



Institut des Sciences  
Vétérinaires-Blida

Université Saad  
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du  
**Diplôme de Docteur Vétérinaire**

**L'effet toxicologique de Cyprodinil et Fludioxonil sur les poumons  
chez les lapins**

Présenté par

**Halilou Sid Ali**

**Hebbache Nedjla**

Devant le jury :

<b>Président :</b>	Saidani. kh	MCB	ISV-BLIDA
<b>Examineur :</b>	Salhi. o	MAA	ISV-BLIDA
<b>Promoteur :</b>	Kaddour. A	MAA	ISV-BLIDA

**Année : 2017 /2018**

## Remerciements :

Le rêve est SOLITAIRE mais sa réalisation est SOLIDAIRE. C'est fort de cette réalité indubitable que je dois mille remerciements :

Avant tout nous remercions dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la force de réaliser ce travail qui nous a passionné et motivé durant toute l'année.

Nous tenons ensuite à remercier cordialement toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide d'une autre, pour mener à terminer ce travail.

Nous aimerons remercier notre promoteur Dr : kadour pour la confiance et le dévouement qu'elle nous a témoigné tout au long de ce travail, sans oublier les membres du jury d'avoir accepté de juger notre travail.

Nos remerciements vont également à l'équipe de l'institut Pour leur aide durant toute la partie expérimentale

On remercie, spécialement l'ensemble du corps enseignant de l'I.S.V.B ainsi que les étudiants de 5<sup>ème</sup> année promotion 2018

# Dédicace

*À Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé,  
longue vie et bonheur.*

*Je dédie ce modeste travail aux lumières de ma vie et fleurs de mon cœur qui ont  
été toujours mes meilleurs exemple dans la vie mes chers parents MOUSSA et  
MALIKA. Que Dieu les gardent pour moi en bonne santé.*

*Au mes frères : Fateh et Sofiane et Ses enfants : Zakaria et kawtar*

*A ma sœur : houda et son mari Mohamed*

*A mon promoteur Dr Kaddour. A : qui m'a guidé pour la réalisation de ce travail*

*A grand monsieur Salah taligante et l'équipe de Imtyaze*

*Au mes meilleurs amie*

*A tous mes amies et mes frère qui malgré la distance restent toujours  
dans mon cœur. En témoignage de l'amitié qui nous à unit et les  
souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble.*

*A toutes mes collègues de l'institut des sciences vétérinaires de Blida surtout à  
mes camarades*

*De promotion 2017/2018*

*Merci infiniment.*

*Halilou Sid Ali*



# Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

Mes parents :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père Rabah, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mon frère et ma sœurs : amine et Nadia qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes amis et amies : islem, thanina, bouchra et madina qui n'ont cessé de m'encourager.

Mon professeur encadreur Mr.kaddour pour son aide et sa précieuse attention.

A mon binôme Sid Ali d'avoir eu le courage d'achever ce travail malgré tout ce qu'il a enduré.

A dieu, pour m'avoir donné la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire.

Trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Merci d'être toujours là pour moi.

Hebbache nedjla



## Résumé :

La présente d'étude a eu pour objectif d'évaluer l'effet de cyprodinil et fludioxonil sur l'appareil respiratoire du lapin. L'administration du cyprodinil et fludioxonil par dissolution de 5g /10L de l'eau de boisson pendant 7 semaines de traitement. Au cours de cette période le poids corporel des lapins traités et témoins été évalué. Après dissection les organes respiratoire ont été prélevés pesés puis découpes en vue de réalisation des coupes histologiques .nos résultat mettent en évidence : un changement de poids corporel, une altération de poids de l'appareil respiratoire, ainsi perte de jonctions entre les pneumocytes, hémorragie intra alvéolaire. Enfin, nos études méritées d'être poursuivre par des travaux portent sur des échantillons plus importants.

**Mots clés :** lapin, cyprodinil et fludioxonil, toxicité, appareil respiratoire.

## Abstract:

The purpose of this study was to evaluate the effect of cyprodinil and fludioxonil on the rabbit's respiratory system. The administration of cyprodinil and fludioxonil by dissolving 5g / 10L of the drinking water for 7 weeks of treatment. During this period the body weight of the treated and control rabbits was evaluated. After dissection, the respiratory organs were removed weighed and then cut for performing histological sections. Our result highlight: a change in body weight, an alteration of weight of the respiratory system, and loss of junctions between the pneumocyt, hemorrhage intra-alveolar. Finally, our studies deserved to be continued by work concern larger samples.

**Key word:** rabbit, cyprodinil and fludioxonil, toxicity, respiratory system.

ملخص: تهدف هذه الدراسة الي تقييم تأثير الدواء الفلاحي ضد الطفيليات ( cyprodinil et fludioxonil ), على جهاز التنفسي للأرنب حيث تم إعطاء هذا الدواء بجرعة 5 غ في 10 لتر من ماء الشرب لمدة 7 اسابيع من العلاج خلال هذه الفترة قمنا بمتابعة تطور وزن الجسم بعد التشريح تم نزع الجهاز التنفسي وقمنا بوزنه و تقطيعه لتحضير مقاطع نسيجية " و النتائج التي حصلنا عليها كالتالي . ظهور تغير في وزن الجسم خلل في وزن الجهاز التنفسي، في النسيج الرئوي وذلك في الشكل النسيجي للرئتين وأخيرا هذه النتائج التي توصلنا اليها مشجعة وتستحق متابعة الدراسة بعينات أكثر أهمية

الكلمات المفتاحية : سمية الجهاز التنفسي ارنب , cyprodinil et fludioxonil



# SOMMAIRE

I.INTRODUCTION.....	01
---------------------	----

## Etude bibliographique

### Chapitre I : Généralités

I.1.Generalite.....	03
I.2.Classification.....	03
I.3. Particularité du lapin.....	03
1. 3.1. Comportement.....	03
1.3.2. Dentition du lapin .....	03
1. 3. 3. Donne biologique du lapin.....	05
1. 2.4. La reproduction du lapin.....	05
I..2.Rappel.....	06
2.1. Anatomie des poumons.....	06
2.2. Conformation externe du poumon droit.....	06
2. 2. 3. Conformation externe du poumon gauche.....	09
I.2.2 Histologie des poumons.....	11
I.2. 1. Bronche extra lobulaire.....	11
2. 2.1 Tissu pulmonaire .....	11
2. 2.3 Tissu pulmonaire .....	13
2. 2.4 Alvéole pulmonaire .....	13
I.2. 3. Physiologie des poumons.....	14
A. Fréquence respiratoire.....	14
B. Mécanique de respiration.....	16
C. Particularité du lapereau.....	16
D. Flore nasorespiratoire.....	16
E. Physiologie de l'éternuement.....	17

