

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département Agro-alimentaire

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master II en

Option : Nutrition et Diététique Humaine

Filière : Sciences Alimentaires

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Thème

**Effet néphrotoxique d'un insecticide lambda cyhalothrine et amélioratif
de l'huile essentielle de Thym chez le lapin « *Oryctolagus cuniculus* »**

Présenté par :

M^{elle} Bouamrirene Ahlem

M^{elle} Hadjoudj Nesrine

Devant le jury :

Mme Kadri F. MCB	USDB 1	Présidente
Mme Boudjemaa N.MCA	USDB 1	Examinatrice
Mme Khaldoun H.MCA	USDB 1	Promotrice
Pr. Belarbi A. Professeur	USDB 1	Co-Promoteur

Année Universitaire 2019-2020



Remerciement

Avant tous nos remerciements infinis sont adressés à Dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la force, et le courage de mener ce modeste travail à terme.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre gratitude

*Nous voudrions dans un premier temps remercier vivement notre promotrice **Dr Khaldoun H.** D'avoir accepté de diriger notre travail, et de faire confiance à nos compétences, on la remercie pour sa patience, son soutien, ses conseils, et la disponibilité qu'elle nous a témoigné pour nous permettre de mener à bien ce travail.*

*Nous remercions par ailleurs vivement notre Co-promoteur **Pr Belarbi. A** de nous avoir accueillis dans son laboratoire et pour l'aide qu'il nous a accordé, on remercie aussi **Dr Djedari. A** pour son aide pratique ainsi Que toute l'équipe du laboratoire d'anatomopathologie*

*Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait **Mme Kadri .F** en étant présidente du jury et **Dr Boudjemaa .N** D'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nos profonds remerciements vont également à **Mme Boumahdi** d'avoir ouvrir les portes de l'animalier de la station vétérinaire pour nous permettre de faire notre travail*

*. Nous tenons aussi à exprimer nos plus grands remerciements à **Mme Tarzaali. D** pour son aide et son assistance durant la période expérimentale, votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession, permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.*

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents

Maman, papa, vous êtes et avez été toujours présents pour me soutenir dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour vos sacrifices et vos précieux conseils, merci pour votre patience et votre accompagnement permanent et constant tout au long de mon chemin d'étude, merci d'être toujours disponibles quand j'ai besoin, merci d'être le parfait exemple d'effort et de persévérance. Et merci d'avoir tout fait pour que j'en sois arrivée là aujourd'hui. Que dieu vous protège pour moi et vous garde en bonne santé

A mes chers frères

« Mehrez et Ayoub », merci d'être l'épaule sur la quelle je peux toujours compter. Je vous souhaite tout le bonheur et la joie du monde.

A mes amies de longue date

A Amel une personne qui a une place spéciale dans mon cœur, une amie qui a partagé avec moi beaucoup de souvenirs depuis notre enfance, merci d'être une amie si merveilleuse. Je suis vraiment fière de notre fidélité en amitié.

A sabrina, pour son soutien moral, et son encouragement permanent, je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes cotés.

A mes amies de la fac

« Hiba, Ines, Nabila, Leila, Yasmine, Faiza », merci pour les bons moments passés ensemble. J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

En particulier A mon chère binôme Nesrine

Merci pour tous les souvenirs que nous avons partagés ensemble au cours de cette année merci pour ta gentillesse ta compréhension, et ta patience tout au long de ce travail.

A tous mes collègues de la promotion « nutrition et diététique humaine » 2019/2020.

Merci infiniment.





Dédicaces

A la mémoire de mes chers parents que le destin de la mort m'a privé d'eux très jeune « paix à leurs âmes ».

*A mon cher papa « **Ahmed** », je te rends hommage, je n'ai pas eu l'occasion de te connaître, mais je tiens à suivre tes pas de réussite dans tous les domaines, plus précisément le domaine des études où tu as excellé, j'espère t'avoir honoré avec mon parcours jusque-là.*

*A ma regrettée mère « **Sekhria** », voilà La venue du jour J que tu espérais beaucoup sans que tu sois à mes côtés, le grand amour, la grande affection et l'immense courage que tu m'as logué m'ont permis de tenir le coup et arrivée au terme de ce travail, j'espère pouvoir réaliser ton souhait le plus cher, et que tu seras fière de moi là où tu es.*

*On dit que le bon Dieu a toujours un deuxième plan pour nous quand on a mal, « **Amine et Djaouhara** » vous êtes la plus grande récompense que j'ai pu avoir après la perte de maman ,vous êtes la sœur ,le frère , le père et la mère , je vous dédie ce travail en profitant de l'occasion pour exprimer un bon de ma gratitude pour vous , ce que vous faites pour moi et tous ce que vous avez sacrifié pour moi, sans oublier mes petites nièces.*

*A mon cher frère « **Salah** », je te dédie ce travail, merci pour ton soutien de loin et de près. A mes chères sœurs « **Halima et Houda** » mes gendres « **Mohcenet nabil** » qui n'ont jamais cessé d'être pour moi un exemple de persévérance , de courage et de générosité , aucun dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous, merci pour vos encouragements et soutien durant toutes ces années d'étude, mes nièces et neveux chacun avec son prénom, je vous dédie ce travail.*

*Je dédie ce travail à mon soutien moral et source de joie et de bonheur, mon fiancé « **Taha** », je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve.*

*Je dédie ce travail aussi, à tous mes oncles, tantes, cousins, cousines, et à ma belle-famille. Et une spéciale dédicace à mon magnifique binôme « **Ahlem** » pour son encouragement et pour tous les bons moments qu'on a vécu ensemble, j'espère que notre amitié durera éternellement.*

*Je ne saurais terminer sans citer mes très chères amies « **Soraya, Soumia, Assia, Nabila, et Leila** »*

*A ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.
Et à tous mes camarades de la promo « **Master 2, NDH** »*

Merci infiniment.



Nesrine



Résumé

L'objectif du présent travail est de rechercher l'effet néphrotoxique d'un insecticide pyréthrinoides **Lambda cyhalothrine** (LCT) chez les lapins mâles (*Oryctolagus cuniculus*), et l'effet protecteur et amélioratif de l'huile essentielle (HE) de thym (*Thymus vulgaris*). Pour cela une administration par gavage de LCT et une coadministration d'HE, ont été réalisées pendant 28 jours. Les effets du traitement ont été constatés sur l'évolution pondérale et l'histopathologie des reins. Le suivi de l'évolution pondérale a montré une perturbation de la prise du poids chez les lapins traités par LCT et traités par LCT+HE, ainsi une perturbation du poids des reins comparativement aux témoins a été constatée. Sur le plan histologique, nous avons réalisé une coloration à l'hématoxyline éosine, pour mettre en évidence l'effet histopathologique de LCT sur le parenchyme rénal. L'examen a révélé chez les lapins traité seulement par Lambda cyhalothrine une désorganisation structurale du parenchyme rénal qui se caractérise par : une dilatation des vaisseaux sanguins et des lésions tissulaire des glomérules et des tubes contournés proximaux et distaux, une congestion vasculaire. Cependant une architecture moins désorganisée du parenchyme rénal a été observée chez les lapins traités par LCT et supplémentés par l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* ». En conclusion, notre étude montre que la Lambda cyhalothrine provoque une néphrotoxicité, et l'huile essentielle de thym freine ces dommages.

Mots clé : Lambda cyhalothrine, *Thymus vulgaris*, Néphrotoxicité, Histologie, Lapin.

Abstract

The aim of this study is to investigate the nephrotoxic effect of a pyrethroid insecticide Lambda cyhalothrin (LCT) in male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), and the protective and ameliorative effect of thyme essential oil (EO) (*Thymus vulgaris*). For this, administration by gavage of LCT and co-administration of HE were carried out for 28 days. The effects of treatment have been seen on the weight gain and histopathology of the kidneys. Monitoring of the weight change showed a disturbance of weight gain in rabbits treated with LCT and treated with LCT + HE, thus a disturbance in the weight of the kidneys compared to controls was observed. Histologically, stained with eosin hematoxylin to demonstrate the histopathological effect of LCT on the renal parenchyma. The examination revealed in rabbits treated only with Lambda cyhalothrin a structural disorganization of the renal parenchyma which is characterized by: dilation of the blood vessels and tissue damage of the glomeruli and proximal and distal convoluted tubes, vascular congestion. However, less disorganized architecture of the renal parenchyma was observed in rabbits treated with LCT and supplemented with the essential oil of "thymus vulgaris". In conclusion, our study shows that Lambda cyhalothrin causes nephrotoxicity, and thyme essential oil brakes these damage.

Keywords: Lambda cyhalothrin, *Thymus vulgaris*, Nephrotoxicity, Histology, Rabbit.

ملخص

إن الهدف من العمل الحالي هو البحث عن تأثير السمية الكلوية للمبيد الحشري 'لامدا سيهالوثرين' لدى ذكور الأرانب 'اوغيكتولاقيص كينيكيليس' و التأثير الوقائي و التحسيني للزيت الأساسي للزعر 'تيميس فيلقاغييس'. لهذا تم إعطاء تغذية قسرية من 'لامدا سيهالوثرين و تخفيفها بفعل الزيت الأساسي ، لمدة 28 يوم . آثار العلاج لوحظت على تطور الوزن و أنسجة الكلى. أظهرت مراقبة التغير في الوزن حدوث اضطراب في زيادة الوزن لدى الأرانب المعالجة ب 'لامدا سيهالوثرين' و المعالجة بالزيت الأساسي+لامدا سيهالوثرين ، و كذلك اضطراب في وزن الكلى مقارنة بالشواهد . من الناحية النسيجية ، قمنا بتطبيق تلوين 'اليماتوكسيلين يوزين'، لإظهار التأثير المرضي الخلوي ل'لامدا سيهالوثرين' على النسيج الكلوي ، اظهر هذا الفحص عند الأرانب التي عولجت فقط ب ' لامدا سيهالوثرين' خلل هيكلي في الحمة الكلوية التي تتميز ب :تمدد الأوعية الدموية و تلف الأنسجة في الكبيبات و الأنابيب الملتفة القريبة و البعيدة ، احتقان الأوعية الدموية. وقد لوحظت بنية اقل تضررا للنسيج الخلوي الكلوي في الأرانب المعالجة ب 'لامدا سيهالوثرين ' المضاف إليها الزيت الأساسي للزعر 'تيميس فيلقاغييس' . في الختام ، أظهرت دراستنا إن 'لامدا سيهالوثرين' تسبب السمية الكلوية ، و الزيت الأساسي للزعر يثبط هذا الضرر

الكلمات المفتاحية: لامدا سيهالوثرين ،تيميس فيلقاغييس، السمية الكلوية ، علم الأنسجة،أرنب .

INTRODUCTION.....	1
I.PARTIEBIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE 1 :APPAREIL URINAIR « LE REIN »	3
1.1 Généralités.....	3
1.1.1 Anatomie.....	3
1.1.2 Morphologie externe	3
1.1.3 Morphologie interne :	3
1.1.4 Vascularisation du rein.....	3
1.2 Histologie du rein	4
1.3 Néphron	4
1.3.1 Complexe juxta-glomérulaire.....	7
1.4 Physiologie et fonctions du rein	8
1.4.1 Fabrication de l'urine	8
1.4.2 Homéostasie des liquides corporels	9
1.4.3 Élimination des déchets toxiques	10
1.4.4 Synthèse d'hormones et de la vitamine D.....	10
1.4.5 Erythropoïétine.....	10
1.4.6 Rénine et le système rénine-angiotensine	10
CHAPITRE 2: PESTICIDES	11
2.1. Généralités Sur Les Pesticides.....	11
2.2. Classification	12
2.2.1 Classification selon l'utilisation agricole	12
2.2.2. Classification selon l'origine chimique.....	12
2.3. Principes de bases concernant les formulations	13
2.4 Voies d'exposition aux pesticides	13
2.5. Facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme	13
2.6. Exposition aux pesticides et effets sur la santé	14
2.6.1. Exposition aux pesticides et cancers	14
2.6.2. Exposition aux pesticides et pathologies neurologiques	14
2.6.3. Exposition aux pesticides, grossesse et développement de l'enfant	15
CHAPITRE 3 :INSECTICIDE « LAMBDA Cyhalothrine ».....	16
3.1. Généralités sur les pyréthrinoides	16

3.2	Généralités sur la lambda cyhalothrine	16
3.2.1	Caractéristiques physico-chimiques de Lambda cyhalothrine.....	16
3.2.2	Mode d'action	17
3.3	Caractéristiques toxicologiques de la lambda-cyhalothrine	17
CHAPITRE 4 :THYM « THYMUS VULGARIS »		18
4.1	Description botanique.....	18
4.1.1	Nom communs	18
4.1.2	Habitat et culture	19
4.2	Classification botanique	19
4.3	Principaux constituants.....	19
4.3.1	Propriétés principales	19
4.4	L'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i>	20
4.4.1	Composition chimique de l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i>	20
4.4.2	Utilisations de l'huile essentielle de thym	20
4.4.3	Précautions d'emploi :.....	21
4.4.4	Pharmacologie.....	21
 II. PARTIE EXPERIMENTALE		
PRESENTATION DE L'ETUDE.....		23
CHAPITRE I : MATERIEL & METHODES.....		24
1.1	Matériel biologique	24
1.1.1	Matériel végétale	24
1.1.2	Animaux	24
1.2	Matériel non biologique.....	25
2.	Méthodologie.....	25
2.1	Extraction de l'huile essentielle.....	25
2.2	Expérimentations animale.....	26
2.3	Etude histologique.....	30
2.4	Etude statistique.....	35
CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION		36
2.1	Résultats :	36
2.2	Comportement des lapins	36
2.3	Effet du traitement sur l'évolution du poids corporel	36

SOMMAIRE

2.4	Effet du traitement sur le poids des reins	38
2.5	Résultat de l'étude histologique	39
2.5.1	Histologie du parenchyme rénal des lapins témoins	39
2.5.2	Histologie du parenchyme rénal des lapins traité par l'insecticide LCT	39
2.5.3	Histologie du parenchyme rénal des lapins traité par LCT+HE	40
	Discussion.....	44
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	48.
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
1	Anatomie et vascularisation rénale	04
2	Schéma d'un néphron	05
3	Disposition schématique du glomérule rénale	06
4	Aspect histologique de l'épithélium des différentes parties du tubule rénal	07
5	Appareil juxtaglomérulaire	08
6	Mécanisme de la formation de l'urine	09
7	Système rénine-angiotensine	11
8	Formule structurale de Lambda-cyhalothrine.	16
9	<i>Thymus vulgaris</i>	18
10	Animalerie	23
11	<i>Thymus vulgaris</i> (A) parties de la plante utilisées pour l'extraction de l'huile essentielle (B)	24
12	Modèle animale utilisé <i>Oryctolagus cuniculus</i>	25
13	Dispositif d'extraction (A) de l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> (B)	26
14	Répartition des lots	26
15	Marquage individuelle du lapin	27
16	pesée du lapin	27
17	la nourriture des lapins	28
18	Administration de l'insecticide LCT	28
19	Sacrifice et prélèvement des reins	29
20	Pesée et fixation du rein (B)	30
21	La circulation	31
22	Inclusion des prélèvements	32
23	Microtomie	32
24	Déparaffinage et réhydratation des lames	33
25	Coloration et séchage des lames	34
26	Montage lame lamelle	34

LISTE DES FIGURES

27	Observation microscopique des lames	35
28	L'évolution pondérale des lapins témoins, traité, et traité HE pendant la période d'acclimatation.	37
29	L'évolution pondérale des lapins témoins, traité, et traité HE pendant la période expérimentale.	37
30	Evolution du poids moyen des reins des lapins témoins, traité, et traité HE.	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
1	Produits chimiques agricoles y compris les pesticides (P) et leur activité	12
2	principales associations mises en évidence entre santé et exposition chronique à des pesticides	15
3	Synthèse des caractéristiques physico-chimique de la lambda-cyhalothrine	17
4	Situation botanique de l'espèce <i>Thymus vulgaris L.</i>	19
5	Structure chimique des composés majoritaires identifiés dans l'essence aromatique du <i>Thymus vulgaris</i>	20
6	Taxonomie du lapin	24
7	Matériel et produits utilisés dans la partie expérimentale.	Annexe I

LISTE DES PLANCHES

Planche	Titre	Page
1	Histologie du parenchyme rénal montrant l'architecture normale du cortex rénal chez le lot témoin. Coloration HE. A : Gr x10, B : Gr x40.	41
2	Histologie du parenchyme rénal montrant l'architecture désorganisé du cortex rénal chez le lot traité. Coloration HE. A : Gr x10, B : Gr X40.	42
3	Histologie du parenchyme rénal montrant une désorganisation architecturale moins importante du cortex rénal chez le lot traité supplémenté par l'huile essentiel du thym « <i>Thymus vulgaris</i> ». Coloration HE. A : Gr x10, B : Gr x40.	43

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
ADH	Antidiurétique hormone (hormone antidiurétique).
ANOVA	Analyse de la Variance.
BCF	Bio Concentration Factor.
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice.
DDT	Dichloro-diphényl-trichloroéthane.
FAO	Food and Agriculture Organisation
GPC	Chromatographique en Phase Gazeuse.
Gr	Grossissement.
HE	Huile Essentielle.
INCA	Institut national du cancer.
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale.
ITLEV	Institut technique des élevages.
Kd	Constante de dissociation.
LCT	Lambda Cyhalorhrine
LEC	Liquide Extra Cellulaire
LNH	Lymphome non hodgkinien
ME	Microscope Electronique.
MS	Masse Spectrometry
OMS	Organisation Mondial de la Santé.
P	Pesticide.
PaO2	Pression partielle de l'oxygène.
PC	Presse Canadienne
RR	Risque Relatif.
Trp	Tryptophane

