques et histopathologiques confirment la néphrotoxicité de lambda cyhalothrine chez le lapin. D'autre part, cette étude nous a permis de mettre en évidence l'effet protecteur et régénératif de la vitamine C.

Notre étude reste à développée par des études plus approfondis à fin de mieux comprendre l'effet protecteur de la supplémentation de la vitamine C sur la toxicité induite par l'exposition au pesticides.

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

- ✓ Tester notre produit avec des temps d'exposition plus longs, des concentrations administrées différentes avec un échantillon d'animaux plus important incluant des femelles.
- ✓ Travailler sur les effets endocriniens, reproduction et neurologiques.
- ✓ nous suggérons d'explorer les marqueurs de stress oxydatif tels que la superoxyde dismutase, le glutathions transférase et réductase, la malonal déhyde et la catalase.
- ✓ étudier la toxicité chronique des pesticides, car ils ont été très cités pour leur cytotoxicité et génotoxicité dans les études toxicologiques.
- ✓ Tester d'autre les molécules impliquées dans l'effet protecteur, améliorant régénératif et antioxydant telles que la vitamine E, C et A.
- ✓ Etudier la toxicocinétique pour connaitre le devenir de ce xénobiotique dans l'organisme.

ACTA., 2005. Association de Coordination Technique Agricole : Phytosanitaire ACTA .41^{ème} édition. Paris, p 821.

Agrawal A., Sharma B. (2010). Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. Int. J. Biol. Med. Res. 1(3): 90-104.

Ahmet, U.,Onder, K.,Mustafa, O., 2016. Heigh-dose vitamin C and cancer. Science directe 1, p10-12.

Alavanja, M.C.,Hoppin. J.A., Kamel.R. 2004. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity.Public Health.25, p155-97.

Aligon, D.,Bonneau, J.,Gracia, G.,Gomez, D.,2010. Projet d'estimation des risqueq sanitaires : Estimation des expositions des populations aux insecticides organochloré et pyrithrénoïdes.institu de gestion social.Lyon.

Al-Shinnawy, M.S., 2008. Assessment of the changes in some diagnostic parameters in male albino rats (*Rattus norvegicus*) toxicated with thiodicarb insecticide. Egypt. Acad. J. Biol. Sci. 1(2), p 157-166.

Atessahin, A.,Yilmaz, S.,Karahana, I.,Ceribas, A.O.,Karaoglu, A.,2005. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. Toxicology. 212, p116–123.

Ball, G.F.M., 2004. Vitamins: Their role in the human body. Blackwell Publishing, Oxford, biochimie, p449.

Barone, R., 1990., Apparieluro-génital. In:anatomie comparée des mammifères domestique. 2^{ème} édition.Vigot paris.4, p1-501.

Bernard, L., 2013. Physiologie des reins et bases physiopathologiques des maladies rénales. Elsevier Masson SAS, p25-36.

Bhatia, R., 2005. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. Environ Health Perspect.113, p220-224.

Bliefert, C.,Perraud, R., 2001. Chimie de l'environnement : air, eau, sols,déchets» . De Boeck Université. Paris.

Bourgeois., 2003. Les vitamines dans les industries agroalimentaires. Editions TEC & DOC, Paris, p708.

Browns, A., 2003., Physiologie of the urinary tract. Test book of small animal surgery. 3nd edition, p1558-1575.

Calvet, R.E., Barriuso, C., Bedos, P., Benoit, M.P., Charnay, Y., 2005. Les pesticides dans le sol, conséquences agronomiques et environnementales. coquet, Edition .France agricole.

Cherin, P., Jeager, C., Voronska, E., Fraoucene, N., 2012. Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. ELSEVIER MASSON. 4, p75-92.

Christèle, M., 2008. Les 5 fonctions vitales (anatomo-physiopathologie). Edition LAMMARE. p186-191.

Christensen, E.I., Birn, H., Storm, T., 2012. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. Physiology. 27, 223-36.