## CHAPITRE II : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE Switch (fludioxonil et cyprodinil

### Partie pratique

II. Pesticide.....	18
1.1. Définition.....	18
1.2. Classification des pesticide.....	19
1.3. Composition d'une formulation pesticides.....	19
1.3.1. Matière active.....	19
1.3.2. Solvant.....	19
1.3.3. Surfactant.....	19
1.3.4. Adjuvant.....	19
1.4. Toxicité des pesticide .....	20
II.2. Généralité sur la préparation switch (le cyprodinil et fludioxonil).....	20
2.1. Définition.....	20
2.2. Propriétés physicochimiques.....	21
2.3. Composition.....	21
2.4. Formulation.....	21
2.5. Classe toxicologique.....	21
2.6. Stabilité.....	22
2.7. Salubrité.....	22
3. Propriété et mode d'action .....	22
4. Propriété pharmacologique .....	23
4.1. Classe thérapeutique .....	23

4.2. Indication thérapeutique et posologie.....	23
4.3. Mode d'administration.....	24
4.4. Absorption / distribution / excrétion.....	24
5.1. Toxicité.....	27
5.2. Comportement dans l'environnement.....	27

### **Chapitre III : Etudes expérimentale**

I. Lieux et la durée d'expérimentation.....	28
I. Matérielle .....	28
I.1. Matérielle biologique.....	28
I.2. Matérielle non biologique.....	28
II. Méthodologie... ..	31
II.1. Expérimentation.....	31
II.1.1. Protocole expérimental.....	32
II.1.2. Mode d'administration du médicament .....	32
II.1.3. Le poids corporels.....	33
II.2. La dissection.....	34
II.3. Prélèvement des organes .....	36
II.4. Technique histologique.....	36
II.4.1. Fixation des organes.....	36
II.4.2. Lavage et déshydratation.....	37

II.4.3. Déshydratation .....	37
II.4.4. Inclusion des pièces dans la paraffine.....	38
II.4.5. Micromisation et étalement des coupes.....	39
II.4.6. Déparaffinage.....	41
II.4.7. Coloration.....	41
II.4.8. Montage.....	42
II.4.9. La lecteur et la prise des photos .....	43

## **Partie pratique**

### Chapitre IV : Résultats et conclusion

III.1. Poids corporel.....	44
III.1.1. Poids corporel des lapins jeunes.....	44
III.1.2. Poids corporel des lapins adulte .....	45
III.1.3. Poids corporel des lapins âgée.....	46
IV.1. Résultats des coupes histologique chez les lapins.....	49
IV.2. Discussions.....	49
IV.2.1. Choix de la dose du médicament .....	49
IV.3. Conclusion.....	50
IV.3.1. L'étude histologique a révèlè.....	50
IV.4. Recommandation.....	51

## TABLE DES FIGURES

Figure 1	Anatomie du poumon droit (BARONE et <i>al.</i> 1973)	08
Figure 2	Anatomie du poumon gauche (BARONE R. et <i>al.</i> 1973)	10
Figure 3	Bronche extra –lobulaire .coupe transversale ; niveau E (HE) X 390. (ARVY et moré, 1975)	11
Figure 4	Tissu pulmonaire. Coupe transversale ; niveau F (HE) X 30. (ARVY et moré, 1975)	12
Figure 5	Tissu pulmonaire. Coupe transversale ; niveau F. (HE) X 240. (ARVY et moré, 1975).	13
Figure 6	Alvéoles pulmonaires. Coupe transversale ; niveau F. (HE) X 900. (ARVY et moré, 1975).	14
Figure 7	structure chimique de fludioxonil et cyprodinil	21
Figure 8	Photo de Lapin <i>Oryctolagus cuniculus</i> (Personnel, 2018).	27
Figure 9	Photo de médicament Cyprodinil et Fludioxonil (Personnel, 2018).	28
Figure 10	Photos de certains matériels utilisés dans l’expérimentation (Personnel, 2018)	30
Figure 11	Photos de certains appareils utilisés dans l’expérimentation (Personnel, 2018).	31
Figure 12	Photo d’élevage des lapins au cours de l’expérimentation (Personnel, 2018)	32
Figure 13	Photos des étapes de la préparation de solution de Cyprodinil et Fludioxonil (Personnel, 2018).	33
Figure 14	Photo de la pesée de lapin (Personnel, 2018)	33
Figure 15	Photos de la dissection d’un lapin (Personnel, 2018).	35
Figure 16	Photo de la disposition des poumons (personnel, 2018).	36
Figure 17	Photo de la pesée du poumon(2018).	36
Figure 18	Photo de la Fixation des organes dans le formol 10%( Personnel, 2018)	37
Figure 19	préparation des pièces en vue de la déshydratation. (Personnel, 2018).	37
Figure 20	Préparation des pièces en vue de la déshydratation. (Personnel, 2018).	38
Figure 21	les étapes de confectionnes blocs. (Personnel, 2018).	39
Figure 22	Photos des étapes de l’inclusion et confection des blocs (Personnel, 2018).	40
Figure 23	Photos de la Micromisation et l’étalement des coupes (Personnel, 2018).	41

Figure 24	Photo représente les différents bains de coloration par l'Hématoxyline Eosine (Personnel, 2018)	42
Figure 25	(A) EUKITT ;( B) montage. (Personnel, 2018).	42
Figure 26	Photo des lames histologiques du poumon des lapins (Personnel, 2018)	43
Figure 27	Photo du Microscope optique (Personnel, 2018).	43
Figure 28	l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins jeunes témoins et traités peser chaque semaine.	44
Figure 29	l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins adultes témoins et traités peser chaque mois.	45
Figure 30	l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins âgés témoin et traités peser chaque mois.	46
Figure 31	FIGURE 30 : effets structuraux du Switch (fludioxonil et cyprodinil), sur le tissu pulmonaire des jeunes :	48

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	position taxonomique du lapin et indication des régions où vivent les différents lagomorphes (GRASSE ET DEKEYSER, 1955 in : LEBAS, 1984)	4
Tableau 2	Paramètres respiratoires du lapin de laboratoire (d'après WEISBROTH S.H., FLATT R.E., KRAUS A.L. 1974)	15
Tableau 3	Liste du matériel et des produits utilisés dans la partie expérimentale.	29
Tableau 4	Poids corporel chez les lapins jeunes (kg) témoin et traités.	44
Tableau 5	Poids corporel chez les lapins adultes (kg) témoin et traités.	45
Tableau 6	Poids corporel chez les lapins âgés (kg) témoin et traités.	46

## Introduction

L'appareil respiratoire assure les échanges gazeux, et jouer un rôle fondamental dans la régulation de la température et le métabolisme de l'eau. Le système respiratoire du lapin Représente l'une de ses parties anatomique les plus délicates et les plus sujettes aux maladies. (Germain J., 1979)