GLOSSAIRE

Mots	Définition
Amphotéricine « b »	Médicament antifongique obtenu à partir de culture de <i>Streptomyce nodosus</i> , spécialement actif sur les levures du genre <i>Candida</i> .
Amyotrophique	La dégénérescence des muscles, et plus spécialement des muscles striés. L'amyotrophie peut avoir un caractère diffus ou localisé et résulte d'une dénervation.
Arthrite	Atteinte articulaire inflammatoire caractérisée par la douleur, la rougeur, la chaleur et parfois les gonflements de l'articulation, et s'accompagnant de modifications biologiques caractéristiques.
Arthrose	Affection articulaire, d'origine mécanique et non inflammatoire, caractérisée par des lésions dégénératives des articulations, associées à une atteinte du tissu osseux sous-jacent.
Axonique	Relatif à l'axone.
Colite	Inflammation aiguë ou chronique du côlon.
Défoliant	Se dit d'un produit chimique provoquant la défoliation. (après application des défoliants, les feuilles vertes tombent en trois jours. si la mort des arbres et des herbes n'est pas, dans certains cas, générale, il faut cependant des années pour que le tapis végétal se rétablisse.)
Expectoration	expulsion par la toux de sécrétions provenant des voies aériennes inférieures.
Homéostasie	Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales.
Hypoxie	Mauvaises adéquations entre les besoins en oxygène des tissus d'un organisme et les apports réels en oxygène, souvent causée par une baisse de la quantité d'oxygène transportée dans le sang.
Rhumatisme	Nom générique d'affections très diverses touchant les os les articulations, les muscles et leurs tendons, ainsi que les nerfs sensitifs ou moteurs, et caractérisées par la douleur et la gêne fonctionnelle.
Onychophagie	Tendance à se ronger continuellement les ongles.
Sciatique	Douleur irradiant le long du trajet du nerf sciatique et/ou de ses racines.
Sclérose	Développement du tissu conjonctif dans un organe, pouvant altérer la structure de ce dernier et provoquant un durcissement ; fibrose.
Spasme	Contraction pathologique des muscles et spécialement des muscles lisses. (les spasmes les plus fréquents sont ceux qui siègent dans les organes creux et les sphincters : tube digestif, voies urinaires, et appareil respiratoire.)
Volémie	La volémie correspond au volume total de sang présent dans l'organisme (volume plasmatique et volume globulaire). C'est donc le synonyme de « masse sanguine »

INTRODUCTION

C'est dans les années 40 que les premiers pesticides de synthèse sont apparus sur le marché, avec des résultats très positifs quant à l'augmentation des rendements agricoles. Vingt ans plus tard, les premières accusations d'atteinte à la santé des gens et à l'environnement se firent entendre (**Van Der Werf., 1997**)

Dans notre pays (Algérie), l'usage des insecticides, des fertilisants, des engrais, des détergents et autres produits phytosanitaires se répand de plus en plus avec le développement de l'agriculture, mais aussi dans le cadre des actions de lutte contre les vecteurs nuisibles (**Bouziani, 2007**)

Les pesticides, qu'ils soient naturels ou de synthèse, sont des produits biologiquement actifs et donc intentionnellement toxiques pour les organismes cibles. Du fait de leur dangerosité intrinsèque, le contact occasionnel de ces substances avec des cibles non désignées risque d'entraîner des troubles graves pour ces dernières. L'homme constitue l'une de ces cibles involontaires du fait qu'il est l'applicateur de ces substances mais aussi, consommateur de ressources alimentaires contaminées par de résidus (**Multigner, 2005**)

Les effets retardés des pesticides sur la santé peuvent se manifester soit à distance d'une exposition unique, généralement intense, soit à la suite d'exposition, généralement de plus faible intensité mais répétées dans le temps (**Multigner, 2005**)

Parmi les pesticides les plus utilisés, on compte les insecticides pyréthrinoides, ces derniers sont abondamment épanchés, notamment en culture maraichère (**Bouchard et al., 2019**). Lambda cyhalothrine est un pyréthrinocide d'ingestion et de contact à action rapide et efficace pour protéger les cultures contre un vaste éventail de ravageurs. Elle est également largement utilisée pour contrôler les ravageurs et les parasites dans les bâtiments et leurs périmètres (**Bouchard et al., 2019**)

Certaines études animales ont montré des modulations endocriniennes et immunitaires suivant l'administration de fortes doses de pyréthrinoides, comme la lambda-cyhalothrine. Un stress oxydatif a en outre été observé chez des rats après administration de fortes doses de lambda-cyhalothrine. Toutefois, la transposition de ces résultats à l'évaluation du risque chez l'humain exposé à des doses beaucoup plus faibles, mais répétées dans le temps, n'est pas établie (**Bouchard et al., 2019**)

Le rein est l'un des principaux organes cibles de la toxicité induite par les xénobiotiques du fait de ses fonctions de filtration, transport, réabsorption et métabolisme de substances chimiques. Les néphrotoxicités d'origines iatrogène, professionnelle ou environnementale

Seraient l'étiologie la plus fréquente d'atteinte rénale aigue dans la population générale. L'exposition à ces substances néphrotoxiques peut induire des effets transitoires ou définitifs et concerner les structures glomérulaires, tubulaires et plus rarement le tissu interstitiel **(Gueguen et al., 2012)**

Les huiles essentielles ont de nombreuses propriétés médicinales, susceptibles de répondre à tous les besoins des êtres humains **(Moro-Burnozo, 2008)**, leur utilisation est liée à leurs larges spectres d'activités biologiques reconnues **(Cheurfaet al., 2013)**

Les feuilles de thym sont riches en huile essentielle dont les propriétés sont mises à profit en phytothérapie **(Rodzko, 2000)**. Elle est anti-infectieuse, antivirale, antibactérienne, balsamique, antiseptique aux niveaux pulmonaire et intestinale, fongicide, stimulante, tonifiante et diurétique **(Moro-Burnozo, 2008)**.

Le présent projet de fin d'études s'inscrit dans ce cadre et consiste à démontrer l'effet néphroprotecteur de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* suite à un traitement par un insecticide de la famille des pyréthrinoides « lambda cyhalothrine » chez des lapins males.

Notre manuscrit a été structuré en deux parties essentielles :

- La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique, dans laquelle nous apportons des généralités sur le rein l'organe d'épuration de l'organisme, suivie par des généralités sur les pesticides, leur classification, et leur impacte sur la santé humaine, en précisant notre insecticide « lambda-cyhalothrin », suivie par une description botanique de la plante *Thyums vulgarus* en plus des propriétés médicinales de son huile.
- La deuxième partie expérimentale présente le matériel et méthodes suivi des résultats obtenus avec leur discussion, on fini par une conclusion générale et des perspectives.

Partie

Bibliographique

CHAPITRE 1 : APPAREIL URINAIR « LE REIN »

1.1. Généralités

Le système urinaire est le système excréteur de l'organisme. Il comporte les structures suivantes : deux reins, qui sécrètent l'urine ; deux uretères, qui transportent l'urine des reins à la vessie ; la vessie, qui collecte et stocke l'urine ; l'urètre, par lequel l'urine passe de la vessie vers l'extérieur (**waugh et al., 2015**).

1.1.1 Anatomie

Les reins sont des organes abdominaux pairs et symétriques dont la principale fonction est de synthétiser l'urine (**Dupont, 2015**). Les reins se situent dans la région abdominale, en arrière du péritoine, plaqués contre la paroi abdominale postérieure, de part et d'autre du rachis lombaire dans la fosse lombaire. Ils sont donc rétro-péritonéaux (**Dupont, 2015**).

1.1.2 Morphologie externe

Les reins ont une forme de haricot. Ils pèsent entre 120 et 160 g, mesurent 10 à 12 cm de large, et 5 à 6 cm d'épaisseur (**Dupont, 2015**). La couleur varie d'un brun rougeâtre au brun violacé et dépend en partie de la quantité de sang retenue dans l'organe (**Barone, 1990**).

1.1.3 Morphologie interne : Le rein est formé de deux parties

➤ **Le sinus rénal** : cavité profonde du rein qui donne passage par le hile rénal au pédicule rénal :

- Vaisseaux, nerfs nœuds lymphatiques qui entrent ou sortent du rein,
- Voies excrétrices intra-rénales : les calices qui convergent pour former le pelvis rénal,

➤ **Le parenchyme rénal** : périphérique, entouré d'une capsule fibreuse de protection. Il est constitué de deux zones : (**Dupont, 2015**)

- Le cortex, couche tissulaire rouge-brun immédiatement au-dessous de la capsule et extérieure aux pyramides ;
- La médullaire, couche la plus interne, présentant des stries pâles coniques, les pyramides rénales (**Waugh et al., 2015**) (**Figure 1**)

1.1.4 Vascularisation du rein

La vascularisation rénale représente 20% du débit cardiaque. L'artère rénale donne naissance aux artères segmentaires puis aux artères interlobaires. Celle-ci vont alors se diviser en artères arquées puis en artères interlobulaires qui se ramifient pour vasculariser les glomérules par l'artériole afférente. Après filtration, le sang artériel quitte le glomérule par l'artériole efférente. Celle-ci descend dans la médullaire pour donner naissance aux vasa recta qui participent aux échanges avec l'interstitium rénal. Le système veineux est satellite du réseau artériel (**Geutin, 2012**) (**Figure 1**).

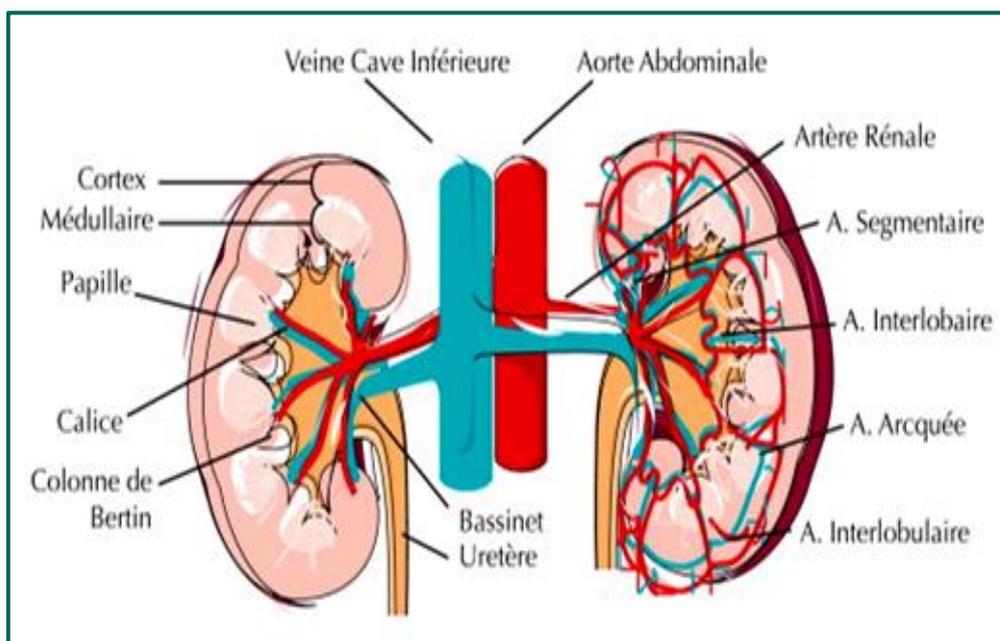


Figure 1 : Anatomie et vascularisation rénale (Geutin, 2012).

1.2. Histologie du rein

Sur le plan histologique, La périphérie de l'organe est entourée par une capsule conjonctive qui se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinnet. La médullaire, située profondément, est constituée par une dizaine de pyramides de Malpighi ; chacune d'elles présente un sommet, criblé par les orifices des canaux papillaire et faisant saillie dans la cavité du calice correspondant, et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilée pointant vers la convexité du rein. La cortical est situé en périphérie et entre les pyramides de malpighie (Poirier et al., 1981). Chaque tube urinaire est fait de la succession de plusieurs portions dont il importe de bien précisé la terminologie : le néphron, le système des tubes collecteurs (Poirier et al., 1975).

1.3. Néphron

Chaque rein humain possède plus d'un million de néphrons, qui constituent ses unités structurales et fonctionnelles (Gougoux, 2005). Le néphron est un tube fermé à une extrémité, qui s'unit à un tubule collecteur à l'autre extrémité. L'extrémité fermée, est indentée afin de former la capsule glomérulaire en forme de coupe, qui entoure presque complètement un minuscule réseau de capillaires artériels, le glomérule.

Le reste du néphron, faisant suite à la capsule glomérulaire, long d'environ 3cm, comprend trois parties : Le tube contourné proximal ; l'anse de Henlé ; le tubule contourné distal conduisant au tubule collecteur (Waugh et al, 2015) (Figure 2).

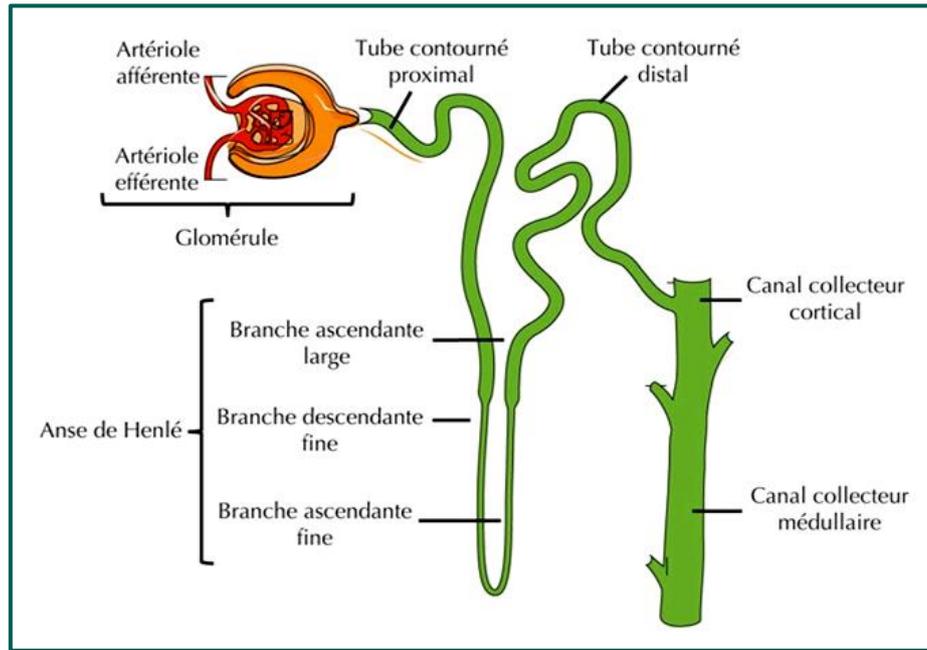


Figure 2 : Schéma d'un néphron (Geutin, 2012).

▪ **Glomérule**

Le glomérule, ou d'une façon plus correcte, le corpuscule rénale, est un réseau de capillaires situés dans une extrémité dilatée du tubule rénal et toujours placé dans le cortex rénal. Ce réseau de capillaires glomérulaires est situé entre l'artériole afférente et l'artériole efférente. Le mésangium est la structure qui relie et qui supporte les capillaires et l'extrémité du tubule (Figure 3). Le glomérule se compose de quatre sortes de cellules :

1. Les cellules *endothéliales* de l'endothélium fenestré bordent l'intérieur du réseau de capillaires dérivés de l'artériole afférente ;
2. Les cellules *mésangiales*, situées dans la région centrale du glomérule et entourées par une matrice mésangiale extracellulaire, agissent comme phagocytes et peuvent se contracter sous l'influence de plusieurs hormones vasoactives ;
3. Les cellules *épithéliales viscérales* forment la couche viscérale ou interne de la capsule de Bowman (podocytes).
4. Les cellules *épithéliales pariétales* constituent la couche pariétale ou externe de la capsule de Bowman.

L'espace urinaire de Bowman est situé entre les cellules épithéliales viscérales et pariétales et représente le prolongement de la lumière tubulaire, tandis que la couche pariétale de la capsule de Bowman prolonge l'épithélium tubulaire proximal (Gougoux, 2005).

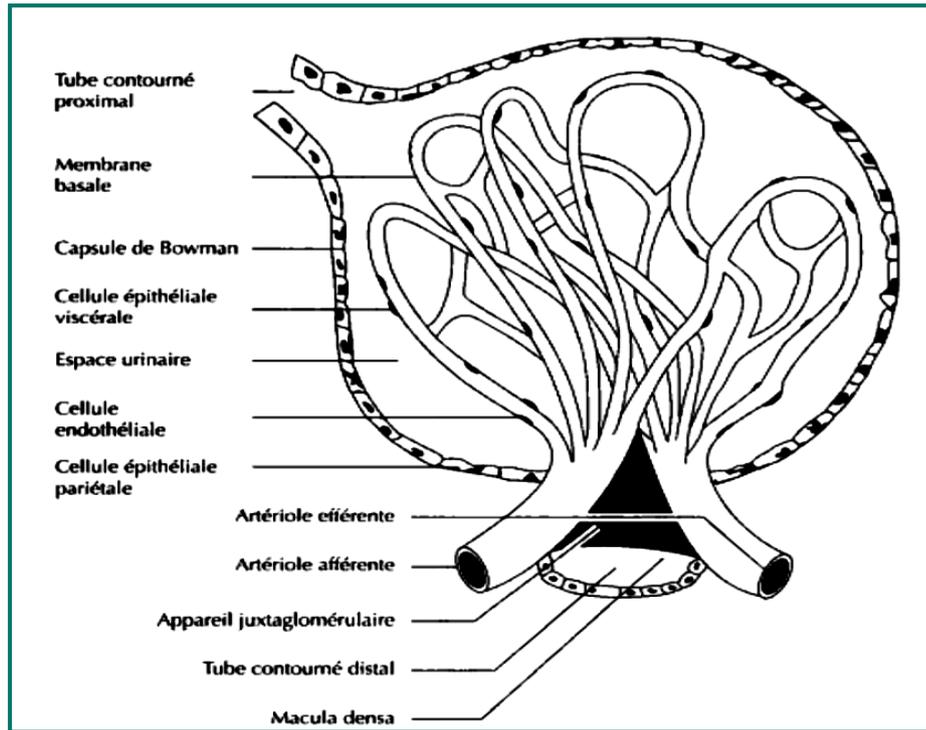


Figure 3 : Disposition schématique du glomérule rénal

▪ **Le tube contourné proximal**

Les cellules épithéliales du tubule contourné proximal sont cubiques et hautes et contiennent de nombreuses mitochondries. Leur membrane apicale est très riche en microvillosités qui forment une bordure en brosse, ce qui assure une très grande surface de contact avec le fluide tubulaire, favorisant les échanges qui sont intenses dans cette partie du tubule.