Laurent, H., 2010. Histologie de l'Appareil Urinaire. Université Montpellier I. Faculté de Médecine.

Christier, B.A., 2003. Anatomy of the urinary système. Test book of small animal surgery, 3nd edition, philadelphia :WB saunders, p1558-1575.

Couteux, A., Salain, C., 2009. Index phytosanitaire ACTA 2009. 45^{ème} édition. Association de Coordination Technique Agricole. MAME.

Cuzzocrea, S., Mazzon, E., dugo, L., Serraino, I., DiPaola, R., Britti, D., 2002. A rôle of superoxide ingentamicin-mediated nephropathy in rats, Eur J Pharmacol. 16, p 67–76.

DURAND, F., 1993. Risques toxiques des insecticides pyrèthroïdes pour les carnivores domestiques. Etude épidémiologique d'après les cas du Centre antipoison vétérinaire de Lyon . Thèse de doctorat vétérinaire (Lyon). P 139 .

EFSA (European Food Safety Authority), 2015. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance lambda-cyhalothrin. EFSA journal 12(5), p3677.

El-Demerdash, F.M., 2004. Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 18, p113-121.

Floege, J., Johnsson, R.J., Feehally, J.M., 2010. Comprehensive clinical nephrology. Elsevier. 4^e edition.

Jungers, P., Joly, D., Man, N.K., Legendre, C., 2011. L'insuffisance rénale chronique (prévention et traitement). Edition Lavoisier. 4^{ème} édition. Paris, p1.

Fournier, J., 1988. Chimie des Pesticides. Paris.

Ganong, W., 2003. Physiologie médicale. 2^{ème} édition, Edition De boek, p 427.

Ganong, W., 2003. Physiologie médicale. 2^{ème} édition. Edition De boek, p427.

Gueutin, V., Gilbert, D., Corinne, I.B., 2012. Physiologie rénal. Bulletin du cancer. 99N°3, p 237-249.

Guylaine., F., 2003. Alimentation et vieillissement, p96.

Hamadi, H., Makni, M., Garoui, E.M., Zeghal, N., 2010. Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of Ascorbic acid. *Exp Toxicol Pathol.* 62, p 593–9

Hammadi, F., El Mouldi, G., Zaghal, N., 2009. Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: Ameliorative effect of ascorbic acid. *EISEVIER.* 61, p189-196.

Hammadi, F., El Mouldi, G., Zaghal, N., 2009. Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: Ameliorative effect of ascorbic acid. *EISEVIER,* 61, p189-196.

Hansen, S., 2001. Pyrethrins and pyrethroids. In *small animal toxicologie.* Sanders company, p 687-694.

Hénault-Ethier, L., 2015. Health and environmental impacts of pyrethroid insecticides: What we know, what we don't know and what we should do about it, Executive summary and littérature review, Équiterre, Montréal, Canada, p68.

Iqbal, K., Khan, A., Ali Khan Khattak, M., 2004. Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health. *Pakistan Journal of Nutrition.* 3(1), p 5-13.

Jean-Marie, B., 2003. Diététique de cerveau : la nouvelle donne, p202.

Kammerer, M., 2000. Intoxications animales par les insecticides et les acaricides. 1^{éd}. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. Nantes, p22.