Les pesticide ont un rôle très important dans la production agricole, ainsi leur utilisation est devenue impérative pour l'augmentation et amélioration de la qualité. Cependant, ces pesticide se retrouve souvent dans l'environnement avec la même ou plus d'effet sur les animaux et l'homme, vu l'importance de ces risques pour la santé animale et humaine on a choisi d'étudier un produit très utilisés le **Switch (fludioxonil et cyprodinil)**, on sait que certains pesticides perturbent la différenciation sexuelle masculine in vivo en antagonisant le récepteur androgénique (AR) (Gray et al., 1994; Lambright et al., 2000; Ostby et al., 1999) ou en interférant avec les enzymes stéroïdiennes dans la vie foétale ( Blystone et al., 2007, Vinggaard et al., 2005). Ces pesticides peuvent agir ensemble pour produire des effets combinés (Christiansen et al. 2008, Vinggaard et al. 2005), qui peuvent également se produire en combinaison avec d'autres produits chimiques connus pour perturber l'action androgène (Rider et al. 2008, 2009). Les données provenant des résidus alimentaires indiquent qu'il existe un risque potentiel d'exposition humaine simultanée à au moins certains de ces pesticides.

Nous avons déjà signalé qu'un certain nombre de pesticides à usage courant sont antiandrogéniques (Orton et al. 2011). En utilisant ces données, nous avons formulé dès les pesticides les plus communs présents dans les aliments en Algérie. Un grand nombre de ces pesticides sont également présents aux États-Unis (par exemple, fludioxonil, dans 26% des fraises et 14% des raisins, fenhexamide, dans 24% des fraises, ortho-phénylphénol, dans 34% des oranges, diméthomorphe, dans 28 % de laitues, cyprodinil dans 27% des raisins, pyriméthanil dans 31% des fraises, chlorprophame dans 76% des pommes de terre) (US Environmental Protection Agency 2011). Étant donné que les procédures d'évaluation des risques ne tiennent actuellement pas compte des effets de mélange, il est possible que les risques pour la santé reproductive des hommes dus aux pesticides soient sous-estimés. Bien que des effets antiandrogéniques aient été décrits pour certains pesticides, dont certains sont désuets (Birkhoj et al. 2004, Kjærstad et al. 2010, Nellemann et al. 2003), des données

similaires avec des pesticides plus répandus manquent. Étant donné que de nombreux pesticides d'usage courant agissent comme des antagonistes AR in vitro (Kojima et *al.* 2004, Orton et *al.* 2009, 2011), il est plausible de supposer que ces pesticides pourraient également avoir des effets de mélange. Cependant, les preuves empiriques à l'appui de cette idée font défaut. Comme aucun des pesticides choisis pour nos études sur les mélanges n'a été testé in vivo, il était important d'examiner si ces substances ont la capacité d'agir conjointement in vivo. Si cela s'avérait être le cas, cela créerait des alertes pour la santé publique.

## **CHAPITRE I**

### **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

## 1. Généralité :

### 1.1. Généralité :

Les lapins forment avec les lièvres la famille des léporides de l'ordre des lagomorphes.

Celle-ci ce sont des petits mammifères à fourrure, aux longues oreilles et à la queue courte. Qui confondu avec celui des rongeurs, en est aujourd'hui distinct, sur la base d'un certain nombre de différences physiologique et morphologiques.

Les lagomorphes sont caractérisés par la présence de deux paires d'incisives à la mâchoire supérieure, et d'une paire à la mâchoire inférieure. Ces dents ont la particularité de pousser de façon permanente, leur taille étant limitée par l'usure due au frottement mutuel des incisives inférieures et supérieures.

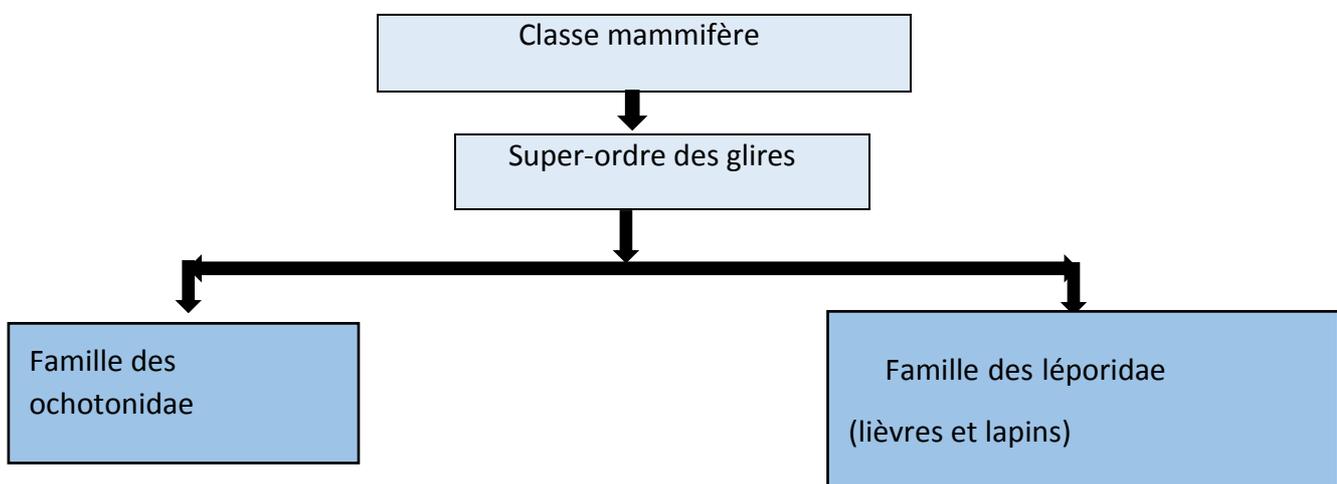
Les lagomorphes sont des animaux coureurs : leurs pattes arrière sont longues et musclées. Leur régime est herbivore, et leur tube digestif abrite des bactéries qui leur permettent de digérer la cellulose.