D'autre part, à leur pôle apical, les cellules sont liées entre elles par des jonctions assez lâches, ce qui confère une grande conductivité paracellulaire, favorisant là encore les échanges. Au plan quantitatif, c'est le *site majeur de réabsorption des solutés et de l'eau* et c'est un site très important de sécrétion (Lacour, 2013) (Figure 4).

▪ **L'anse de Henle**

L'aspect des cellules constitutives de l'anse grêle de Henle (branche descendante et ascendante) est pavimenteux, et contient peu d'organites. Dans la portion large, essentiellement ascendante, les cellules sont cubiques avec présence de mitochondries basales (Catala et al., 2008) (Figure 4)

▪ **Le tube contourné distal**

Les cellules du tube contourné distal possèdent de courtes microvillosités et de nombreuses mitochondries basales, les structures de type lysosomal et tubulovésiculaire sont rares (Kierszenbaum, 2006) (Figure 4)

▪ **Le tube collecteur :**

L'épithélium des tubes collecteurs est constitué de deux types de cellules :

- Des cellules claires, les plus nombreuses, ayant à leur face apicale de rares et courtes microvillosités sont pauvres en organites.
- Des cellules intracellulaires (cellule alpha), sombres moins nombreuses, sont reconnaissables au ME et présente à leur pôle apical des microvillosités et au pôle basal des replis de la
- membrane plasmique avec des mitochondries. Elles renferment de nombreux ribosomes et des vacuoles (**Catala et al., 2008**) (**Figure 4**)

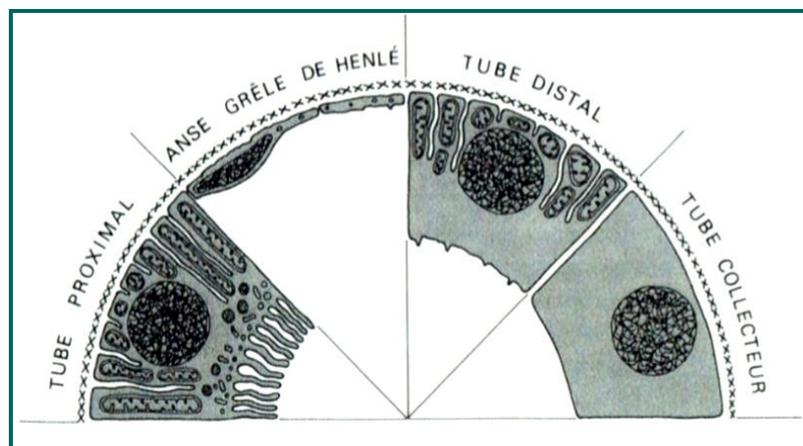


Figure 4 : Aspect histologique de l'épithélium des différentes parties du tubule rénal (**Poirier et al., 1981**).

1.3.1. Complexe juxta-glomérulaire

- Il s'agit d'une petite formation située contre le pôle vasculaire du corpuscule rénal, dans l'espace triangulaire délimité par la terminaison du tube droit distal et les artérioles afférente et efférente. (**Barone, 1990**)
- Constituant de l'appareil juxtaglomérulaire
 - 1- La macula densa
 - 2- Les cellules mésangiales extraglomérulaires
 - 3- Les cellules juxtaglomérulaire. (**Kierszenbaum, 2006**) (**Figure 5**)

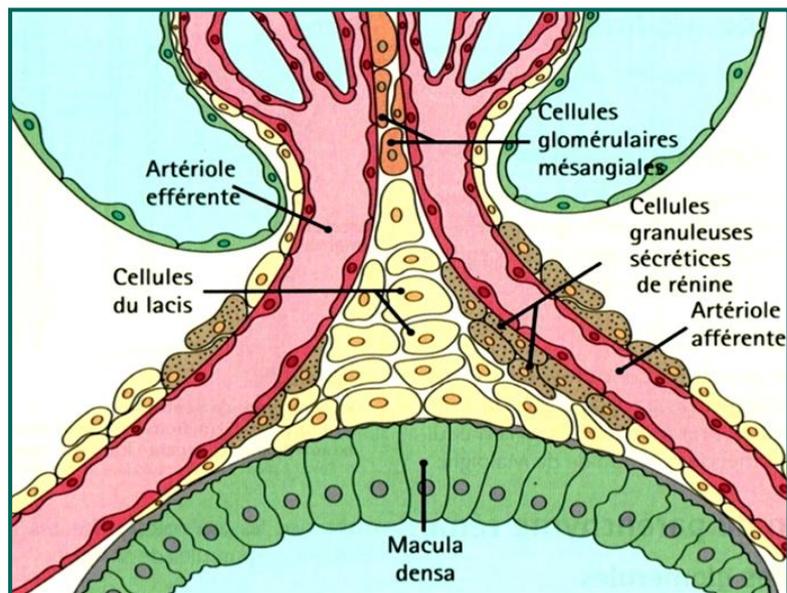


Figure 5 : Appareil juxtaglomérulaire (Stevens et al., 1997).

1.4. Physiologie et fonctions du rein

Les reins normaux assurent trois groupes de fonctions :

Une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ; une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes ; une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol (Lacour, 2013).

1.4.1. Fabrication de l'urine

Les trois processus de base de la formation de l'urine sont la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire, et la sécrétion tubulaire (Sherwood, 2006) (Figure 6)

✓ Filtration glomérulaire :

La filtration glomérulaire représente la première étape de la formation de l'urine. Une fraction (20%) du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires filtre à travers la structure complexe de la paroi capillaire formant l'urine primitive dans l'espace de Bowman, s'écoulent ensuite dans le tube proximal (Vaubourdolle, 2007).

✓ Réabsorption tubulaire :

Pendant le passage du filtrat dans le tubule, de nombreuses substances de valeur pour l'organisme reviennent dans le plasma des capillaires péri-tubulaires. Ce mouvement sélectif de retour de substances contenues dans le tubule vers le plasma est *la réabsorption tubulaire*. Les substances réabsorbées ne sont pas perdues pour l'organisme ; elles sont apportées par les capillaires péri-tubulaires dans la circulation veineuse puis au cœur et re-circulent.

Environ 178,5 litres sur les 180 litres filtrés sont réabsorbés, la différence d'environ 1,5 litre arrive dans le bassinet et est éliminée sous forme d'urine. En règle générale, les substances nécessaires à l'organisme sont réabsorbées et les substances indésirables sont éliminées dans l'urine (Sherwood, 2006)

✓ **Sécrétion tubulaire**

Il s'agit du transport sélectif de substances du sang des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule ce qui est le second mode d'entrée dans celui-ci de substances contenues dans le plasma, le premier étant la filtration glomérulaire. (Sherwood, 2006)

La sécrétion tubulaire est le mode d'élimination rapide de substances sélectionnées hors des 80% du plasma non filtré qui circule dans les capillaires péri-tubulaires et qui viennent s'ajouter à celles filtrées dans le glomérule et déjà présentes dans le tubule. (Sherwood, 2006)

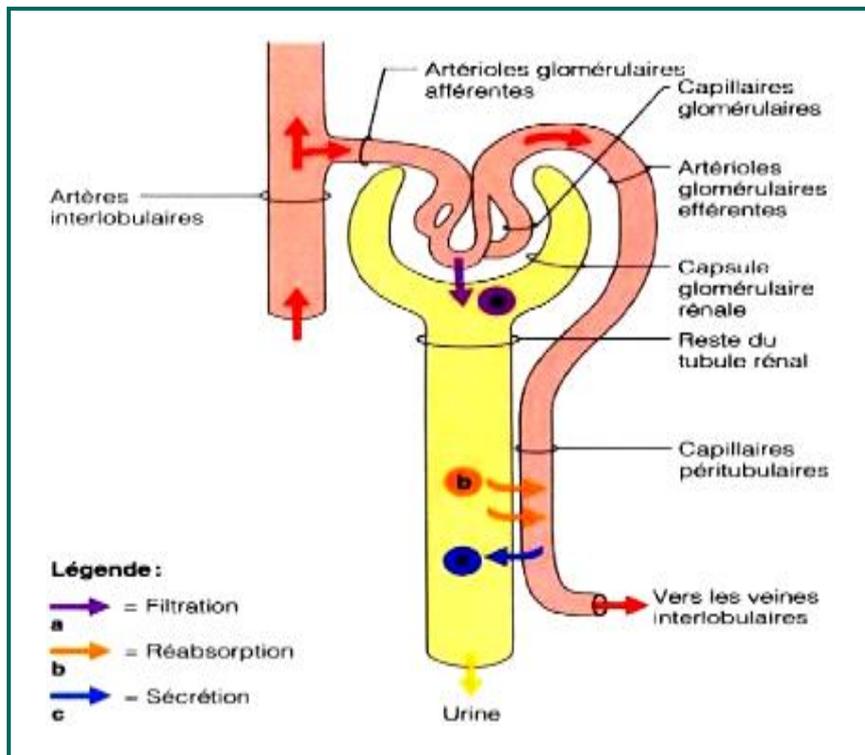


Figure 6: Mécanisme de la formation de l'urine (Vaughn et al., 2015)

1.4.2. Homéostasie des liquides corporels

La fonction la plus importante des reins est de maintenir constants le volume, la tonicité et la composition des liquides corporels. Les reins corrigent les changements du contenu d'eau et d'électrolytes dans l'organisme en adaptant rapidement leur excrétion urinaire et en maintenant ainsi constant leur bilan externe (Gougoux, 2005).

Malgré les variations importantes de l'ingestion quotidienne d'eau et d'électrolytes, les reins doivent conserver à l'intérieur des limites physiologiques étroites le bilan externe d'eau et de divers électrolytes, comme le sodium, le potassium, les ions hydrogènes et les ions divalents calcium, phosphate et magnésium (**Gougoux, 2005**).

1.4.3. Élimination des déchets toxiques

L'urine permet d'éliminer divers déchets provenant des différents métabolismes et notamment du catabolisme des protides (urée), de la créatinine musculaire ainsi que de certains médicaments.

A l'inverse, certains constituants du sang ne sont pas éliminés par le rein en situation physiologique, c'est le cas d'albumine, du glucose des globules rouges. Leur présence dans le sang signe donc une situation pathologique, soit par dysfonctionnement ou lésion rénaux, soit par excès de production de la substance en cause (**Dupont., 2015**).

1.4.4. Synthèse d'hormones et de la vitamine D

Le rein sécrète différentes hormones vasoactives (catécholamines, angiotensine, rénine, prostaglandine, kinines) qui contrôlent la pression artérielle. C'est également un organe cible pour de multiples hormones vasoactives (catécholamine, glucagon, etc.) et à action tubulaire (aldostérone, ADH, PTH, calcitonine, etc.) qui vont jouer sur l'hémodynamiques et sur l'équilibre phosphocalcique. Le rein synthétise le 1,25-dihydroxycholécalférol, métabolite actif de la vitamine D qui contrôle l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et leur mobilisation osseuse (**Dupont., 2015**).

1.4.5. Erythropoïétine

Parmi les fonctions endocrines du rein, il y a également la sécrétion d'érythropoïétine. Il s'agit d'une glycoprotéine stimulant l'érythropoïèse en initiant la différenciation et la prolifération des précurseurs érythrocytaires en érythrocytes. Elle est synthétisée à 90% par le rein et 10% par le foie. Au niveau rénal, elle est sécrétée par les fibroblastes du cortex et de la médullaire externe, situés à proximité des capillaires péri tubulaires (**Gueutin et al., 2012**).

1.4.6. Rénine et le système rénine-angiotensine (Figure 7)

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est le principal système hormonal de contrôle de l'homéostasie de Na^+ . L'appareil juxtaglomérulaire sécrète l'hormone rénine dans le sang en réponse à la baisse de NaCl , du volume du LEC ou de la pression artérielle (**Sherwood, 2006**).

La rénine active est synthétisée et stockée par les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente du glomérule rénal. Sa sécrétion est contrôlée par divers stimulus diminuant la concentration de calcium libre dans la cellule myoépithélioïde : stimulation β -adrénergique,

baisse de la tension pariétale dans l'artériole et diminution de la réabsorption du sodium et du chlore par le cotransport Na-K-2Cl de la macula densa. Inversement, l'augmentation du NaCl dans la macula densa, de même que l'angiotensine II elle-même, freinent la sécrétion de rénine en augmentant la concentration de calcium libre dans les cellules myoépithélioïdes. (Michel, 2004).

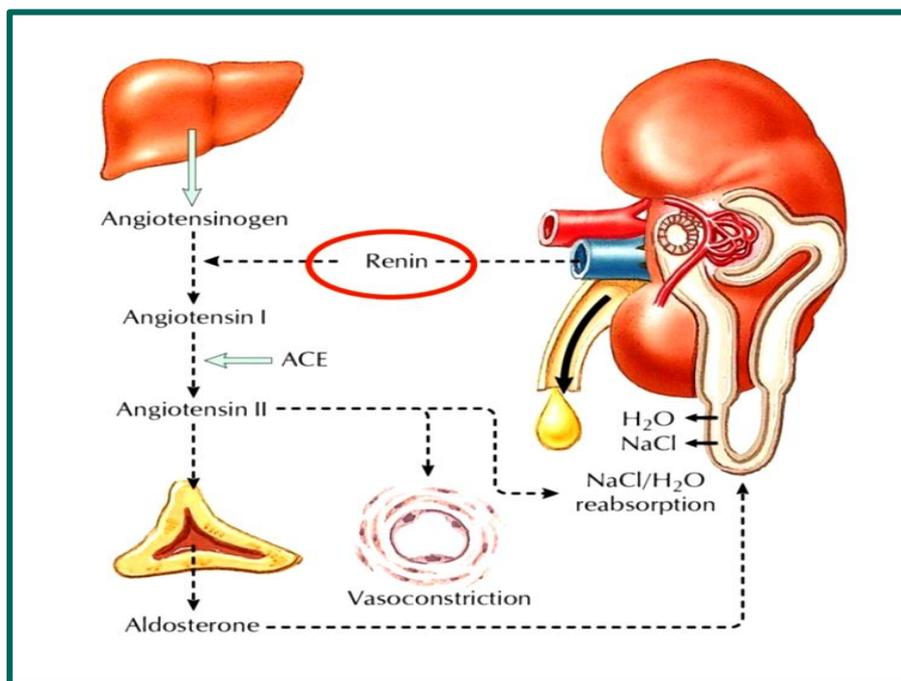


Figure 7: Système rénine-angiotensine (Delphine et al., 2015).

CHAPITRE 02 : PESTICIDES

2.1 Généralités Sur Les Pesticides

Selon FAO (1986), un pesticide est une substance, ou un mélange de substances, utilisé pour empêcher d'agir, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocives ou gênantes au cours de la production, de la transformation, de l'entreposage, du transport ou de la commercialisation de denrées alimentaires, de produits agricoles, de bois et de dérivés du bois, ou d'aliments pour animaux, ou encore susceptible d'être administré à des animaux pour détruire les insectes, arachnides ou autres parasites à la surface de leur corps ou à l'intérieur de leur organisme. Le terme pesticide désigne des produits utilisables comme régulateurs de la croissance végétale, défoliant, agents d'éclaircissage contre la chute prématurée des fruits ou encore des produits appliqués avant la récolte pour empêcher la détérioration des denrées en cours d'entreposage ou de transport (OMS, 1991).

2.2 Classification

2.2.1 Classification selon l'utilisation agricole

Les centaines de pesticides agricoles chimiques peuvent être classés selon le type de ravageur ou de maladies qu'ils combattent (**Boland et al., 2004**).

Tableau I : Produits chimiques agricoles y compris les pesticides (P) et leur activité (**Boland et al., 2004**)

Catégorie	Activité
Algicide	Tue les algues, sur le bois par ex.
Anorexigène	Prévient que les animaux se nourrissent de la culture ou du produit stocké.
Appât	Attire les animaux provoquant des fléaux
Bactéricide (P)	Tue ou inhibe la croissance des bactéries
Fongicide(P)	Désinfectant pour les moisissures et les champignons
Fumigant (P)	Gaz ou fumée contre les ravageurs ou les moisissures dans les produits stockés
Herbicide	Tue ou inhibe la croissance des mauvaises herbes
Régulateur de croissance d'insectes	Modifie les phases de développement ou de croissance des insectes
Insecticide (par ex. aphicide) (P)	Tue ou nuit aux insectes (par ex.aux pucerons)
Miticide/acaricide (P)	Tue ou nuit aux acariens (ou araignées)
Molluscicide	Tue les escargots et les limaces
Nématicide(P)	Tue les nématodes
Repousseur d'indésirable	Eloigne les animaux causant des fléaux
Rodenticide	Tue les rat, les souris, rongeurs
Stérilisant	Stérilise les insectes par voie chimique
Termiticide (P)	Tue ou nuit aux termites

2.2.2 Classification selon l'origine chimique

Parmi les pesticides agricoles, on peut faire la distinction entre les composées inorganiques, les produits organiques synthétisés et les biopesticides. (**Boland et al., 2004**).

- **Les composées inorganiques** figurent parmi les premiers produits chimiques utilisés pour combattre les fléaux. Les pesticides inorganiques sont basés sur les élément chimiques qui ne se dégradent pas, c'est pourquoi pour beaucoup d'entre eux l'utilisation a de graves effets toxicologiques et sur l'environnement (**Boland et al., 2004**).
- La plupart des **produits organiques** synthétisés sont dérivés chimiquement des produits pétroliers. Après l'introduction des insecticides et des herbicides dans les années 1940, leur utilisation s'est rapidement propagée au travers le monde et a continué d'augmenter pendant les années 1950 et 1960.au cour de la période 1960 à 1980 , des instruments de plus en plus sensible ont été développés , permettant la détection de très faibles quantités de résidus de

pesticides dans les aliments et dans la nature , jusqu'à moins d'une part par million .ceci a eu une forte influence sur le développement ,l'utilisation et la réglementation des pesticides **(Boland et al., 2004)**.