- Kammerer.M.(2000).** «Intoxications par les herbicides».1ère éd. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes.Nantes, p16.
- Khaldoune, H.O., 2014.** Biochemical and histopathological changes in the kidney and adrenal gland of rats following repeated exposure to lambda-cyhalothrin. *Journal of xénobiotique*. V4 :2240
- Khaldoun, H.o.,Zerrouki, D.N.,Baha, M.,Ouinten, Y.Djennas, N., 2015.** Hematological and histopathological changes in the testes and seminal vesicle of rats following repeated exposure to lambdacyhalothrin. *Agriculture & Food*. ISSN 1314-8591, Volume 3.
- Kiliane, E.,Delpont, R., Bomman, M.S.,Jager, C., 2007.**Simultaneous exposure to low concentrations of dichlirodiphenyltrichloroethane, delthametheine, nonylphenol and phytoestrogens has negative effects on the reproductive parameters in male Sprague-Dawley rats. *Andrologia* 39, 128-135.
- Lignereux, Y., 1996.** Uro-néphrologie- anatomie urinaire. Elsevier. Paris, p1-10.
- Manuelle, C., 2008.** Les 5 fonctions vitales du corps humain. Édition Lamare. France,p 186-191.
- Marieb, E.N. 2005.** Anatomie et physiologie humaines. 6^{ème} édition. PEARSON Education, p1024-1028.
- Marieb, E.N., Hoehn,K. 2010.** Anatomie et physiologie humaines. Pearson ERPI Ed. Traduction de la 8^e édition américaine.
- Martin, C., Riou, B., Vallet, B. 2007.** Physiologie humaine appliquée. Edition Arnett. France,p148.
- Merhi, M. 2008.** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses: caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoiétique murin.
- Messarah, M., Klivet, F.,Boumendjel, A., Abdennour, C., Bouzerna, N., Boulakoud, M.S.,El Feki, A., 2012.** Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic induced liver injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 64, p 167-174.
- Mokhtar, I.,Yousef., 2011.**Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits, Department of Home Economic, Faculty of Specific Education, Alexandria University.

Mossa, A.T.H.,Heikal, T.M.,Omara, E.A.Z., 2014. Liver damage associated with exposure to aspirin and diazinon in male rats and the ameliorative effect of selenium. Biomed. Aging, Pathol. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomag.2014.01.004>.

Muniz, J.F., McCauley, L.,Scherer, J.,Lasarev, M.,Koshy, M.; Kow, Y.W.,NazaStewart, V.,Kisby, G.E., 2008. Biomarkers of oxidative stress and DNA damage in agricultural workers: a pilot study». Toxicol Appl Pharmacol. 227(1), p97-107.

Munk, P.J.,Adami, H.O.,Trichopoulos, D.,2008. Pesticides and prostate cancer: a review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information. Eur J Cancer Prev. 17, p 97-110.

OEPP., 2004. Organisation Européenne et Méditerranéenne pour la Protection des Plantes : «Evaluation biologique des produits phytosanitaires Définition d'un produit phytosanitaire Approuvé en tant que Norme OEPP en 2004-09».

Olivier, V., 2004. Carance en vitamine C.médecine interne, p872-880.

OMS., 2005. «Organisation mondiale de la santé, The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification».

Osborne, C.A.,Fletcher, T.F., 1999. Applied anatomy of the urinary système with clinic pathologic correlation. Nephrologie and urologie. Phyladelphia, p 3-28.

Padayatty, S.J., Katz, A., Wang, Y.,Eck, P., Kwon, O., Lee, J.H., Shenglin Chen, S., 2003. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. American College of Nutrition Pathology. 22(1), p18-35.

Payán-Rentería, R., Garibay-Chávez ,G., Rangel-Ascencio, R., Preciado-Martínez ,V., Munoz-Islas, L.,Beltrán-Miranda, C., 2012. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. Arch Environ Occup Health.67, p22-30.

Pierre, V.,Patricia, V.C., 2008.Atlas d'histologie fonctionnel de Wheater. 5^{ème} édition,de boeck, p 303-307

Provost, D;Cantagrel, A;Lebailly, P;Jaffre, A;Loyant, V;Loiseau, H;Vital, A;Brochard, P; Baldi,I., 2007. Brain tumours and exposure to pesticides: a case control study in south western France. Occup Environ Med., 64(8), p509-514.

Reginald, H.,Garrett, C.,Grisham, M., 2000. Biochimie.Traduction da la 2^e édition americaine. Amazone France, p599.

Reichel , F.X., 2004. Guide pratique de toxicologie. 1e édition. De Boeck, Bruxelles. 140-143.renal dysfunction in rats. *Toxicology*.256 ,p128–134.