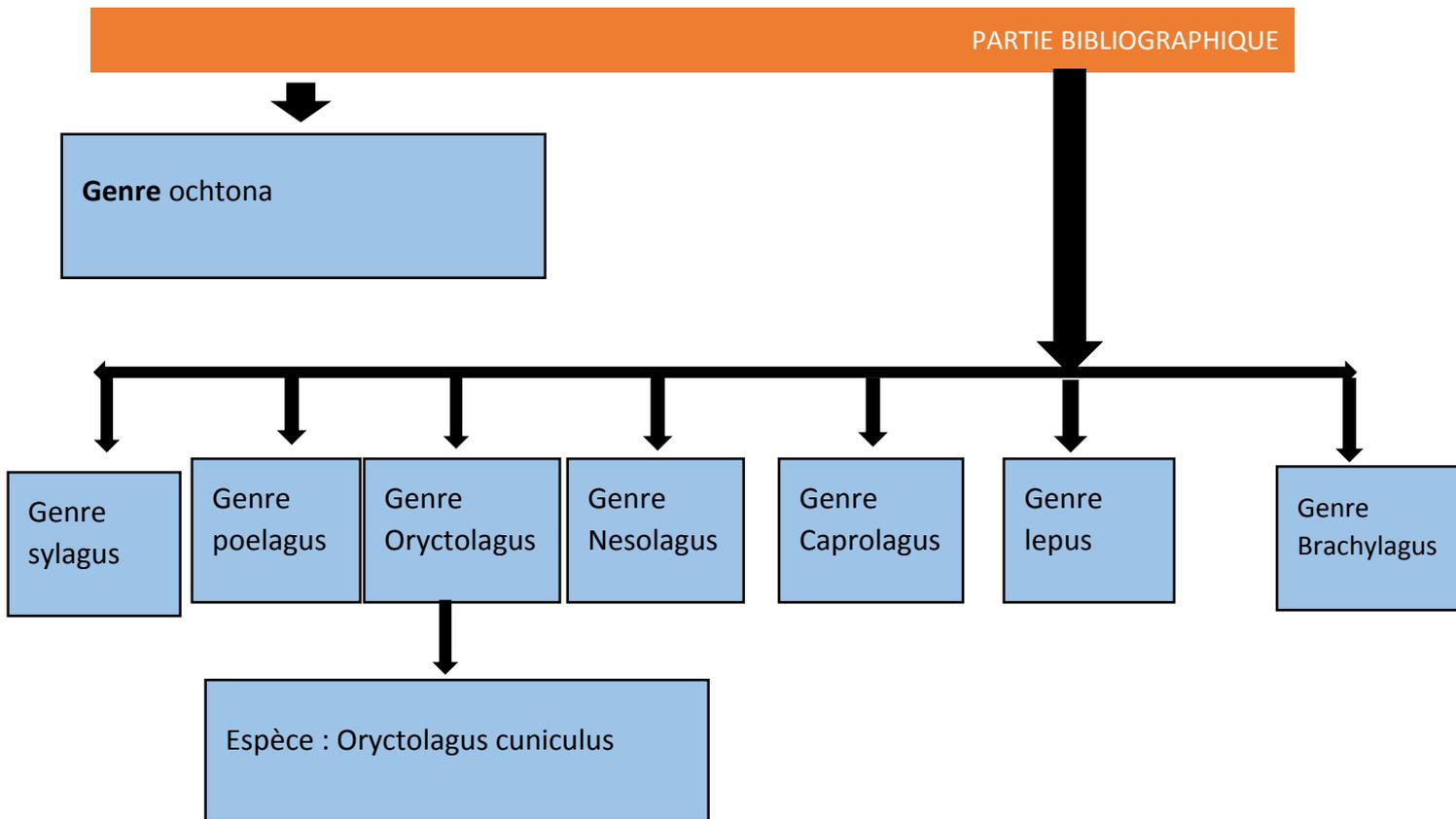
Les lapins et les pikas ont un mode de vie grégaire et s'installent dans des terriers, tandis que les lièvres vivent plutôt seuls, dans des nids. Les lapereaux naissent nus et les yeux fermés, tandis que les jeunes lièvres naissent couverts de fourrure et les yeux ouverts. (ANONYME, 2005).

### 1.2. Classification

Les lagomorphes forment un ordre rassemblant deux familles, celle des léporides, qui groupe lapin et lièvres, et celle des ochotonidés, ou pikas (ANONYME, 2005).

La position taxonomique du lapin est donnée au tableau 1 :





**Tableau 1** : position taxonomique du lapin et indication des régions où vivent les différents lagomorphes (GRASSE ET DEKEYSER, 1955 in : LEBAS, 1984)

### 1.3. Particularités des lapins :

#### 1.3.1. Comportement :

Le lapin est un animal craintif qui aime le calme et n'apprécie pas le bruit intempestif qui le met en état de stress.

Les lapereaux ne tètent qu'une fois par jour.

Sevrage à partir (28 jours et pratique 32-35 jours) (LICOIS., 2006).

#### 1.3.2. LA DENTITION DU LAPIN :

Le lapin a une dentition spéciale caractérisée par la croissance continue des dents et l'absence des canines.

Les dents jugales prémolaires et molaires présentent un relief caractéristique formé de plis d'émail transversaux ; elles sont séparées des incisives par un diastème créé par l'absence des canines.

La formule dentaire est : I 2/1 - C 0/0 - PM 3/2 - M3/3.

Cette formule est la même pour tous les Léporidés. Elle est différente de celle des Ochotonidés chez qui, il n'y a que 2 molaires par demi-mâchoire inférieure.

Les incisives poussent plus vite que les dents jugales, leur vitesse de croissance est estimée à 2,5 mm/semaine.

La nature spécialisée des dents et la mastication qui peut se faire dans les deux sens (longitudinal et transversal) assurent un broyage très fin des aliments.

Ce broyage peut devenir insuffisant après une privation momentanée de nourriture ; les particules grossières qui en sont issues peuvent provoquer des lésions digestives que certains estiment être l'une des causes de l'entérite mucoïde (VIGUIE., 1981).

### **1.3.3. Données biologiques du lapin :**

Poids (kg)	2,5 -- 8 ;
Esperance de vie (ans)	8ans ;
Température (°C)	38 – 39,5 ;
Fréquence cardiaque	120 – 330 battements / minute ;
Fréquence respiratoire	38 – 65 mouvements / minute ;
Volume sanguin	60 ml / kg
La formule dentaire est	I 2/1 C 0/0 PM 3/2 M3/3.

### **1.3.4. La reproduction du lapin :**

Age de la puberté	5 – 8 mois (femelle) ; 6 – 7 mois (male)
Saison sexuelle	tout l'année ;
Durée de cycle	14 – 16 jours ;
Durée de gestation	30 – 35 jours ;
Nombre de petits	5 – 7 lapereaux
Durée de lactation	4 – 5 semaines ;

Sevrage (semaines)

4- 6

(DELAPIERRE., 2001)

## **2. Rappel :**

### **2.1. ANATOMIE DES POUMON :**

Les poumons sont rose vif et nettement dissymétriques, en effet le territoire crânial est très réduit, encore une fois du fait de la position très crâniale du cœur chez le lapin.

Les scissures inter lobaires sont profondes mais n'atteignent pas le hile pulmonaire, qui est très crânial.