▪ **Les biopesticides** sont des substances dérivées de plantes ou d'animaux. Ils peuvent également consister d'organismes et comprennent des moisissures, les bactéries, des virus et des nématodes, des composés chimiques dérivés des plantes ainsi que des phéromones d'insecte **(Boland et al., 2004)**.

2.3 Principes de bases concernant les formulations

Formulation est le terme qui désigne la forme sous la quelle un pesticide est vendu pour l'utilisation. il s'agit d'un produit phytosanitaire pratique et fiable qui comprend tous les adjuvants nécessaire.des différences au niveau des propriétés de différents produits phytosanitaires qui comportent la même matière active sont souvent attribuables aux différences dans la composition chimique et physique , liée à la formulation **(Boland et al., 2004)**.

2.4 Voies d'exposition aux pesticides

Qu'il s'agisse d'expositions professionnelles ou environnementales, les substances pénètrent dans l'organisme selon trois voies : la voie cutanée, la voie digestive (ou orale) et la voie respiratoire. En milieu professionnel agricole, l'exposition cutanée est démontrée comme la voie majeure de pénétration des pesticides **(Baldi et al., 2013)**.

La voie orale ou digestive est liée au contact de la bouche avec les mains, les gants ou du matériel souillé, à l'onychophagie, au fait de manger ou fumer sur lieu de travail. L'exposition aux pesticides par inhalation concerne plus particulièrement certaines conditions spécifiques, comme la fumigation, la préparation ou l'application dans les milieux fermés (serres, silos, bâtiment d'élevage...) **(Baldi et al., 2013)**.

2.5 Facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme

La gravité des effets nocifs éventuels résultant de l'exposition à un pesticide dépend de la dose, des modalités de l'exposition, du degré d'absorption, de la nature des effets de la matière active et de ses métabolites, ainsi que de l'accumulation et de la persistance du produit dans l'organisme.

En outre, les effets toxiques dépendent de l'état de santé de la personne en cause. Il est probable que la malnutrition et la déshydratation renforcent la sensibilité aux pesticides. **(OMS, 1991)**.

2.6 Exposition aux pesticides et effets sur la santé

Il n'existe pas un pesticide totalement spécifique d'un nuisible. Les organismes vivants partagent, quel que soit leur rang taxonomique, des processus et mécanismes physiologiques partiellement communs. De ce fait, un pesticide, destiné à lutter contre un nuisible, présente un potentiel toxique plus ou moins étendu pour d'autres organismes qu'il ne cible pas (**Tableau II**) (**Baldi et al., 2013**)

2.6.1 Exposition aux pesticides et cancers

L'expertise collective menée par l'Inserm en 2008 a conclu que les pesticides pourraient être impliqués dans la survenue de presque tous les cancers identifiés comme ayant un lien avec l'environnement (AFSSET2008). Ainsi, selon cette expertise et selon l'INCa, (INCa 2009), les cancers qui pourraient être associés à une exposition à des pesticides sont les suivants :

- Tumeurs cérébrales,
- Hémopathies malignes,
- Cancer du sein,
- Cancer des ovaires,
- Cancer des testicules,
- Cancer de la prostate (**CHUBILLEAU et al., 2011**).

2.6.2 Exposition aux pesticides et pathologies neurologiques

L'expertise INSERM « pesticides et santé » rendue publique en 2013 a démontré l'existence d'un lien entre l'exposition professionnelle et non professionnelle aux pesticides et certaines pathologies neurologiques. Les pathologies concernées sont :

- La maladie de parkinson pour laquelle la présomption d'association est forte,
- La maladie d'Alzheimer pour laquelle la présomption d'association est possible, avec des études cas-témoins peu robustes mais des cohortes aux résultats convergents,
- La sclérose latérale amyotrophique pour laquelle la présomption d'association est possible avec deux méta-analyses récentes montrant des risques significatifs mais un nombre d'études qui demeure insuffisant,
- Les troubles cognitifs (mémoire, concentration,...) et anxio-dépressifs (souffrance, suicide) avec des associations identifiées pour les pesticides organophosphorés (**Juricek et al., 2014**).

2.6.3 Exposition aux pesticides, grossesse et développement de l'enfant

Les périodes du développement embryonnaire, fœtal et de la petite enfance sont particulièrement sensibles aux pollutions environnementales.

Les expositions à des toxiques chimiques aux cours de ces périodes de vulnérabilité accrue peuvent être responsables de pathologies et de handicaps chez le nouveau-né, chez l'enfant ou durant la vie entière.

Les effets sanitaires pouvant résulter de ces expositions sont des événements survenant pendant la grossesse (avortements spontanés, malformations congénitales, diminution du poids de naissance ou de la durée de gestation), des altérations fonctionnelles apparaissant après la naissance et affectant entre autres le système reproducteur, le métabolisme et la croissance, le développement psychomoteur et intellectuel et le comportement de l'enfant, ou encore le développement de cancers chez l'enfant (**Baldi et al., 2019**).

Tableau II : principales associations mises en évidence entre santé et exposition chronique à des pesticides (**CHUBILLEAU et al., 2011**)

Effet sanitaire	Force de la relation avec activité agricole ou exposition à des pesticides	Pesticides en cause
LNH	Majorité d'études épidémiologiques montrant le lien avec activité agricole et /ou application de pesticides mais RR < 2 La recherche du lien avec un pesticide en particulier donne des résultats d'absence de lien	Acide phénoxyacétique Organochlorés Organophosphorés Carbamates Fumigants Fongicides
Leucémies	Majorité d'études épidémiologiques montrant le lien avec activité agricole et/ou exposition à des pesticides mais RR < 1,5 ; la recherche du lien avec pesticide en particulier donne des résultats d'absence de lien	Organochlorés Organophosphorés Carbamates
Myélomes multiples	Majorité d'étude sépidémiologiques montrant excès de risque mais faible	Pesticides
Cancer de la prostate	Majorité d'étude sépidémiologiques montrant une association avec exposition aux pesticides ou activité agricole, mais RR < 1,5	Organochlorés Organophosphorés Triazines ; Thiocarbamates Fumigants
Cancer du pancréas	Quelques études associant utilisation de pesticides ou production de pesticides mais pas toutes	DDT Fongicides
Cancer du poumon	Associé à l'exposition aux composés arsenicaux autres pesticides non clairement associés	Composés arsenicaux Acides phénoxyacétiques Contaminant des acides Phénoxyacétiques (furanes, dioxines...)
Cancer de l'ovaire	Deux études CT suggèrent association avec triazines et l'étude de l'AHS	Triazines
Maladie de hodgkin	Plus de 30 études épidémiologiques Faible lien mais non significatif en population agricole	DDT Acide phénoxyacétique

CHAPITRE 03 : INSECTICIDE « LAMBDA CYHALOTHRINE »

3.1 Généralités sur les pyréthrinoides

Les pyréthrinoides sont les analogues synthétique des alcaloïdes naturels (pyréthrines I et II, cinérine I et II, jasmoline I et II) que l'on peut extraire de la fleur jaunes de *Chrysanthemum cinerariaefolium*. (Testud et al., 2007).

Ce sont des insecticides polyvalents agissant par contact et ingestion : ils entraînent une sidération immédiate (effet *knock-down*) puis la mort du ravageur ; certains dérivés possèdent en outre une activité inhibitrice de la ponte et de la prise de nourriture par les larves. (Testud et al., 2007).

3.2 Généralités sur la lambda cyhalothrine

La lambda cyhalothrine (Figure 8) est un insecticide appartenant à la famille des pyréthrinoides (INERIS, 2011)

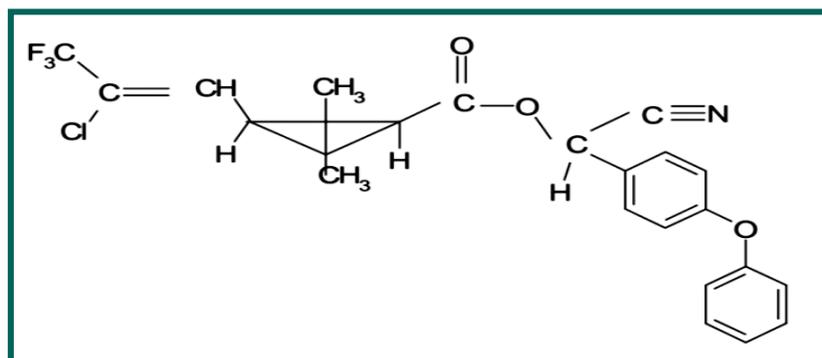


Figure 8 : Formule structurale de Lambda-cyhalothrine. (Aïna et al., 2015)

3.2.1 Caractéristiques physico-chimiques de Lambda cyhalothrine

La lambda-cyhalothrine est un solide incolore à température ambiante mais peut apparaître jaunâtre en solution. La lambda-cyhalothrine a une faible pression de vapeur et une constante de la loi d'Henry, ce qui suggère qu'elle n'est pas facilement volatilisée dans l'atmosphère. Cet insecticide a également un fort coefficient d'octanol-eau élevé (Kow), il a donc tendance à se répartir en lipides. Normalement, un pesticide avec un Kow élevé signale un potentiel élevé de bioconcentration. (He et al., 2008) (Tableau III).

3.2.2 Mode d'action

Lambda-cyhalothrine agit comme un poison axonique sur le système nerveux périphérique et central de l'insecte. En effet, le canal sodique voltage dépendant de la membrane des cellules nerveuses est le principal site d'action des pyréthrinoides, plus particulièrement la Lambda-cyhalothrine inhibe la fermeture des canaux sodique et donc perturbe le

fonctionnement normal du système nerveux. la LCT pénètre plus précisément la cuticule de l'insecte, perturbe la conduction nerveuse dans les minutes qui suivent ; ce qui conduit à la cessation de l'alimentation, la perte de contrôle musculaire, la paralysie et la mort éventuelle (Aïna et al., 2015).

Tableau III : Synthèse des caractéristiques physico-chimique de la lambda-cyhalothrine. (Aïna et al., 2105)

PARAMETRES	PROPRIETES	REFERENCE
Nom commun	Lambda cyhalothrine	Tomlin, 2004
Numéro CAS	91465-08-6	Tomlin, 2004
Bioconcentration	4600 à 5000	U.S. EPA/OPP 1988a U.S. EPA/EFED989a
Code de PC US EPA	128897	USEPA, 2007
Formule moléculaire	C ₂₃ H ₁₉ ClF ₃ NO ₃ 449,9	USDA/ARS 1995
Apparence / état ambiant	Solide incolore	Tomlin, 2004
Solubilité dans l'eau (mg/L)	4.10 ⁻³ à 20°C et pH 5	SANCO, 2001
Constante de dissociation Kd (pKa)	1,970 à 7,610	SANCO, 2001
Log du coefficient de partage		SANCO, 2001
Octanol-eau (log K _{ow})	7	Tomlin, 2004 ; Bennett et al., 2005
Bioconcentration factor(BCF) (fish)	2240	Laskowski, 2002

3.3 Caractéristiques toxicologiques de la lambda-cyhalothrine

Le bureau des programmes de pesticides (U.S. EPA/OPP 2007) a examiné les données de toxicité aigue sur lambda-cyhalothrine et l'a classé dans la **catégorie II (modérément toxique)**, basé sur la toxicité aigue par voie orale, cutanée et par inhalation, catégorie II sur la base d'irritation des yeux, et **catégorieIV** sur la base d'irritation de la peau (Aïna et al., 2015).

Les signes de neurotoxicité après l'exposition à la lambda-cyhalothrine sont compatibles avec les signes de toxicité généralement associés aux Pyréthrinoides de type II .en outre, l'excitation de comportement a été observé chez certains humains qui ont été exposé à lambda-cyhalothrine. Chez les individus gravement empoisonnés, un plus large éventail d'effets peuvent développer, les plus caractéristiques semblent être la diarrhée, des nausées, et des vomissements. On note également chez les rats, les souris et lapins, des effets neurotoxiques de lambda-cyhalothrine. De plus, une autre étude révèle une diminution de poids corporel chez les souris et lapins exposés à lambda cyhalothrine (Aïna et al., 2105).

CHAPITRE 04 : THYM « THYMUS VULGARIS »

4.1 Description botanique

Sous-arbrisseau de 10-30cm, d'un vert blanchâtre ou grisâtre, très aromatique, tiges ligneuses, dressées ou ascendantes, non radicales, tortueuses, formant un petit buisson très serré ; rameaux tomenteux-blanchâtres tout autour. (Bock, 2008).

Ses feuilles très petites, de couleur vert-sombre, ovale et duveteuses, dégagent un arôme très agréable (Baba Aissa, 1990).

Les fleurs, quant à elles, sont presque roses ou presque blanches, font de 4 à 6 mm de longueur, sont pédicellées et réunies ordinairement au nombre de trois à l'aisselle des feuilles supérieures. Elles forment ainsi une sorte d'épi foliacé au sommet des ramifications de la tige. (Benstaali, 2016) (Figure 9).



Figure 9 : *Thymus vulgaris* (Baba Aissa, 1990).

4.1.1 Nom communs

FR : Farigoule, Thym commun, Thym cultivé, Thym vulgaire (Bock, 2008).

4.1.2 Habitat et culture

Le thym commun est une variété cultivée du thym sauvage, ou serpolet (*Thymus serpyllum*), originaire d'Europe du sud (Iserin, 2001).

Le thym pousse sur les lisières ensoleillées, sur les talus, aux orées claires des bois et a une préférence pour les fourmilières dans les prairies. Il affectionne la chaleur et le soleil et c'est pourquoi on le trouve sur les endroits pierreux et les alpages où la chaleur rayonne particulièrement bien (Trében, 1985).

4.2 Classification botanique: (Tableau IV)

Tableau IV : Situation botanique de l'espèce *Thymus vulgaris* L. (Goetz et al., 2012)

Règne	Plantea
Sous-règne	Tracheobionta
Embranchement	Magnoliophyta
Sous-embranchement	Magnoliophytina
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Thymus</i>
Espèce	<i>Thymus vulgaris</i> L.

4.3 Principaux constituants

✓ huile essentielle aux composants variables (thymol, carvacrol, linalol), Flavonoïdes, Acides phénoliques (Iserin, 2001)

4.3.1 Propriétés principales

- ✓ Antibactérienne majeure
- ✓ Antivirale puissante
- ✓ Stimulante immunitaire
- ✓ Tonique et hépatocytaire
- ✓ Activatrice sanguine réchauffante
- ✓ Neurotonique et harmonisante nerveuse
- ✓ Fongicide (Zhiri et al., 2008)
- ✓ Antiseptique
- ✓ Décontractant musculaire
- ✓ Expectorant
- ✓ Vermifuge
- ✓ Antioxydant (Iserin, 2001)

4.4 L'huile essentielle de *Thymus vulgaris*

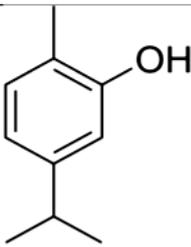
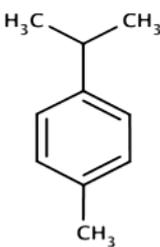
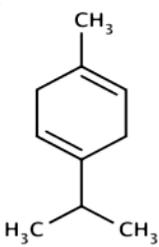
L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des parties aériennes fleuries. (Riotte, 2015).

L'huile essentielle contenue dans le thym est constituée de deux produits le thymol et le carvacrol. On leur reconnaît des vertus antibactériennes, antifongiques et préservatives. (Jourdain, 1997).

4.4.1 Composition chimique de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris*

Les résultats de l'analyse de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* par GC/MS montrent que les composants majeurs sont respectivement le carvacrol (34,62%) et le thymol (27,43%). La variation de la composition chimique des huiles essentielles est influencée par les conditions édaphiques, climatiques ainsi que les conditions de culture des plantes et même la méthode d'extraction et le mode de conservation (Cheurfa et al., 2013).

Tableau V : Structure chimique des composés majoritaires identifiés dans l'essence aromatique du *Thymus vulgaris* (Boukhatem et al., 2014)

Structures			
Nomenclatures	Carvacrol	<i>p</i> -cymène	γ -terpinène
Synonymes	2-méthyl-5-(propan-2-yl) phénol	4-Isopropyltoluène	4-méthyl-1-(1-méthylethyl)-1,4-cyclohexadiène
Formules moléculaires	$C_{10}H_{14}O$	$C_{10}H_{14}$	$C_{10}H_{16}$

4.4.2 Utilisations de l'huile essentielle de thym

- L'huile essentielle de thym a des vertus antiseptiques, antimicrobiennes et antibactériennes qui lui permettent de stimuler le système immunitaire en activant la production de globules blancs et de combattre les pathologies infectieuses chroniques. Elle est efficace pour combattre angines, sinusites et infections des voies respiratoires.
- L'huile essentielle de thym est également connue pour ses vertus tonifiantes et revitalisantes, elle agit sur le système nerveux et combat la fatigue nerveuse et le stress ; elle aide en cas d'état dépressif, d'épuisement, d'abattement, de manque de concentration et de perte de mémoire, ainsi que pendant les périodes de convalescence.
- Elle a une action antalgique : appliquée localement en compresses, elle apaise en cas d'arthrose, de rhumatismes, d'arthrite et de sciatique. elle est également efficace pour éliminer les désordres métaboliques, et peut avoir une action vermifuge.
- Son action stimulante s'étend au système digestif pour éliminer les gaz, faciliter les digestions difficiles, calmer les spasmes et les crampes intestinales, réduire les infections gastriques et les colites (Burnozo, 2008)

- L'essence de thym agit comme un désinfectant des voies respiratoires aériennes. Elle fluidifie et facilite l'expectoration du mucus bronchique.
- L'huile de thym favorise et régule les règles (**Purchon, 2001**)

4.4.3 Précautions d'emploi :

- ✓ L'huile essentielle de thym étant très puissante, ne jamais dépasser une concentration de 0.5 ou de 1% dans les remèdes.
- ✓ À éviter pendant la grossesse.
- ✓ À éviter en cas d'hypertension. (**Purchon, 2001**)

4.4.4 Pharmacologie

a. Activité antifongique

L'huile essentielle de thym inhibe la croissance d'un certain nombre de souches fongique dont *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Saprolegnia*, et *Zygorhynchus*. Cette même huile potentialise l'effet antifongique de l'amphotéricine B vis-à-vis de *C. albicans* (**Goetz et al., 2012**)

b. Activité antibactérienne

Les bactéries pathogènes ont montré une grande sensibilité à l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* surtout sur *Bacillus cereus* et *Klebsiella pneumoniae* .il y a absence de croissance des souches pour des concentrations de 1/100 et 1/250.