Righi, D.A., Xavier, F.G., Palermo-Neto, J., 2008. Effects of type II pyrethroid cyhalothrin on rat innate immunity : A flow cytometric study. *International Immunopharmacology* 9, p 148-152.

Saito, A., Sato, H.,Iino, N., 2010. Molecular mechanisms of receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium.*Biomed Biotechnology*.403272, p7.

Samuel, O., 2000. Réflexion sur l'utilisation des pesticides en milieu urbain, Mémoire présenté au groupe de réflexion sur les pesticides en milieu urbain, Institut national de la santé publique du Québec.

Siddharth, M.,Datta, S.K.,Bansal, S.,Mustafa, M.,Banerjee, B,D.,Kalra, O.P.,Tripathi, A.K., 2012.Étude des concentrations de pesticides organochlorés chez les patients atteints de néphropathiechronique: association avec le taux de filtration glomérulaire estimé et le stress oxydatif , *J Biochem Mol Toxicol*,26, p241-247.

Siemiatycki, J.,Richardson, L.,Straif, K.,Latreille, B.,Lakhani, R.,Campbell, S., 2004. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect*.112, p1447-59.

Silverthorn, D.U., 2007. Physiologie humaine,Une approche intégrée. Pearson. 4^e édition.

Steinberg, F.M., Rucker, R.B., 2013. Vitamin C. In: Lennarz W.J., Lane M.D. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. 2nd edition. Academic Press, New York, p530-534.

Testud, F.,Grillet, J.P.,Nisse, C., 2007. Effets à long terme des produits phytosanitaires : le point sur les données épidémiologiques récentes. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, p394-401.

Tisch M, Faulde MK, Maier H. Genotoxic effects of pentachlorophenol, lindane, transfluthrin, cyfluthrin, and natural pyrethrum on human mucosal cells of the inferior and middle nasal conchae. *Am J Rhinol* 2005;19:141–51.

Traxer ,O.,Huet ,B., Poindexter, J.,Pak, C.,Pearle, M., 2003. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stones risk factors. *J. Urol.* 17, 397-401.

UIPP., 2009. Union des Industries de la Protection des Plantes. Site de l'Union des Industries de la Protection des Plantes, : <http://www.uipp.org> Page consultée.

US-EPA., 2009. United States Environmental Protection Agency and pyréthrin pesticides.

Weselak, M., Arbuckle, T.E., Foster, W., 2007. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *Toxicol Environ Health*. 10, p 41–80.

Weselak, M.; Arbuckle, T.E.; Wigle, D.T.; Krewski, D., 2007. In uter pesticide exposure and childhood morbidity, *Environmental Research*. 103.1, p 79-86.

Agrawal, A., Sharma, B., 2010. Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *Int. J. Biol. Med. Res.* 1(3), p 90-104.

Maurey, C., 2005. Sémiologie biologique urinaire. Urinary biological semiology. *EMC – Vétérinaire* , p156–168.

Sae-Yong, H., Kyu-Yoo, H., Eun-Young, L., Soo-Whon, E., Suk-Ran, C., Chan-Soo, H., 2002. Effect of vitamin C on plasma total antioxidant status in patients with paraquat intoxication. *Toxicol Lett*, p 126:51–9.

Gupta, S., Garg, G.R., Bharal, N., Mediratta, P.K., Banerjee, B.D., Sharma, K.K., 2009., Reversal of propoxur-induced impairment of step-down passive avoidance, transfer latency and oxidative stress by piracetam and ascorbic acid in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 28, p 403-408.

Aly, N., El-Gendy, K., Mahmoud, F., El-Sebae, A.K., 2010. Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 97, p 7-12.

El-Gendy, K.S., Aly N.M., Mahmoud, F.H., Kenawy, A., El-Sebae, A.K., 2010. The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid. *Food Chem. Toxicol.* 48, p215-221.

Fetoui, H., Makni, M., Garoui, E.M., Zeghal, N., 2010). Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of Ascorbic acid, *Exp Toxicol Pathol*, 62, p 593–9.