Le poumon droit possède quatre lobes (crânial, moyen, caudal et accessoire). Le lobe caudal représente les deux tiers de ce poumon. Le lobe accessoire est de petite taille. (QUESENBERRY et HILLYER., 1993)

Le poumon gauche possède deux lobes (crânial et caudal). Le lobe caudal représente les trois quarts de ce poumon.

Les lobes crâniaux sont petits (surtout le lobe crânial gauche) (MEREDITH., 2000) ils ne recouvrent pas la partie crâniale du péricarde.

Les poumons contiennent de très nombreuses alvéoles. (LEBAS., page consultée le 31 décembre 2017).

### **2.2 - Conformation EXTERIEURE DU POUMON DROIT :**

Le poumon droit est nettement plus volumineux que le gauche. Il est divisé en

2 grands lobes antérieur et postérieur par une scissure verticale parallèle au bord ventral ; la scissure inter lobaire caudale.

Le lobe antérieur qui est ovale et assez développé est lui-même divisé en un lobe crânial et en un lobe moyen par une scissure inter lobaire crâniale horizontale, perpendiculaire à la précédente.

Le lobe postérieur massif et triangulaire, constitue le lobe caudal ou lobe diaphragmatique.

Ce lobe représente près des deux tiers du poumon ; il est généralement indivis, sauf chez des rares sujets où il a tendance à être séparé en deux par une scissure peu profonde parallèle à la scissure inter lobaire caudale.

Le lobe caudal porte à sa face interne un lobe accessoire ou lobe azygos inséré près du hile par un pédicule grêle.

Le lobe azygos est un petit lobe d'aspect pyramidal, qui chez certains sujets est divisé en 2 lobules par une scissure longitudinale partant de sa base.

En résumé, le poumon droit est constitué de 4 lobes

- le lobe crânial ou lobe apical.
- le lobe moyen ou lobe cardiaque.
- le lobe caudal ou lobe diaphragmatique.
- le lobe accessoire ou lobe azygos. (BARONE et *al.* 1973) .

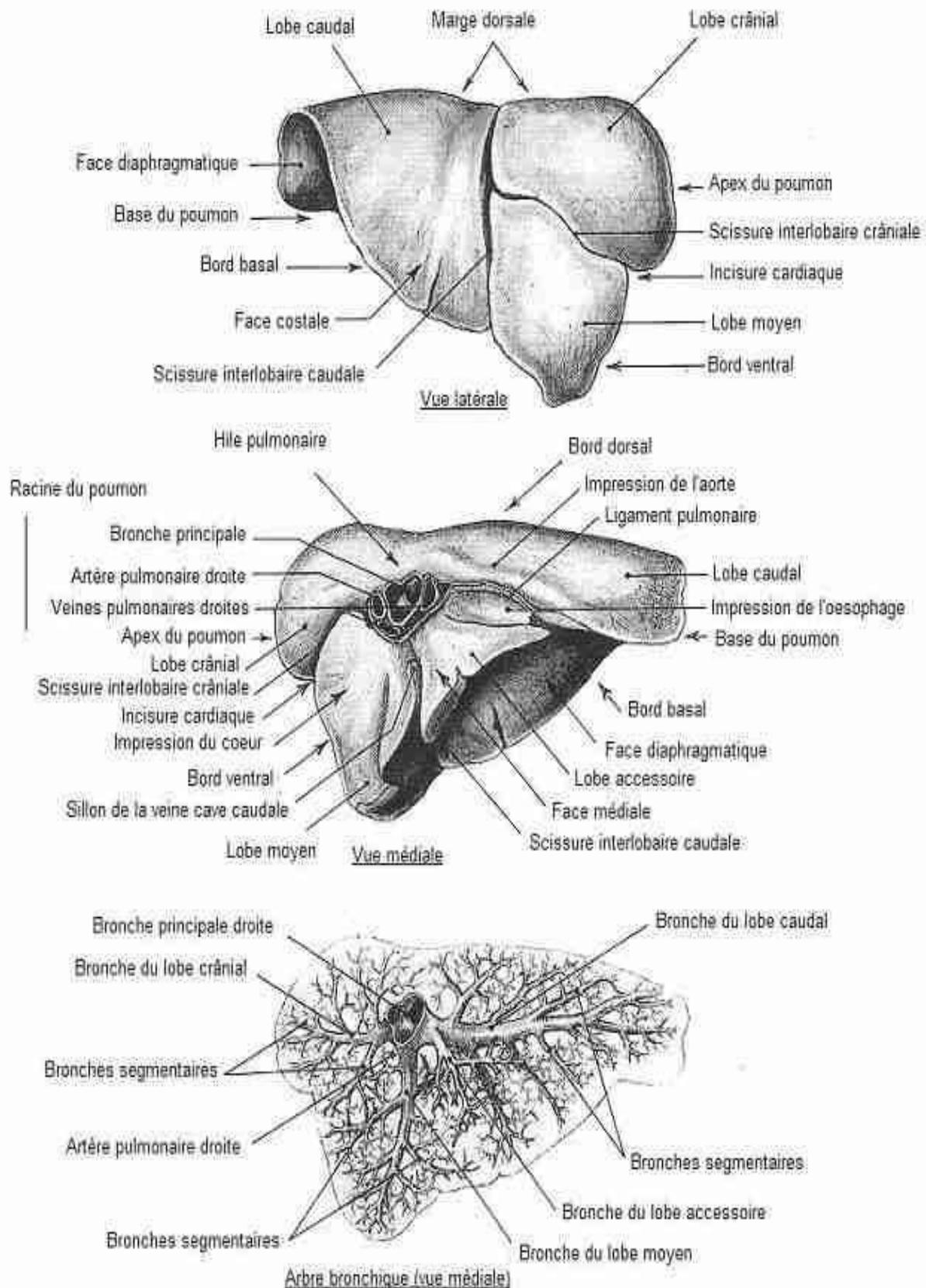


Figure 1 : Anatomie du poumon droit (BARONE et al. 1973)

### **2.3. Conformation EXTERIEURE DU POUMON GAUCHE :**

Le poumon gauche est également divisé en lobes antérieur et postérieur par une scissure interlobaire caudale exactement comme à droite.

Le lobe antérieur moins développé qu'à droite, est divisé chez la plupart des sujets par une scissure interlobaire crâniale incomplète. Chez d'autres sujets, le lobe antérieur forme un lobe unique : le lobe cordiapical.

Le lobe postérieur forme le lobe diaphragmatique qui est massif et triangulaire comme à droite. Il ne porte pas de lobe accessoire. Sa face costale peut être marquée d'une scissure superficielle parallèle à la scissure interlobaire caudale exactement comme sur le lobe diaphragmatique droit.