Une concentration de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* de 1/3000 v/v était suffisante pour inhiber la croissance des bactéries Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus*), alors que *Klebsiella pneumoniae* a manifesté une certaine résistance à cette concentration et une sensibilité à une concentration de 1/2000. Une CMI était enregistrée pour *Citrobacter freundii* à une concentration de 1/1000.

La bactérie qui a résisté davantage à l'action de l'huile essentielle était *Escherichia coli* dont la CMI est de 1/1500 (**Cheurfa et al., 2013**)

c. Propriétés anti-oxydantes

L'acide rosmarinique présent dans des extraits de thym, l'huile essentielle, certains flavonoïdes (notamment la lutéolineet la 7-O-méthyl lutéoline) présentent des propriétés anti-oxydantes marquées. (**Goetz et al., 2012**).

L'huile essentielle administrée à des rats par leur alimentation stabilise la perte du potentiel antioxydant lié au vieillissement, aux niveaux hépatique, cardiaque et cérébral. (**Goetz et al., 2012**).

d. Activité anti virale

Les propriétés antivirales in vitro d'un extrait de thym s'exercent à l'encontre de Herpes simplex virus type 1 et type 2.

L'activité virucide de l'huile essentielle de thym vis-à-vis Herpes simplex virus type 2 est détectée à une CI50 de 0,0007%. (Goetz *et al.*, 2012).

e. Propriétés antispasmodiques et antitussives

L'activité spasmolytique et antitussive du thym a d'abord été attribuée aux composés phénoliques majoritaires de l'huile essentielle : le thymol et le carvacrol. Ces composés préviennent les contractions induites au niveau de l'iléon et de trachée du cobaye par l'histamine et l'acétylcholine. (Goetz *et al.*, 2012).

f. Propriétés anti-mutagènes

Des études récentes ont montré que des extraits de thym sont antimutagènes et que la lutéoline est un antimutagène puissant vis-à-vis du carcinogène alimentaire Trp-P-2 (Goetz *et al.*, 2012).

Matériel

Et

Méthodes

PRESENTATION DE L'ETUDE

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet toxique (toxicité subaiguë) d'un insecticide de la famille des pyréthrinoides, lambda cyhalothrine, après administration orale et l'effet amélioratif probable de la co-administration de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* sur les reins du lapin mâle de souche synthétique *Oryctolagus cuniculus* et d'examiner d'éventuels changements ou lésions sur :

- Variation de poids corporels et des reins.
- Etude histologique des reins.

Lieu et durée d'expérimentation : Le présent travail a été réalisé en 03 parties durant la période allant du mois de décembre jusqu'au mois de mars 2020 :

- L'extraction de l'huile essentielle de thym au niveau du laboratoire **PFE** de la faculté SNV de Blida.
- L'expérimentation animale au niveau de l'animalerie de la station expérimentale de l'institut vétérinaire de Blida (**Figure 10**), pendant cette période nous avons procédé en premier lieu à l'administration du pesticide « Lambda cyhalothrine » et la co-administration de l'huile de thym (selon un protocole détaillé ci-après), des pesées quotidiennes des animaux durant toute la période de l'expérimentation ont été réalisées, après un traitement de 28 jours les lapins ont été sacrifiés.
- Etude histologique au sein du laboratoire d'anatomopathologique.



Figure 10 : l'animalerie (photo originale)

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

1.1 Matériel biologique

1.1.1. Matériel végétal :

Le matériel végétal utilisé est une plante aromatique de la famille des *Lamiaceae* qui est le thym « *Thymus vulgaris* ». Les parties utilisées sont les feuilles et les sommités fleuries (Figure 11)



Figure 11 : *Thymus vulgaris* (A) parties de la plante utilisées pour l'extraction de l'huile essentielle (B) (photo originale)

1.1.2 Animaux :

Dans notre étude nous avons utilisé 15 lapins mâles de population synthétique, espèce *Oryctolagus cuniculus* (Tableau VI), âgé de 04 à 05 mois et pesant de 02 à 03 Kg et qui proviennent de l'institut d'élevage des animaux « ITELV » de Baba Ali, Alger (Figure12).

TableauVI : Taxonomie du lapin

Règne	Animal
Embranchement	Vertébrée
Classe	mammifère
Ordre	Lagomorphe
Famille	Léporidés
Genre	<i>Oryctolagus</i>
Espèce	<i>Oryctolagus cuniculus</i>



Figure 12 : Modèle animale utilisé *Oryctolagus cuniculus* (photo originale)

1.2 Matériel non biologique

Le produit chimique qui a été testé dans cette étude est un insecticide de la famille des pyréthrinoides de synthèse commercialisé sous forme liquide, ainsi que les réactifs chimiques du laboratoire d'anatomopathologie. Le reste du matériel non biologique utilisé se compose de verrerie classique et d'appareillage (**Tableau VII, ANNEXE I**).

2 Méthodologie

2.1 Extraction de l'huile essentielle

L'extraction de l'huile essentielle se fait par la méthode d'hydro distillation à l'aide d'un appareil de type Clevenger, le montage utilisé est présenté dans la (**Figure13**).

- le procédé consiste à immerger 50g de la matière première végétal « *Thymus vulgaris* » dans un ballon remplie de 500 ml d'eau distillée, l'ensemble est ensuite porté à ébullition à pression atmosphérique pendant 2 à 3 heures.
- L'isolement de l'huile essentielle : La vapeur condensée obtenue en traversant un réfrigérant conduit à deux phases :
- Une phase organique (l'huile essentielle) qui est séparée de l'eau par décantation.
- Et au-dessous une phase aqueuse (hydrolat) qui contient une quantité d'essence sous forme solubilisé ou sous formes de petites gouttelettes dispersées.

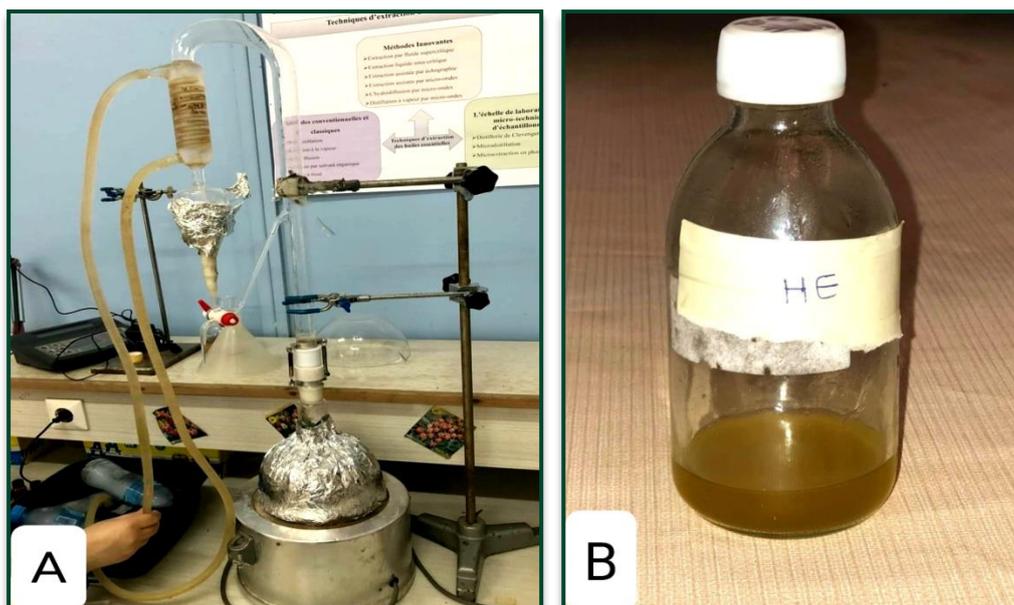


Figure 13 : Dispositif d'extraction (A) de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* (B)

2.2 Expérimentation animale

❖ **Répartition des lots** : L'expérience a été conduite sur 15 lapins mâles qui ont été répartis en 03 lots de 05 chacun comme suit (Figure 14) :

- Lot n°01 : Témoins
- Lot n°02 traités par Lambda cyhalothrine LCT
- Lot n°03 traités par Lambda cyhalothrine LCT et l'huile essentielle de thym HE



Figure 14: Répartition des lots (photo originale)

- ❖ **Identification et marquage** : Les lapins ont été identifiés par un marquage spécifique, chaque lapin a une numérotation individuelle au niveau des oreilles (**Figure 15**), et chaque lot a été logé dans des cages individuelles contenant une fiche d'identification spécifique, une mangeoire individuelle, et un abreuvoir commun.



Figure 15 : Marquage individuel de lapin (**Photo originale**)

- ❖ **La pesée** : Des pesées quotidiennes des lapins sont effectuées pendant la période d'acclimatation et du traitement, à fin de suivre leurs évolution pondérales. (**Figure 16**)



Figure 16 : pesée de lapin (**photo originale**)

- ❖ **Période d'acclimatation** : Avant tout traitement, on a respecté une période d'acclimatation qui a duré 14 jours pour l'adaptation à :
 - ✓ L'environnement de l'animalerie dont la lumière est naturelle, et la température varie entre 16°C et 25°C.
 - ✓ les cages, et les manipulateurs.
 - ✓ la nourriture « 2 types d'aliments ont été utilisés », le premier est acheté de l'ITEV de Baba Ali, après quelque jours d'utilisation nous avons constaté qu'il était pauvre en fibres, donc l'aliment a été remplacé par un autre aliment granulé STABIFINITION. (**figure 17**)
C'est pour éviter que ces derniers soient des facteurs de stress qui peuvent fausser nos résultats.



Figure 17: la nourriture des lapins (photo originale)

- ❖ **Période du traitement** : Après la période d'adaptation, nous avons commencé le traitement qui a duré 28 jours par un gavage en administrant l'eau distillée aux témoins (H₂O), l'insecticide pour les traités LCT, et l'insecticide LCT plus l'huile essentielle du thym pour les traités LCT+HE LCT. (**Figure 18**)



Figure 18: Administration de l'insecticide LCT (photo originale)

- ❖ **Sacrifice et prélèvement des reins** : Après 28 jours de traitement, les lapins sont sacrifiés (**Figure 19**) puis disséqués de la manière suivante :
- **A** : Egorger immédiatement le lapin avec un couteau pointu et bien tranchant.
 - **B** : Dépouiller le lapin de sa peau.
 - **C** : Fixer le lapin dépouillé sur le dos et repérer la ligne médiane.
 - **D** : inciser la peau à l'aide d'un bistouri (ouverture ventrale).
 - **E** : Retirer les différents organes.
 - **F** : prélever les reins.



Figure 19 : Sacrifice et prélèvement des reins (**Photos originaux**)

2.3. Etude histologique

Le principe de la technique histologique est le recueil de fragments tissulaires qui sont découpés pour permettre la réalisation de fines tranches colorés à l'Hématoxyline éosine (HE), pour l'analyse morphologique au microscope optique.

Pour cela cette technique passe par plusieurs opérations qui s'enchainent :

- Fixation
- Circulation
- Inclusion/ Enrobage
- Microtomie
- Déparaffinage et réhydratation
- Coloration
- Montage
- Observation microscopique.

❖ Fixation :

Après le prélèvement et pesé des reins, ces derniers sont mis dans des flacons pré-remplis de formol à 10% portant le code d'identification pour chaque lapin pour la préservation des structures tissulaires et cellulaires et éviter la purification et l'auto-dégradation. Les pièces fixées sont ensuite mesurées coupées et positionnées dans des cassettes codifiées puis plongées dans une solution de formol à 10% (**Figure20**).



Figure 20 : Pesé et fixation des reins (photo originale)

❖ Circulation:

Elle se fait grâce à un automate (**figure21**), et elle passe par 3 processus :

- **La déshydratation** est indispensable pour l'élimination de l'eau contenue dans les tissus des organes. les échantillons sont immergés dans des bains d'alcool de degrés croissant (70%, 85%, 95% ,100%).
- **l'éclaircissement** consiste a baigné les organes déshydratés dans 3 bains de xylène pendant 30 minute pour chacun. le xylène est un agent éclaircissant miscible à la paraffine ainsi à l'alcool.
- **L'imprégnation** c'est l'étape qui assure l'évaporation du xylène des pièces anatomiques et son remplacement par la paraffine. Les prélèvements passent successivement par 3 bains de la paraffine liquide à 60°C pendant 1h par bain, on utilise une étuve pour garder la paraffine liquide.



Figure 21 : la circulation (photo originale)

❖ Inclusion /Enrobage:

A la sortie de l'automate Le prélèvement est placé dans un moule et recouvert de leur cassette identifiée, sur laquelle on coule de la paraffine liquide et chaude. Le moule est ensuite refroidi pour être démoulé. On obtient à la fin un bloc histologique dur comprenant la cassette et le prélèvement figé dans la paraffine et prêt à être coupé en fines tranches que l'on appelle des coupes (**figure 22**).

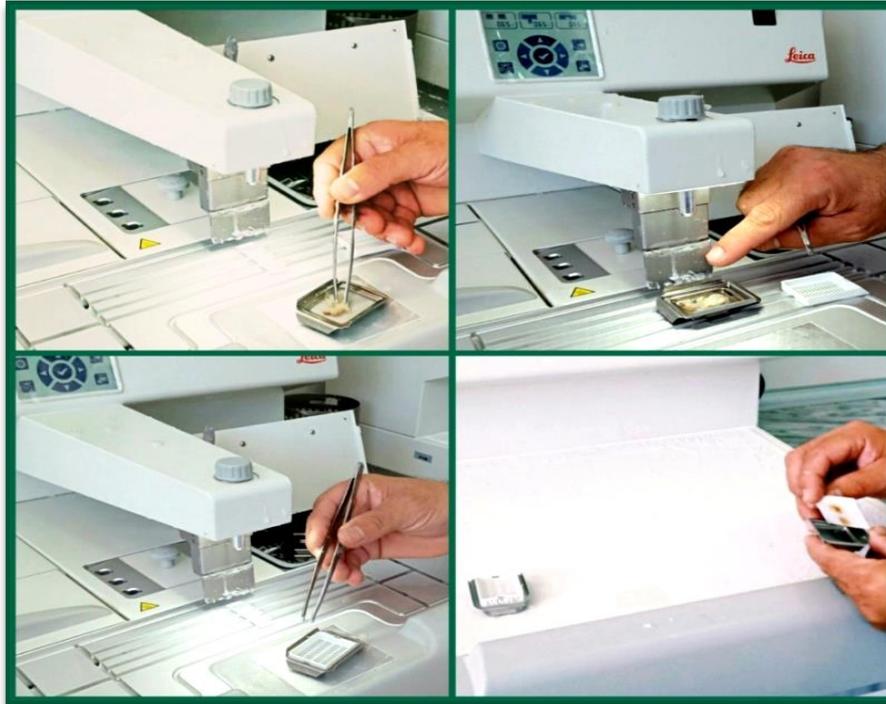


Figure 22 : inclusion des prélèvements (photo originale)

❖ **Microtomie:**

Le bloc enrobé de la paraffine solide est découpé à l'aide d'un microtome et on obtient à la suite un ruban de coupes tissulaires successives de 1 à 3 μm d'épaisseur, ce ruban est déposé dans un bain-marie chauffé à environ 40°C pour déplisser les coupes et de les étaler à la surface de l'eau on plonge ensuite, sous chaque coupe tissulaire, une lame de verre numérotée, que l'on soulève hors de l'eau, afin d'assurer l'adhésion de la coupe tissulaire à la lame de verre. Les lames de verre sont ensuite séchées sur des porte-lames (figure 23).



Figure 23 : microtomie (photo originale)

❖ Déparaffinage et réhydratation :

Avant toute coloration il est nécessaire d'enlever la paraffine, donc il faut d'abord déparaffiner et réhydrater la coupe tissulaire. La lame passe dans 3 bains de xylène 5 min pour chacun pour le déparaffinage, par la suite dans 3 bains d'alcool de degré croissant 2 min pour chacun pour la réhydratation et à la fin doit être rincée avec de l'eau de robinet puis avec de l'eau distillée pendant quelques secondes (**figure 24**).



Figure 24 : déparaffinage et réhydratation des lames (**photo originale**).

❖ Coloration :

La coloration réalisée sur lame accentue les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Dans notre étude nous avons utilisé la coloration de routine « **hématoxyline éosine HE** »

➤ **Hématoxyline Eosine (HE):**

C'est la coloration la plus utilisée, cette coloration est la technique de contraste fondamentale pour tout examen microscopique histologique conventionnel. L'hématoxyline est un colorant basique qui se fixe aux acides nucléiques et colore ainsi les noyaux cellulaires en bleu violacé, et l'éosine est un colorant acide qui se fixe aux protéines et donc colore les cytoplasmes et les fibres en rose. Cette coloration permet donc l'étude des caractéristiques morphologiques des tissus et des organites, elle passe par les étapes suivantes (**figure 25**):

- ✓ Immerger les lames pendant 05 minutes dans un bain d'hématoxyline, qui donne une coloration bleu violacée aux structures basophiles.
- ✓ Rincer les lames à l'eau pendant 03 minutes.
- ✓ Immerger les lames dans un bain d'éosine pendant 03 minutes, permet de colorer le cytoplasme en rose.

- ✓ Rincer rapidement les lames avec l'eau distillée.
- ✓ On laisse les lames sécher dans l'étuve.



Figure 25 : coloration et séchage des lames (photo originale)

❖ **Le montage des lamelles :**

Le montage est la dernière étape de la préparation des lames pour la lecture au microscope , la protection des coupes colorées est réalisé grâce à des lamelles couvre objet à l'aide d'une goutte de milieu de montage (Eukitt) qui favorise le collage de la lamelle sur la lame et laisser sécher pendant une heure à température ambiante , il a pour but la protection des coupes contre la dégradation chimique des colorants qui s'oxyde facilement à l'air (**figure 26**).