Bashandy, S.A., AlWasel, S.H., 2011. Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats: Protective Role of Vitamin C. *Journal of Pharmacology and Toxicology*. 6(3), p 283-292.

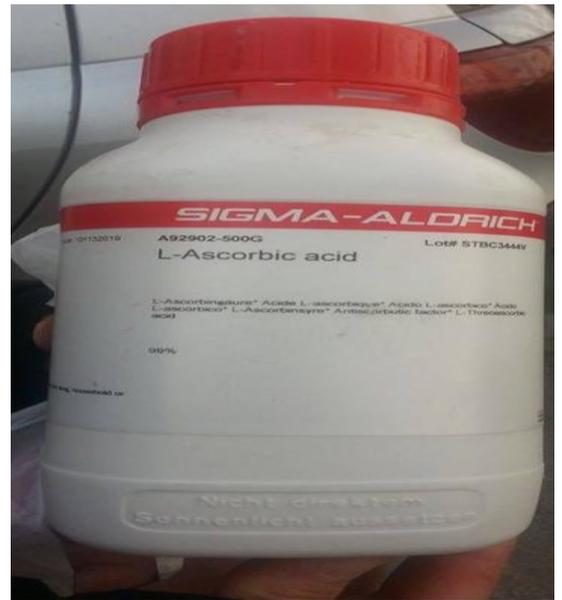
Messarah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., Abdennour, C., Bouzerna, N., Boulakoud M.S., El Feki, A., 2012. Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic induced liver injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 64, p 167-174.

Kale, M., Rathore, N., John, S., Bhatnagar, D., 1999. Lipid peroxidative damage on pyrethroids exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicology Letters*. 105, p 197-205.

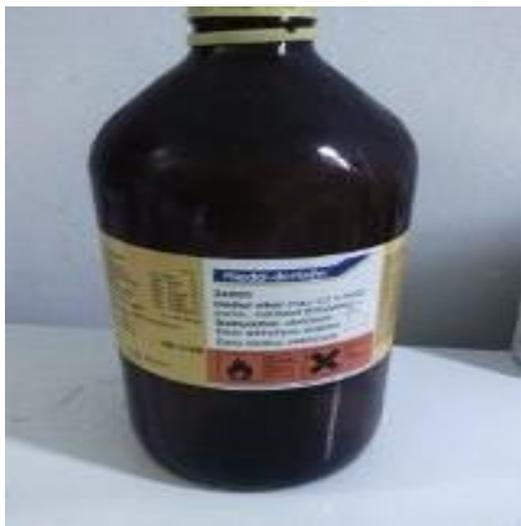
Annexe I : Matériel non biologique utilisé dans ce travail



Lambda cyhalothrine « KARATE® ».



Vitamine C Sigma.



Éther.



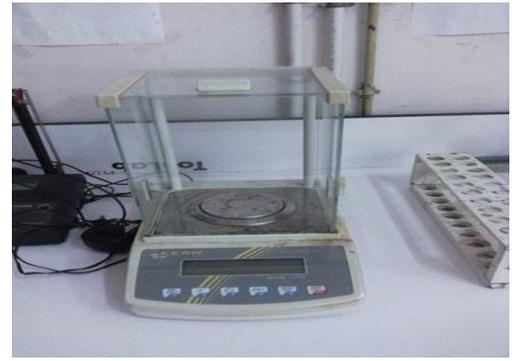
Formole 10%.



Vitamine C additif



Sonde à gavage.



Balance.



Centrifugeuse de type Hospitex Diagnostics C-40.



Trousse de dissection.



Automate de type mythic 18 Orphé.

Annexe II : Matériel utilisé dans l'étude histologique



Station d'enrobage à la paraffine.



Appareil à circulation automatique (Leica).



Bain marie.



Microtome.



Microscope optique.



Étuve.



Appareil à coloration automatique (Leica ST 4040).



Cassette en métallique.



Moule en métal.



Lame coloré.



Batterie de coloration.



Fixation de l'organe dans le formole.