Ainsi le poumon gauche comporte 2 lobes principaux le lobe cordiapical le plus souvent divisé par une scissure incomplète en lobes apical et cardiaque, le lobe diaphragmatique généralement indivis. (BARONE R. et *al.* 1973)

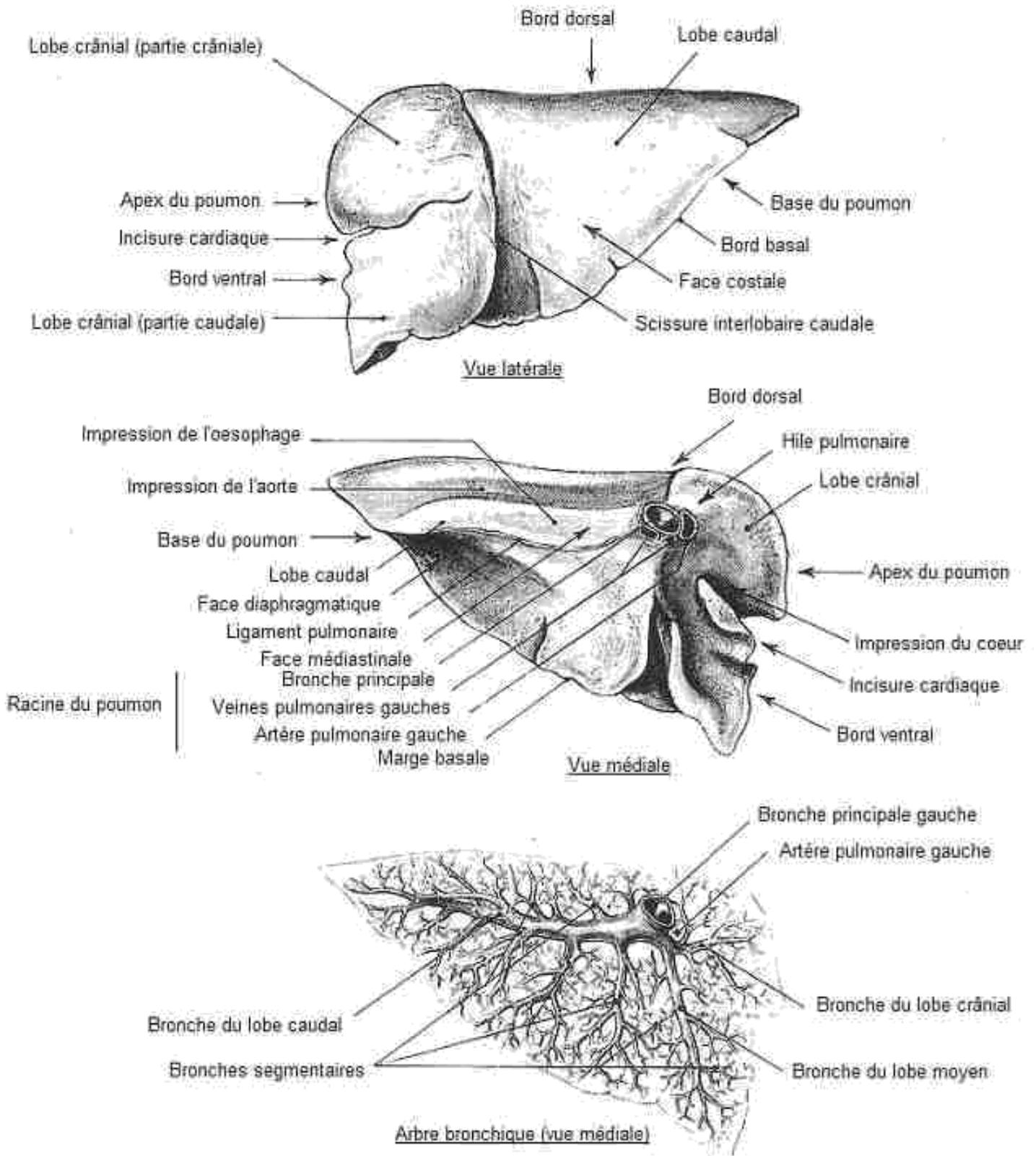
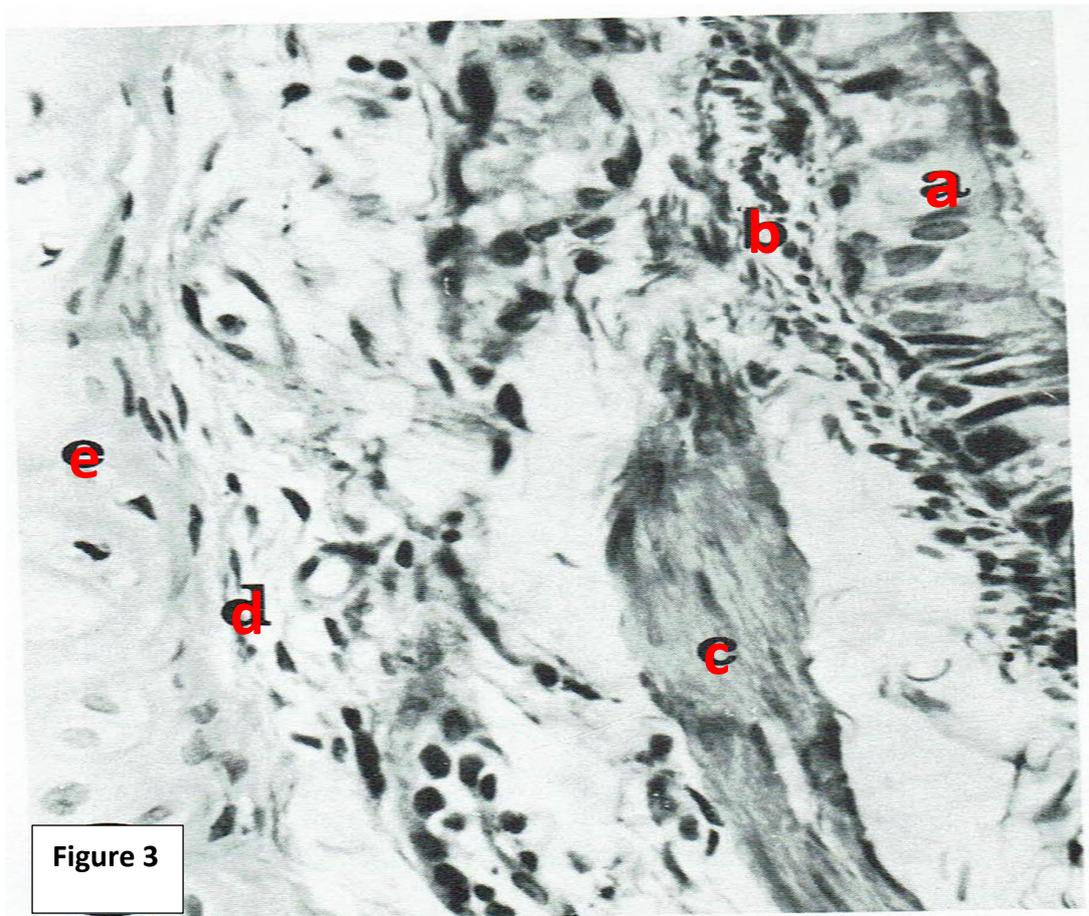