Figure 26 : montage lame lamelle (photo originale)

❖ **Observation microscopique :**

L'observation microscopique a été réalisée par un microscope photonique, avec différents grossissements Gr x 40 Gr x100 (**figure 27**) :

- Le faible grossissement nous a permis de voir la forme générale de l'organe.
- Le fort grossissement nous a permis de faire l'agencement des différents tissus dans l'organe.

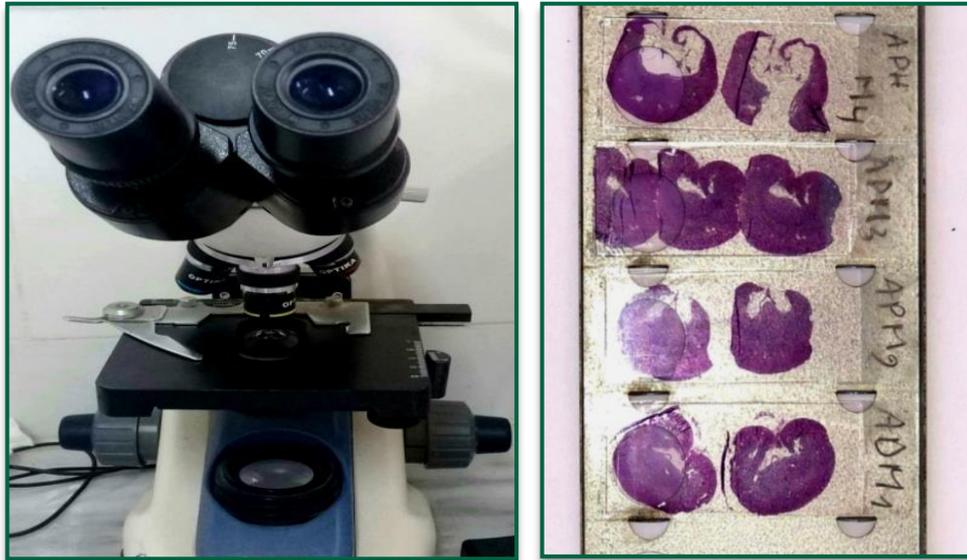


Figure 27 : Observation microscopique des lames (photo originale)

2.4 Étude statistique :

Les données obtenues (l'évolution des poids corporels) ont été soumises à l'analyse statistique par le test d'ANOVA en utilisant le logiciel STATISTICA version 10, en comparant le lot témoins à chacun des lots traités avec l'insecticide LCT et traité LCT+HE, les résultats obtenus sont représentés graphiquement.



Résultats

Et

Discussion

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

2.1 Résultats :

Cette étude a été réalisée à deux fins, la première est de connaître l'effet néphrotoxique d'un insecticide pyréthroïde « lambda cyhalothrine », la seconde est de déduire l'effet protecteur et amélioratif de l'huile essentielle de la plante *Thymus vulgaris* face aux dommages résultant de ce pesticide. Les résultats obtenus seront présentés et interprétés dans cette partie, et ils regroupent les trois points suivants :

- Le comportement des lapins.
- L'évolution pondérale.
- Les variations histologiques au niveau du rein.

2.2 Comportement des lapins

Pendant la période de traitement et après chaque dose administrée, nous avons enregistré quelques changements de comportement chez le lot traité par l'insecticide, parmi lesquels on note : une résistance lors de l'administration des doses de lambda cyhalothrine, agitation, tremblements, rougeurs au niveau des yeux.

2.3 Effet du traitement sur l'évolution du poids corporel

L'expérimentation est subdivisée en deux périodes, « période d'acclimatation de 14 jours, et période de traitement de 28 jours », où nous avons réalisés des pesées quotidiennes pour qu'on puisse suivre l'évolution pondérale des trois lots : témoins, traités par l'insecticide, et traités par l'insecticide et supplémenté de l'huile essentielle de thym. Les résultats de l'évolution pondérale sont rapportés ci-dessous.

- ❖ **Pendant la période d'acclimatation** : d'après les résultats présentés dans la (Figure 28), il apparaît clairement que le poids corporel des trois lots augmente légèrement et régulièrement, cette augmentation devient plus significative à partir du troisième jour et se poursuit de cette manière jusqu'à la fin de cette période.
- ❖ **Pendant la période de traitement** : les résultats illustrés dans la (figure 29), nous ont permis de comparer l'évolution corporelle de tous les lots, où à travers eux nous avons remarqué que les trois lots ont connu une augmentation notable et régulière durant les quatre semaines de traitement, le lot témoin a enregistré une augmentation plus rapide et beaucoup plus importante par rapport aux autres lots. Cependant, le lot traité par l'huile essentielle de thym a enregistré une augmentation légèrement plus importante comparativement au lot traité par lambda cyhalothrine

De cela, il s'avère nettement que l'administration de lambda cyhalothrine ralentit significativement la prise de poids, contrairement à la co-administration de l'huile essentielle de thym qui l'améliore.

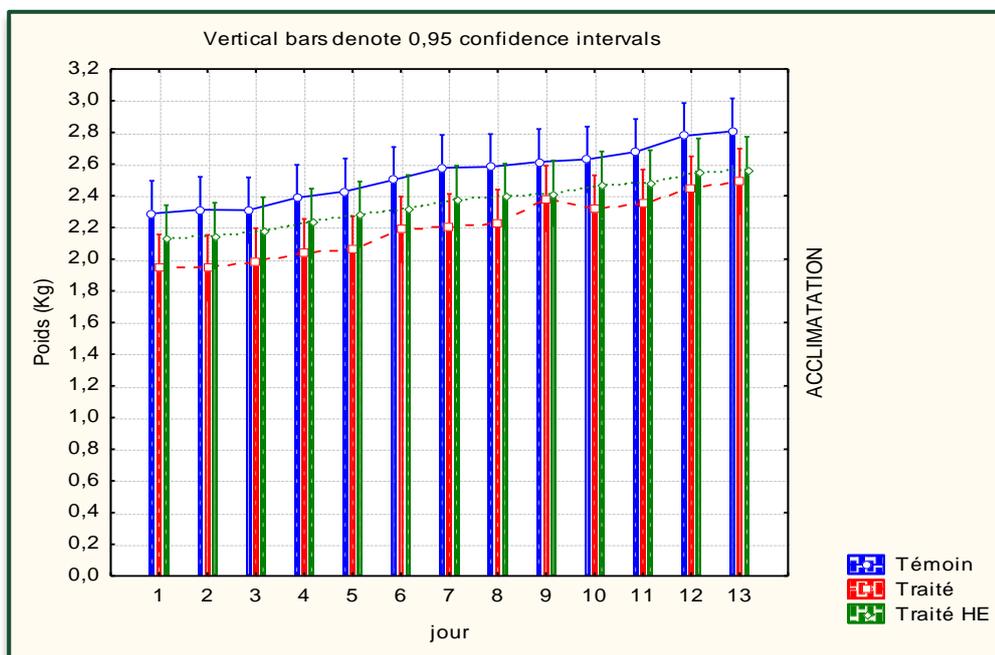


Figure 28: l'évolution pondérale des lapins témoins, traités et traités HE pendant la période d'acclimatation

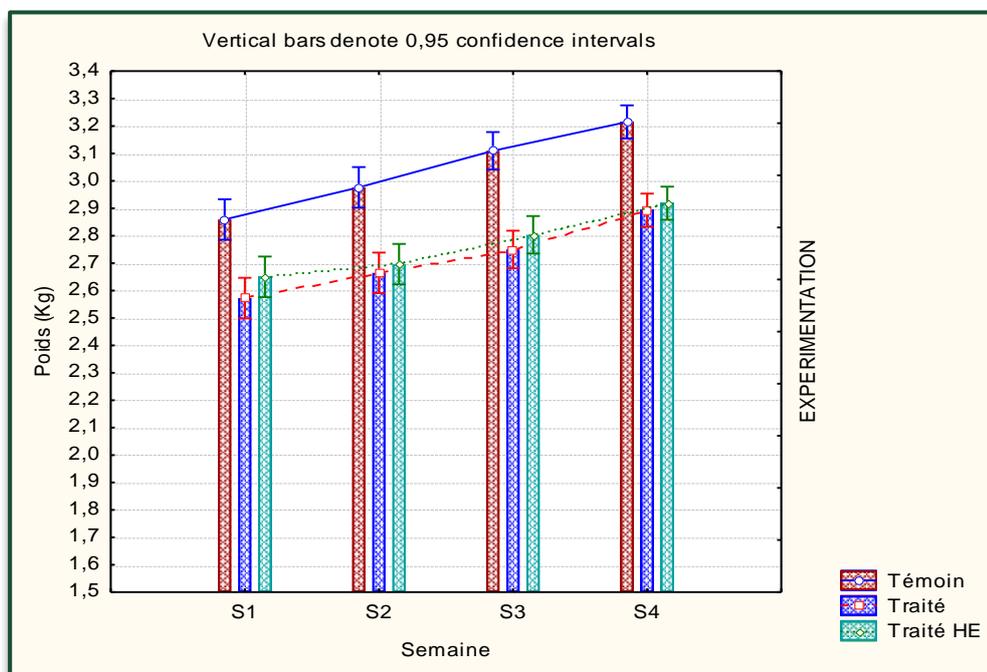


Figure 29 : l'évolution pondérale des lapins témoins, traités, et traités HE pendant La période expérimentale.

2.4 Effet du traitement sur le poids des reins

A travers les résultats obtenus et représentés sur la (figure 30), nous pouvons enregistrer les observations suivantes :

- Le poids du rein droit est légèrement supérieur au poids du rein gauche chez les lots témoins et traité par l'insecticide, tandis que chez le lot traité par l'insecticide plus l'huile essentielle du thym on constate que le poids des reins droit et gauche est très proche.
- Le poids des reins du lot traité par l'insecticide est significativement inférieur au poids des reins du lot témoin ainsi que des ceux du lot traité par lambda cyhalothrine plus l'huile essentielle, et cela concerne à la fois les reins gauche et droit.

De ces observations, nous concluons que le pérytrénoïde lambda cyhalothrine a affecté négativement le développement du poids des reins, tandis que l'huile essentielle du thym a agi à l'inverse, car elle a considérablement amélioré la prise du poids des reins.

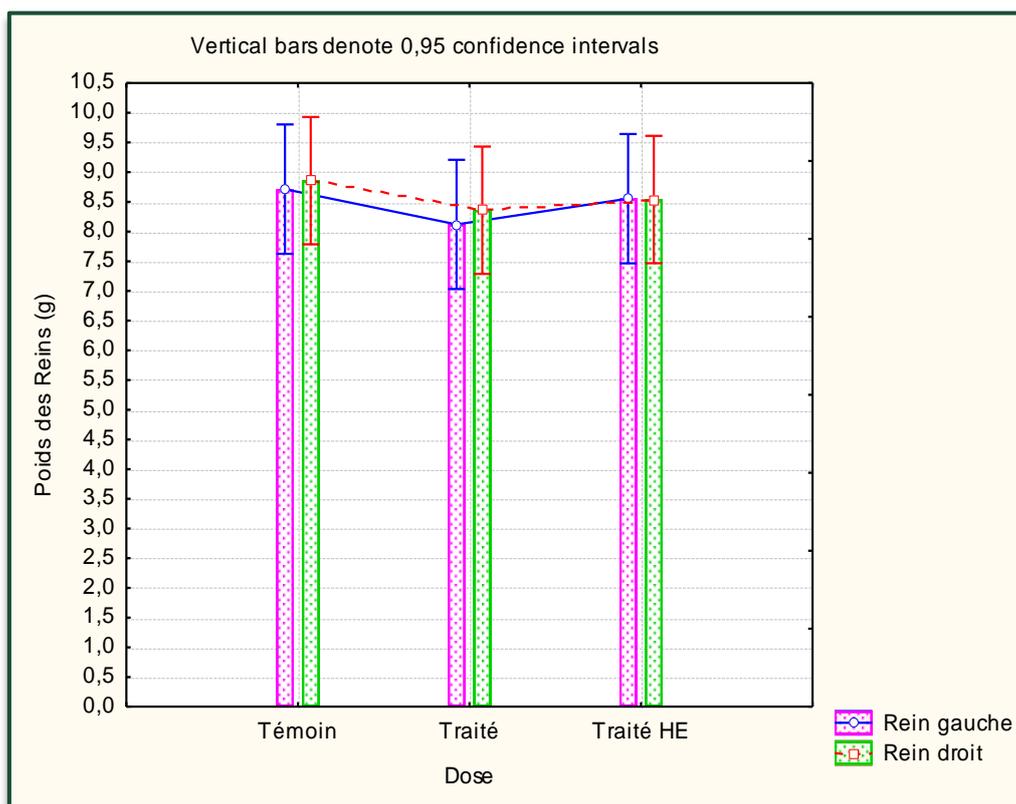


Figure 30 : Evolution du poids moyen des reins des lapins témoins, traités, et traités HE

2.5 Résultat de l'étude histologique

Le rein possède plusieurs fonctions, dont la plus importante est d'assurer la détoxification de l'organisme en évacuant les déchets par l'urine. Les fonctions complexes de cet organe vital peuvent le rendre vulnérable à de nombreux problèmes tels que les lésions tissulaires et cellulaires.

Afin de mieux comprendre la relation entre l'exposition à notre xénobiotique et sa néphrotoxicité nous avons réalisé une étude histologique topographique par une coloration histologique topographique « hématoxyline éosine », où l'hématoxyline assure la coloration nucléaire et l'éosine garantit la coloration des cytoplasmes et du collagène

L'observation microscopique des coupes histologiques du rein à différents grossissements nous a permis de saisir l'architecture rénale ainsi de comparer l'aspect histologique des trois lots étudiés. Le parenchyme rénal est entouré d'une capsule fibreuse très résistante qui le protège, et il est constitué de deux zones le cortex externe qui comporte les glomérules, les tubes contournés proximaux et distaux et les tubes collecteurs, la médullaire la partie la plus interne qui comporte les structures des néphrons.

2.5.1. Histologie du parenchyme rénal des lapins témoins

L'analyse microscopique des coupes histologiques du parenchyme rénal chez les lapins témoins à différents grossissements révèle une organisation du rein normal, avec une architecture classique.

Le fort grossissement permet de bien visualiser les constituants du cortex rénal, et qui sont :

- **Les glomérules rénaux, ou corpuscules de Malpighi** : chaque glomérule apparaît comme une structure dense plus ou moins arrondie, et entourée par une zone claire, c'est la chambre glomérulaire ou l'espace de Bowman.
- **Le tube contourné proximal** : caractérisé par une lumière étroite et un épithélium cubique simple possède une bordure en brosse.
- **Le tube contourné distal** : présente un épithélium cylindrique, une lumière nette et plus importante, avec l'absence de bordure en brosse.

2.5.2. Histologie du parenchyme rénal des lapins traité par l'insecticide LCT

Contrairement aux témoins, l'examen microscopique par un faible puis un fort grossissement des coupes histologiques du tissu rénal des lapins exposés à un traitement subaigu de lambda cyhalothrine pendant 28 jours révèle la présence d'une architecture désorganisée du

parenchyme rénal ainsi de nombreuses altérations structurales et cellulaires représentées dans la (**planche 2**) comme suit :

- Une congestion vasculaire qui apparait clairement dans la (**la planche 2, A**), où nous avons remarqué un vaisseau sanguin élargi et rempli de sang.
- Des lésions au niveau des tubes contournés proximaux et distaux caractérisés par des atteintes cellulaires, la dilatation de la lumière tubulaire et donc la perte de structure.
- Un élargissement important de la chambre glomérulaire.
- Présence des infiltrats inflammatoires.

2.5.3. Histologie du parenchyme rénal des lapins traité par LCT+HE

Les résultats microscopiques du cortex rénal des lapins traités par l'insecticide et co-administrés par l'huile essentielle de thym montrent une architecture semblable à celle des témoins et moins désorganisée comparativement à celle observée chez le lot traité par lambda cyhalothrine uniquement, les changements positifs causés par l'huile essentielle de thym apparaissent à travers les observations suivantes :

- Rétrécissement des chambres glomérulaires.
- Dilatation moins importante des tubules.
- congestions local très faible.

Ces observations montrent l'effet amélioratif et protecteur de l'huile essentielle de thym.

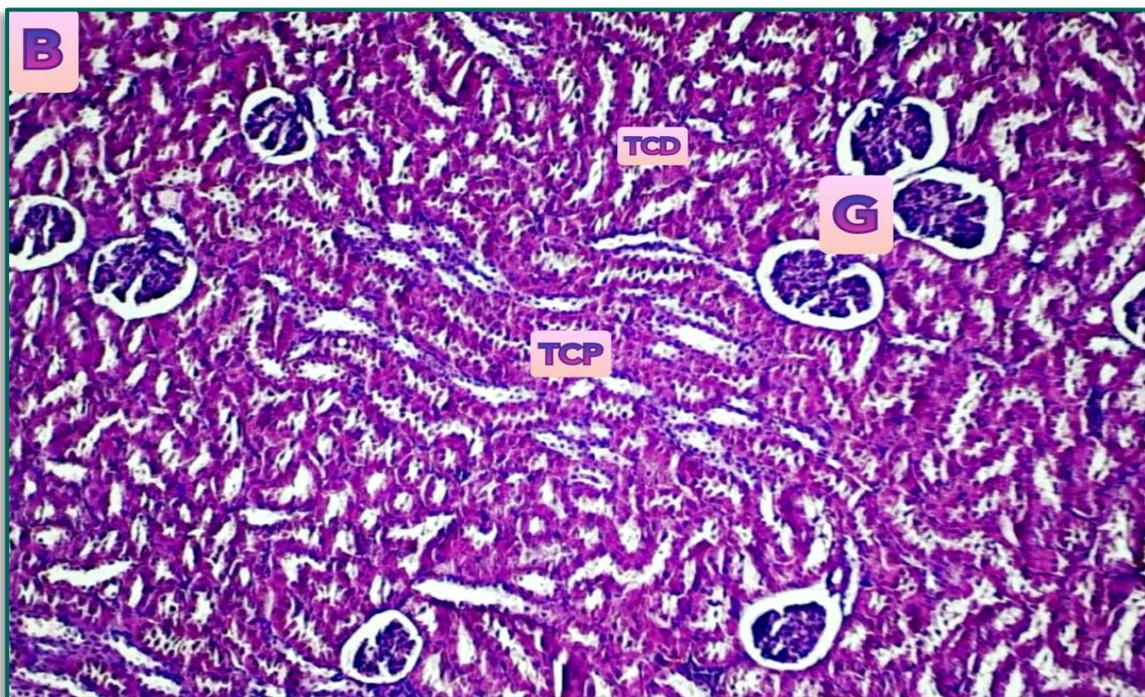
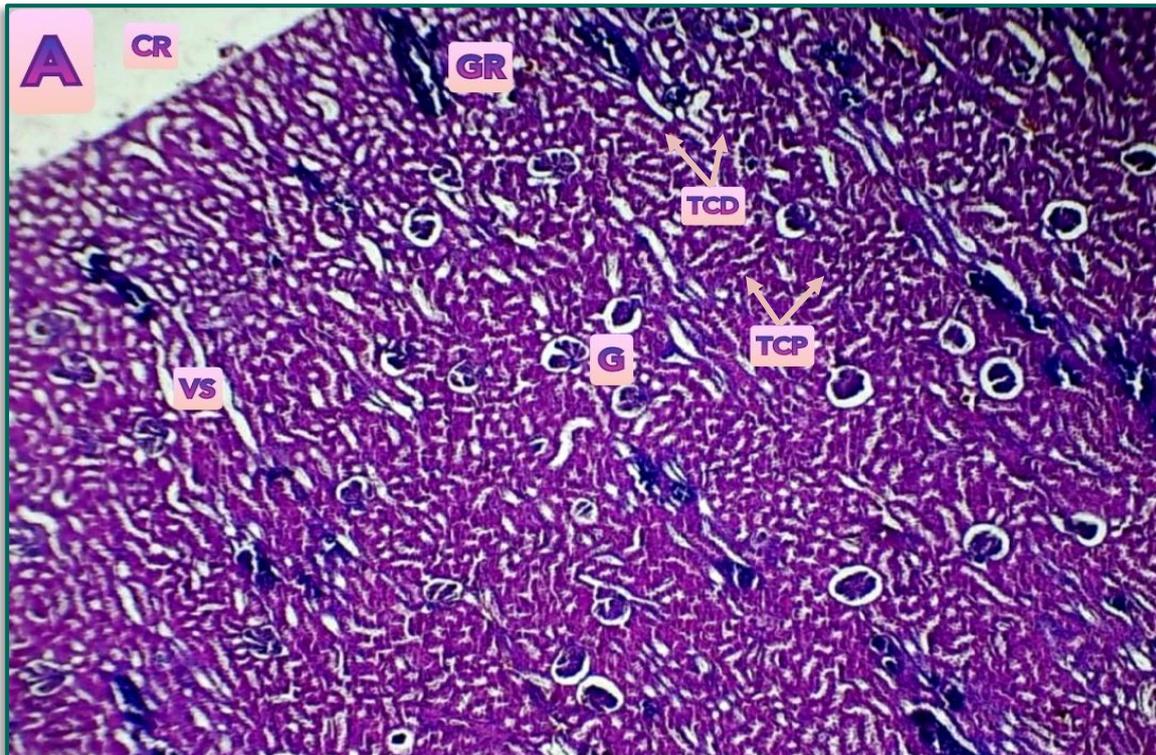


Planche 01 : histologie du parenchyme rénal montrant l'architecture normale du cortex rénal chez le lot témoin. Coloration HE. **A** : Gr x4, **B** : Gr x10.

CR : capsule rénale, **TR** : tubules rénales, **G** : glomérule, **TCP** : tube contourné proximale, **TCD** : tube contourné distal, **GR** : globules rouges des vaisseaux

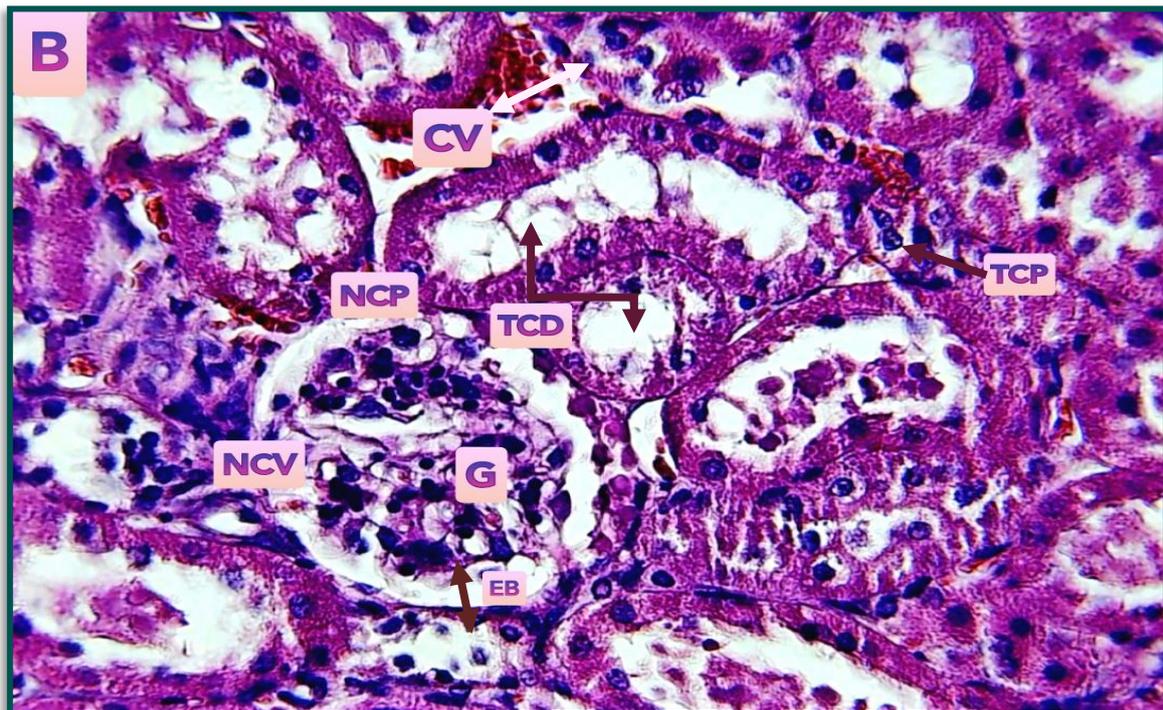


Planche 02 : histologie du parenchyme rénal montrant l'architecture désorganisé du cortex rénal chez le lot traité. Coloration HE. **A** : Gr x10, **B** : Gr X40.

G : glomérule, **CV** : congestion vasculaire, **VSD** : vaisseau sanguin dilaté, **TCD** : tube contourné distale, **TCP** : tube contourné proximale, **EB** : espace de Bowman, **NCV** : noyaux des cellules viscéral, **NCP** : noyau des cellules du feuillet pariétal.

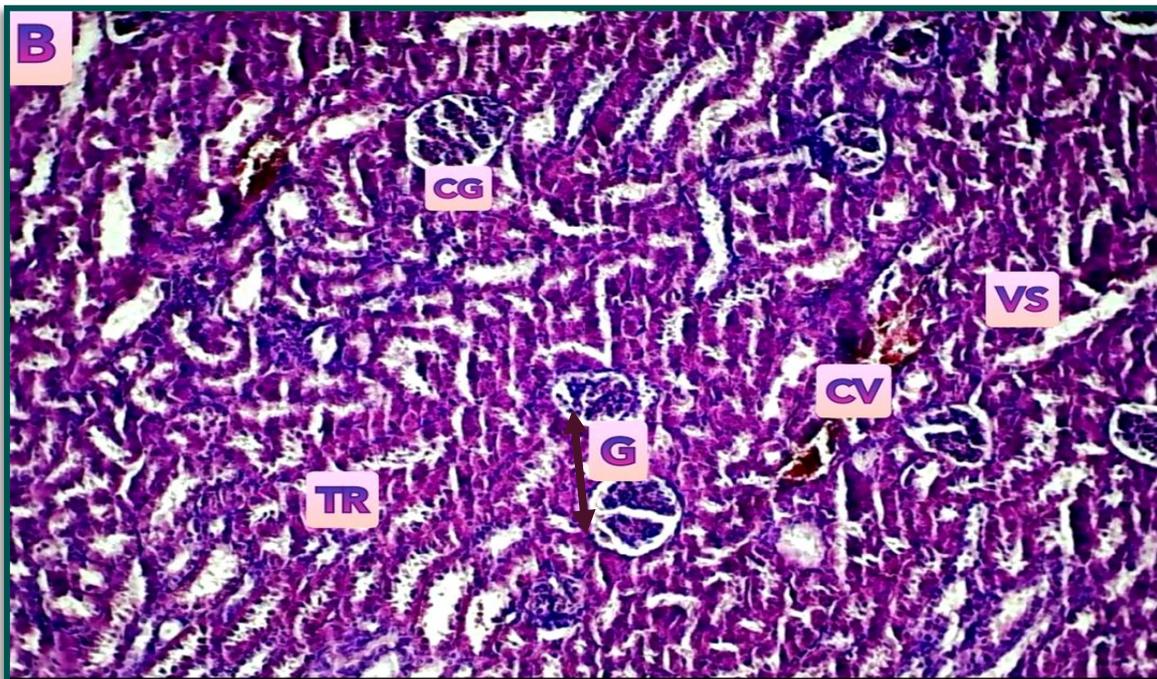
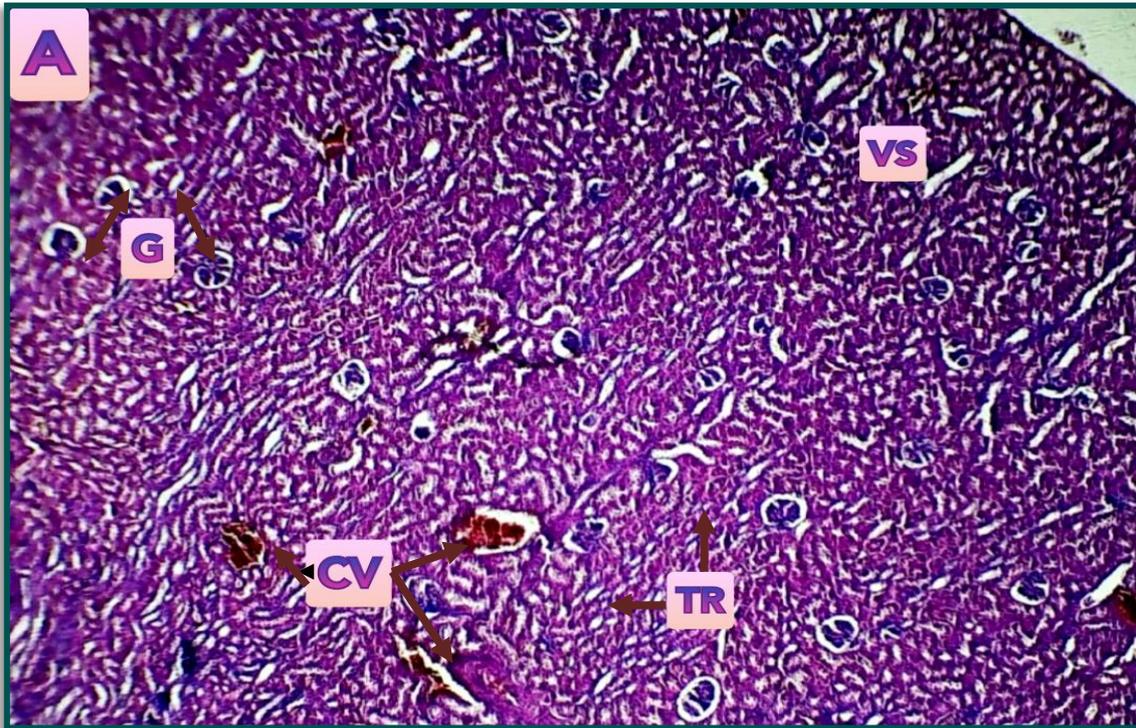


Planche 03 : histologie du parenchyme rénal montrant une architecture moins désorganisée du cortex rénal chez le lot traité supplémenté par l'huile essentielle du thym « *Thymus vulgaris* ». Coloration HE. **A** : Gr x4, **B** : Gr x10.

G : glomérule, **TR** : tubules rénaux, **CG** : chambre glomérulaire (réduite), **CV** : congestion vasculaire (légère), **VS** : vaisseaux sanguins.

Discussion :

Les pesticides sont des substances chimiques dotés de propriétés toxicologiques, utilisés pour lutter contre les parasites, principalement les animaux et les plantes jugés nuisibles aux plantations, ils sont majoritairement employés dans l'agriculture, mais leurs effets sur la santé humaine et sur l'environnement s'avèrent généralement néfastes, ils peuvent avoir de graves conséquences sur l'organisme.

Ils possèdent tous, à différents degrés, un potentiel de toxicité et peuvent malheureusement être toxiques pour des organismes non visés, y compris l'Homme (Eddaya et al., 2015). Aussi comme le témoignent (Thanyet al., 2013) que la plupart des insecticides sont, après absorption, soit activés sur le plan de leur toxicité, soit détoxifiés par des oxydases, des hydrolases, ou des transférases hépatiques, dont les activités pourraient être augmentées ou réduites en fonction de l'expression de polymorphismes génétiques.

Ce présent travail vise d'une part à évaluer l'effet toxique de l'insecticide de la famille des pyréthrinoides « Lambda cyhalothrine » sur le poids corporel des lapins « *Oryctolagus cuniculus* », l'histopathologie des reins qui est un organe assurant l'élimination et la filtration du sang et l'évacuation via l'urine des déchets du corps (ces substances sont inutiles à l'organisme et sont toxiques si elles ne sont pas éliminées), en mettant en évidence les lésions tissulaires et cellulaires.

Et autre part de démontrer l'éventuel effet protecteur et amélioratif de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* », qui est considéré comme un antioxydant fort.

Diverses études ont été menées pour évaluer ou estimer l'efficacité des antioxydants. Il a été observé que l'ingestion de l'insecticide « lambda cyhalothrine » chez les lapins induit :

- Une perturbation du comportement suite à la toxicité par LCT, des résultats similaires ont été confirmés par (SAGE., 2020) chez le rongeur traité par LCT ou des signes cliniques à savoir : salivation, manque de coordination, des signes de paresthésie, les pattes écartées, des tremblements, convulsions cloniques, le dos voûté et la marche sur la pointe des pattes.
- Ainsi qu'une nette diminution du poids corporel comparée aux témoins, ce qui est dû à l'effet toxique provoqué par ce pyréthrinolide. Nos résultats sont soutenus par ceux de (Oularbiet al., 2015) qui ont montré aussi l'effet de l'administration orale de l'insecticide « LCT » sur le poids corporel des rats, et (KILIAN, 2007 ; FETOUI et

al., 2010) qui ont constaté que les pesticides de la famille chimique des pyréthrinoides de synthèse agissent sur l'évolution pondérale chez diverses espèces.

La variation du poids est utilisée comme un indicateur général des effets toxiques, ainsi que la perte du poids qui est corrélée à l'état physiologique de l'animal, nous pensons que ça peut être expliqué, non seulement par la diminution de l'apport alimentaire, mais aussi par l'altération du métabolisme des animaux.

En revanche, le traitement par LCT supplémenté par l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » a permis de protéger les lapins traités de la perte massive de poids corporel, et il a entraîné une amélioration du poids corporel, cette amélioration est due à l'effet protecteur de l'huile de thym contre la toxicité provoquée par Lambda cyhalothrine. Dans la littérature, aucune étude portant sur l'effet améliorant de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » suite à une intoxication par Lambda cyhalothrine n'a été publiée. De ce fait, nos résultats restent à confirmer par des études ultérieures.

De plus, le poids des reins subit également des variations selon le traitement administré, nos résultats révèlent une légère diminution du poids des reins droit et gauche des lapins traités par l'insecticide « Lambda cyhalothrine » par rapport aux reins des témoins, ce qui est dû à l'ingestion de LCT, par contre le traitement de « Lambda cyhalothrine » supplémenté par l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* », où le poids des reins des lapins est très rapproché aux poids des reins des lapins témoins, il semble que la Co-administration de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » a entraîné une amélioration du poids des reins et atténué la toxicité de l'insecticide « Lambda Cyhalothrine ». Nos résultats sont donc en accord avec ceux de (**BEN ABDELLAH et al.**, 2013) ayant évalué l'effet de Lambda cyhalothrine et la quercétine qui est un puissant antioxydant sur le système reproducteur des rats mâles.

Quant à l'examen histologique, l'observation des coupes histologiques a permis de déterminer les changements et modifications pathologiques causés par l'insecticide « Lambda Cyhalothrine » sur le tissu rénal, ce qui confirme le dysfonctionnement rénal suspecté et de ce fait, l'effet préventif de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* ».

Les résultats histologiques du parenchyme rénal des lapins témoins montrent une architecture normale au faible grossissement, ou on distingue deux zones : une zone périphérique foncée appelée **cortex** et une zone centrale pâle dite **médullaire**, et lors d'utilisation d'un fort grossissement nous observons une structure glomérulaire dans une forme arrondie, entourée d'un espace clair, appelé « espace de Bowman », en continuité avec la

lumière du tubule contourné proximal, et un grand nombre de tubes. Donc nos résultats correspondent à ceux de (**Jacqueline Corsin, 1999**) qui indique que l'observation d'une coupe de rein de mammifère permet de distinguer trois zones concentriques :

- à l'extérieur le cortex qui renferme l'ensemble des glomérules et l'ensemble des tubes contournés proximaux et distaux.
- plus en profondeur, une zone des pyramides de Ferrein ; cette région forme la médulla externe dans laquelle sont disposés en parallèle les tubes droits proximaux et distaux et les tubes collecteurs.
- Enfin, dans la partie centrale de la coupe, on trouve la médulla interne qui correspond aux anses de Henlé et aux tubes collecteurs.