Figure 2 : Anatomie du poumon gauche (BARONE R. et al. 1973)

## 2.2. Histologie des poumons :

### 2.2.1 : Bronche extra –lobulaire (1) :

- a) Epithélium respiratoire cilié.
- b) Lamina propria.
- c) Muscle lisse (muscle de Reissenssen).
- d) Perichondrium.
- e) Cellules cartilagineuses. (ARVY et moré, 1975)



**Figure3** : Bronche extra –lobulaire .coupe transversale ; niveau E (HE) X 390. (ARVY et moré, 1975)

### 2.2.2 : Tissu pulmonaire. (2) :

- a) Epithélium cilié d'une bronchiole extra lobulaire.

- b) Cartilage de la bronchiole.
  - c) Vaisseau sanguin.
  - d) Bronchiole terminale avec épithélium continu.
  - e) Canal alvéolaire.
  - f) Alvéoles.
- (ARVY et moré, 1975)

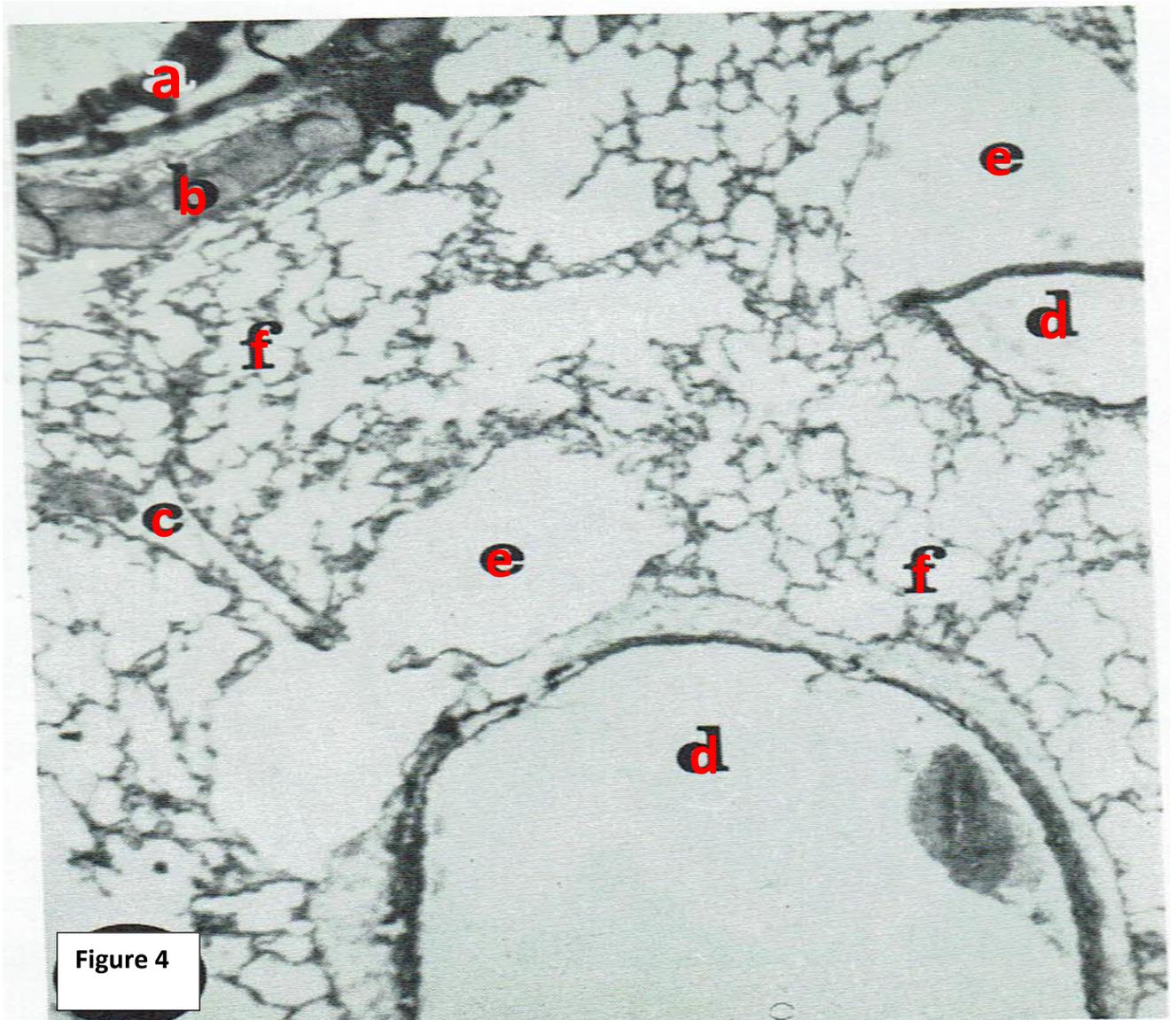
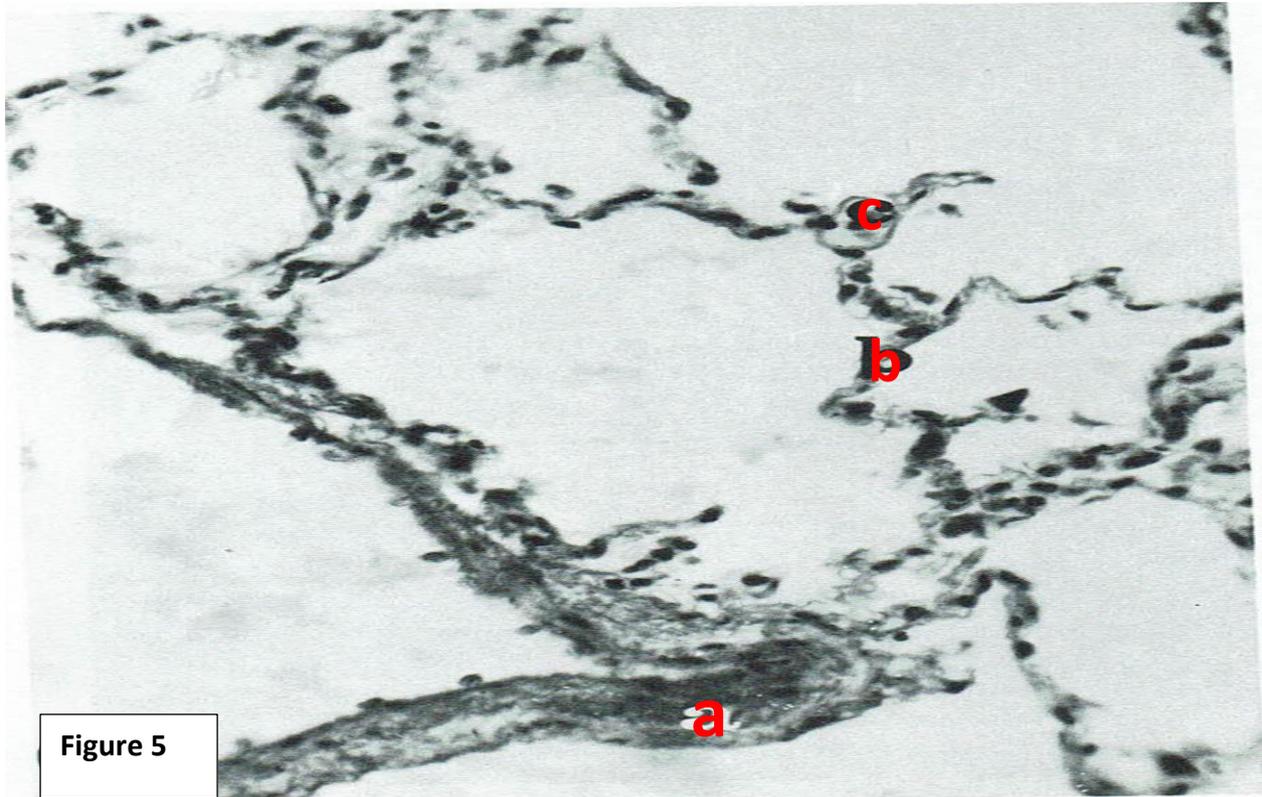