(**Fetouiet al. 2010**) ont évalué l'effet toxique de **LCT** sur les reins des rats, où les analyses histopathologiques montraient que « Lambda cyhalothrine » induisait plusieurs foyers d'hémorragie, dilatation tubulaire des tubules proximaux, desquamation cellulaire tubulaire, infiltration de cellules inflammatoires et gonflement des tubules rénaux. Ce qui soutient nos résultats où nous avons obtenu une désorganisation structurale de la zone corticale, une congestion vasculaire, des lésions tissulaires, et dilatation des vaisseaux sanguins, des tubes contournés proximaux et distaux, et celle de la lumière tubulaire, et ces résultats peuvent être expliqués par l'action de LCT sur la fonction rénale.

De nombreux polluants environnementaux qui provoquent des problèmes de santé, tel que les pesticides qui peuvent induire un stress oxydatif entraînant une génération de radicaux libres et alternances en antioxydants piégeant les radicaux libres (**Banerjee et al., 1999**), donc beaucoup d'efforts ont été destinés aux composés naturels comme antioxydant, pour protéger les cellules contre la transformation de ces radicaux libres en produits inoffensifs.

Ce qui fait, les coupes histologiques du parenchyme rénale des lapins traités par « Lambda Cyhalothrine » et supplémenté par l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » montrent une architecture moins désorganisée qui ressemble à celle du parenchyme rénale des lapins témoins : des tubules moins dilatés ,une légère congestion vasculaire , le diamètre de la chambre glomérulaire qui a rétrécit , ce qui est dû à l'activité antioxydante de « *Thymus vulgaris* » ,ce qui fait que la Co-administration de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » a atténué les effets secondaires de l'insecticide, et possède un effet protecteur et amélioratif. Nos résultats sont similaires aux résultats trouvés par **Benabdellah et al.(2013)** qui ont évalué l'effet de « Lambda Cyhalothrine » et la quercétine, ces derniers indiquent la Co-

administration d'une dose de 50 mg/kg/jour de quercétine avec la LCT induisant une réduction des lésions au niveau des tubes séminifères permettant de distinguer les différents stades de la spermatogenèse avec un tissu interstitiel normal suggérant que la Co-administration de la LCT avec la quercétine prévient les dommages causés par les radicaux libres et maintient le bon fonctionnement du système pro-oxydant, antioxydant. De ce fait, la co-administration de la quercétine atténue l'effet reprotoxique de la LCT sur la structure testiculaire.

Subséquentement et selon l'étude de (**Bouhadid et al.,2006**) portant sur l'évaluation du potentiel antioxydant, l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » est la plus active comparée à d'autres huiles essentielles comme l'huile de *Corydothymus capitatus* et *Thymus satureioides*. De plus, l'étude de (**Ismaili et al., 2017**) qui ont comparé l'activité antioxydante de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » à celle de « l'acide ascorbique » mesurée par la méthode de piégeage du radical libre DPPH, confirme que l'huile essentielle de thym contient une forte activité antioxydante qui est supérieure à celle de « l'acide ascorbique ».

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les pesticides sont des préparations à usage agricole destinés à détruire les organismes jugés nuisibles ou indésirables, et donc protéger les cultures et augmenter leurs rendements. Mais ces derniers comme ils peuvent être protecteurs, ils peuvent à la fois être très dangereux pour la santé de l'homme. Plusieurs études montrent que ces substances sont soupçonnées dans de nombreuses pathologies telles que les pathologies neurologiques, la maladie de parkinson, et les cancers (poumons, prostate, ovaire....).

Par ailleurs, la plante « *Thymus vulgaris* » a des applications très importantes en médecine traditionnelle, son huile essentielle possède de nombreuses propriétés thérapeutiques, elle est antibactérienne, antioxydant, antiseptique pulmonaire et génito-urinaire...etc. actuellement cette plante est largement cultivée en Algérie et représente, un sujet de recherche scientifique intéressant. Pour ces raisons elle a été choisie dans notre présente étude où nous avons extrait son huile en procédant à la méthode de distillation par entraînement à la vapeur d'eau sous basse pression.

Ce travail nous a permis d'explorer les effets néphrotoxique d'un biopesticide de la famille des pyréthrinoides, dont la matière active est Lambda cyhalothrin, ainsi que l'effet antioxydant et amélioratif de l'huile essentielle de thym vis à vis les atteintes causées par l'insecticide susmentionné.

D'après tous les résultats obtenus, il s'avère que l'exposition subaigüe à ce xénobiotique, provoque une perte de poids corporels, une diminution du poids des reins, ainsi qu'une désorganisation du parenchyme rénal. Alors que la supplémentation de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » provoque un gain de poids corporel, notamment du poids des reins, et sur le plan histologique, elle freine les dommages causés par cet insecticide et donc on observe une désorganisation moins importante du parenchyme rénal. Ces résultats sont confirmés par l'examen histopathologique.

En se référant à la littérature et à nos résultats, on peut conclure d'une part, que L'exposition à Lambda cyhalothrine provoque des lésions tissulaire, et d'autre part La Co-administration de l'huile essentielle de « *Thymus vulgaris* » permet d'atténuer les effets néfastes de Lambda cyhalothrine.

Notre étude nécessite des approfondissements pour mieux comprendre le mécanisme de néphrotoxicité causé par les pesticides, ainsi que la néphroprotection induite par les huiles essentielles tel que *Thymus vulgaris*.

Il y a aussi l'exceptionnelle situation que nous avons affronté cette année suite au covid-19, qui nous a également freiné pour bien explorer et faire dans les meilleures conditions notre expérimentation, pour cela il nous incite donc à développer notre recherche et nous orienté vers les Perspectives et les recommandations suivantes :

- Elargir le temps de ce travail, et augmenter l'effectif des populations utilisées ainsi les doses administrées.
- Utiliser des techniques de coloration plus spécifiques des organes.
- Faire plusieurs coupes dans plusieurs zones du rein et sur des différents organes.
- Choisir des bons tests hormonaux biochimiques sanguins et urinaires pour mettre en évidence les fonctions rénales.
- Tester d'autres plantes médicinales, utiliser d'autres méthodes d'extraction, et élargir le spectre d'activité biologique que peuvent posséder les huiles essentielles en thérapeute.
- Tester d'autres antioxydants tels que la vitamine C et la vitamine A, et étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires de leur effet protecteur.
- Travailler au sein d'un groupe pluridisciplinaire des médecins, des vétérinaires, des pharmaciens, et des biologistes, pour intégrer et échanger nos informations et nos expériences dans le domaine de la recherche scientifique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- **Aïna, M.P., Agbohessi, P., Toko, I.I., et Scippo, M. L., (2015).** Effet toxicologiques et méthodes d'analyse de la lambda-cyhalothrine et de l'acétamipiride utilisés dans la protection phytosanitaire du cotonnier au Bénin. *International Journal Of Biological and Chemical Sciences*, 9(4), 2184-2199.

B

- **Baba aïssa. F., (1990).** Les Plantes Médicinales En Algérie. P. 172-173. 90p.
- **Baldi. I., Cordier. S., Coumoul. X., Elbaz. A., Gamet-Payraastre, et al., (2013).** Pesticides : Effets sur la santé. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 2013, Paris : Inserm : Edition EDP Sciences (ISSN : 1264-1782)/ 1014 p.
- **Banerjee. BD., Seth. V, Bhattacharya. A, Pasha. ST, Chakraborty AK., (1999).** Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. *Toxicology Letters* 107:33– 47.
- **Barone.R., (1990).** Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 4, Splanchnologie II, éditeur VIGOT, Paris, France, p.896.
- **Ben Abdallah, F., Fetoui, H., Zribi, N., Fakhfakh, F., & Keskes, L., (2013).** Quercetin attenuates lambda cyhalothrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Environmental toxicology*, 28(12), 673-680.
- **Benstaali. S., (2016).** Herbes des plantes médicinales.
- **Bock. B., (2008).** *Thymus Vulgaris* L. Tela Botanica, Base De Données Nomenclaturale De La Flore de France. BDNFF v4.02.
- **Boland, J., Koomen, I., Van Lidth de Jeud, J., et Oudejans, J., (2004).** Les pesticides : Compositions, Utilisation et Risques. Edition Fondation Agromisa, Wageningen. 1^{ère} édition. Pays Bas.
- **Bouchard, M., Coté, J., et Khemiri, R., (2019).** La lambda cyhalothrine comme insecticide en milieu agricole. Editeur Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Bouhdid, S., Idaomar, M., Zhiri, A., Baudoux, D., Skali, N. S., & Abrini, J., (2006).** Thymus essential oils: chemical composition and in vitro antioxidant and antibacterial activities. *Congrès international de biochimie*, 324, 327.
- **Boukhatem, MN, Ferhate, MA, Kameli, A., Saidi, F., Taibi, H., et Djamel, T., (2014).** Valorisation de l'essence aromatique du Thym (*Thymus Vulgaris L.*) en aromathérapie anti-infectieuse [Application potentielle de l'huile essentielle de Thym (*Thymus Vulgaris L.*) comme médicament antibactérien en aromathérapie]. *Journal international d'innovation et de études appliquées*, 8(4), 1418.
- **Bouziani, M., (2007).** L'usage immodéré des pesticides. De graves conséquences sanitaires. *Le Guide de la Médecine et de la Santé*.
- **Moro-Buronzo. M. A., (2008).** GRANDE GUIDE DES Huiles essentielles : SANTE BEAUTE BIEN-ETRE. Editeur Hachette Pratique. 265 P.

C

- **Catala, M., Andre, J.M., Katsanis, G., et Poirier, J., 2008.** Histologie : organes, systèmes et appareils. *Université Pierre et Marie Curie. Service d'Histologie-Embryologie*. Pp109-122. P. 96,97.
- **Cheurfa, M., Allem, R., Sebahia, M., et Belhireche, S., (2013).** Effet de l'huile essentielle de *thymus vulgaris* sur les bactéries pathogènes responsables de gastroentérites. *Phytothérapie*, 11(3), 154-160.
- **CHUBILLEAU, C., Pubert. M., Comte. J., et Giraud. J., (2011).** Pesticides et santé : étude écologique du lien entre territoires et mortalité en Poitou-Charentes entre 2003 et 2007. *ORS Poitou-Charentes-Pesticides et santé*.

D

- **Delphine, D., Kalyane, B., (2015).** 44^{ème} colloque national des biologistes des hôpitaux. Nantes, 23-25 septembre 2015.
- **Dupont.S., 2015 ;** L'anatomie et la physiologie pour les infirmiers (s), 2^{ème} édition. ELSEVIER MASSON. p 297_298,313-314.

E

- **Eddaya, T., Boughdad, A., Becker, L., Chaimbault, P., & Zaïd, A., (2015).** Utilisation et risques des pesticides en protection sanitaire de la menthe verte dans le Centre-Sud du Maroc (Use and risks of pesticides in sanitary protection of spearmint in south-central Morocco). *J. Mater. Environ. Sci*, 6(3), 656-665.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

F

- **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. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(6), 593-599.

G

- **Geutin, V., Dearag, G., et Issard-Bagnis, C., (2012),** physiologie rénale. *Bulletin du cancer* vol. 99, no 3, p. 237_249.
- **Goetz, P., Ghedira, K., (2012).** Phytothérapie anti-infectieuse. Editeur, Springer-Verlage France, Paris. P.357, 360-361.
- **Gougoux, A., (2005).** Physiologie des reins et des liquides corporels, édition Multimondes. Québec, Canada. P. 67-68, 73.
- **Gueguen, Y., Rouas, C., Et Leblond, F.A., (2012).** Les biomarqueurs d'attente rénale. *Néphrologie et thérapeutique*, 8(3), 146-155.

H

- **He.LM., Troiano, J., Wang, A., et Goh, k., (2008).** Chimie environnementale, écotoxicité et devenir de la lambda cyhalothrine. Dans *Examens de la contamination de l'environnement et de la toxicologie* (pp. 71-91). Springer, New York, NY.

I

- **INERIS., (2011).** LAMBDA CYHALOTHRINE-N° Cas 91465-08-6. INERIS : NORMES DE QUALITE ENVIRENMENTALE.
- **Iserin, P., (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales préface de pauliserin [traduction Pierre Vican]. Edition paris Larousse. 335 p.
- **Ismaili, R., Lanouari, S., & Lamiri, K. M. E. A., (2017).** Study of the antibacterial activity of essential oils of threemoroccan and aromatics plants on four bacterial strains.

J

- **Jacqueline., (1999).** biologie animale structures et fonctions. Ellipses, 110p, Paris.
- **Jour dian. D., (1997).** DICTIONNAIRE Des Plantes Médicinales. Editeur, Les Edition Quebecor. P. 180-181.
- **Juricek, L., et Coumoul, X., (2014).** Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques. *Cahiers de nutrition et diététique*, 49(2), 74-80.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

K

- **Kierszenbaum, A.L., (2006).** Histologie et Biologie Cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique. Boeck Supérieur. P 371, 381.
- **KilianDelport. Er, Bornman. Ms, De Jager. C., (2007).** Simultaneous exposure to low concentrations of dichlorodiphenyltrichloroethane, deltamethrin, nonylphenol and phytoestrogens has negative effects on the reproductive parameters in male Sprague-Dawley rats. *Andrologia* ; 39 : 128-35.

L

- **Lacour, B. (2013).** Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *revue francophone des laboratoires*, 2013 (451), 25-37.

M

- **Michel, J.B., (2004).** Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *M/S : médecine science*, 20(4), 409-413.
- **Multigner,L., (2005).** Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, risques et santé*, 4(3), 187-194.

O

- **OMS, (1991).** L'UTILISATION DES PESTICIDES EN AGRICULTURE ET SES CONSEQUENCES POUR LA SANTE PUBLIQUE. Publié par l'organisation mondiale de la santé, Genève. Collaboration, le programme des nations unies pour l'environnement.
- **Oularbia, H. K., Daoudic, N. Z., Mouniab, B., Yacinea, O., & Djennas, N., (2015).** Hematological and histopathological changes in the testes and seminal vesicle of rats follow in repeated exposure to lambda-cyhalothrin. *Agriculture and Food*, 3, 375-85.

P

- **Poirier, J, Cohen, et J.-F. Bernaudin., (1975).** Histologie Humaine : Fascicule 5. Editeur Maloine. 3^{ème} édition. Paris.
- **Poirier. J.-Ribadeau Dumas J.-L., (1981).** Abrégé d'Histologie. Editions MASSON. 2^{ème} édition. 248 p.
- **Purchon. N., 2001.** la bible de l'aromathérapie : un livre pour tout savoir sur les huiles essentielles et profiter quotidiennement de leurs bienfaits. Editeur, MARABOUT. P. 102-103.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

R

- **Riotte. B., (2015).** MON GUIDE HUILLE ESSENTIELLES : Secret, Recette Et Astuces.186p.
- **Rodzko.V., (2000).** Liste alphabétique des plantes médicinales. Edition Abécédaire de phytothérapie.

S

- **Sherwood, L., (2006).** Physiologie Humaine. 2^{ème} édition. De Boeck Université. P. 408-409, 417, 421.
- **Stevens. A, Lowe. J., (1997).** Histologie Humaine. 2^{ème} édition. De Boeck Université. P. 298.

T

- **Testud, F., et Grillet, J. P., (2007).** Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoides de synthèse et divers. *Encyclomédchir*, 16.
- **Thany, S. H., Reynier, P., & Lenaers, G., (2013).** Des pesticides. *médecine/sciences*, 29, 273-8.
- **Trében. M., (1985).** La Santé à la Pharmacie du Bon Dieu : Conseils et pratique des simple (des plantes médicinales). Editeur WILHELM ENNSTHALER, STEYR (AUTRICHE).

V

- **Van Der Werf, H. M., (1997).** Evaluer l'impact des pesticides sur l'environnement.
- **Vaubourdolle. M., 2007.** Biochimie Hématologie. 3^{ème} édition, Paris. P.265.

W

- **Waugh.A , Grant. A., (2015) ;** Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et Pathologiques, 12^{ème} édition, **J. Cosserat**, p 362_363.

Z

- **Zhiri. A., Baudoux. D., 2008.** H.E.C.T. Huiles Essentielles Chémotypées et Leurs Synergies. Editeur, AROMATOTHERAPIE SCIENTIFIQUE. P.66. 88p.
- **Site internet :**
- <https://www.sagepesticides.qc.ca/Recherche/RechercheMatiere/DisplayMatiere?MatiereActiveID=140&searchText=lambda-cyhalothrine&isProduct=False>
- EEA, (2013). Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. European Environment Agency, Report No 1/2013. EEA, Copenhagen.

Annexe I: tableau du materiel et produits.

Tableau VII : Matériel et produits utilisés dans la partie expérimentale.

Matériels utilisés dans			
L'extraction d'huile essentielle	l'expérimentation animale	Les sacrifices et la dissection	L'étude histologique
<ul style="list-style-type: none"> -l'aluminium -l'appareil clivenger -seringue -la balance -flacon en verre -flacon ombré 	<ul style="list-style-type: none"> -les cages -les mangeoires -abreuvoirs -la balance -les gants - les seringues - bavette -appareil de mesure de température <p style="text-align: center;">(Figure 15)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -la trousse à dissection -la planche à dissection -des flacons pour les organes -la balance magnétique -l'aluminium <p style="text-align: center;">(Figure 14)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - cassette -l'automate -distributeur de paraffine -microtome -Bain marie -papier absorbant -plaque chauffante -porte lames -l'étuve -les lames et lamelles -microscope optique
Produits utilisé			
<ul style="list-style-type: none"> -l'eau distillée 	<ul style="list-style-type: none"> -Lambda cyhalothrine 	<ul style="list-style-type: none"> -le formol -l'alcool 	<ul style="list-style-type: none"> -formol à 10% - alcool (éthanol) 70% ,95% ,100% -xylène -paraffine -hématoxyline éosine - eau distillé

Annexe

Annexe II : Matériel et produits utilisés pour le sacrifice



Trousse à dissection



Balance



Flacon et aluminium



Formol

Annexe III : Matériel et produits utilisés pendant l'expérimentation animale.



Cages avec mangeoire



enregistreur de température



Balance



lambda cyhalothrine

Annexe IV: Matériels et produit utilisés dans l'étude histologique



Automate



Microtome



Station d'enrobage à la paraffine



Bain marie



Etuve



Cassette