Figure 4

Figure 4 : Tissu pulmonaire. Coupe transversale ; niveau F (HE) X 30. (ARVY et moré, 1975)

### 2.2.3 : Tissu pulmonaire. (3) :

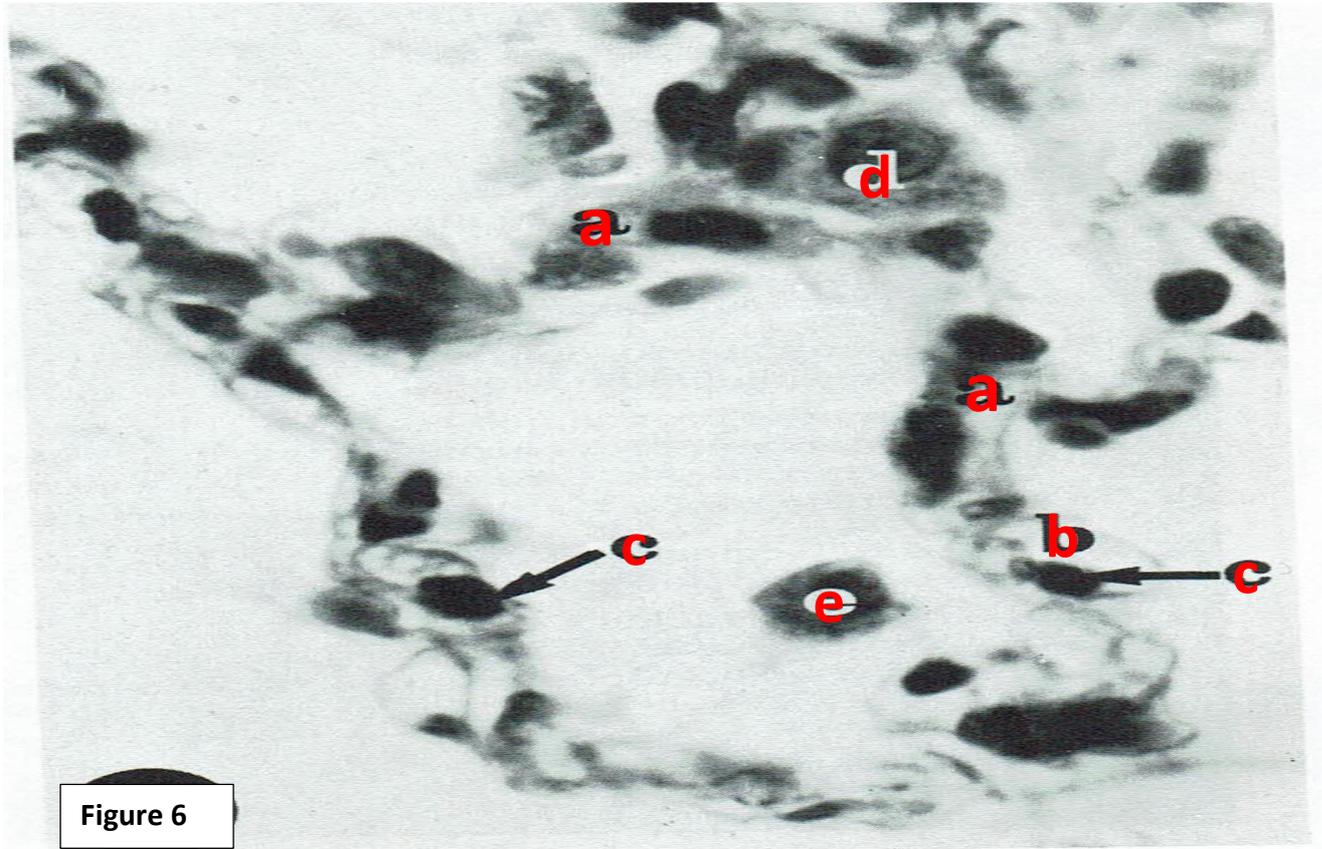
- a) Epithélium terminale d'une bronchiole.
- b) Paroi inter- alvéolaire.
- c) Petite veine. (ARVY et moré, 1975).



**FIGURE 5** : Tissu pulmonaire. Coupe transversale ; niveau F. (HE) X 240. (ARVY et moré, 1975).

### 2.2.4 : Alvéoles pulmonaire. (3) :

- a) Cellule alvéolaire.
- b) Capillaire.
- c) Hématie.
- d) Macrophage dans la paroi alvéolaire.
- e) Macrophage libre (cellule à poussière). (ARVY et moré, 1975).



**Figure 6** : Alvéoles pulmonaires. Coupe transversale ; niveau F. (HE) X 900. (ARVY et moré, 1975).

### 2.3 : Physiologie du poumon :

#### A-Fréquence respiratoire :

La fréquence respiratoire du lapin se situe entre 20 et 65 mpm en moyenne. BERGHOFF P.C. (1990). Chez un lapin au repos. Elle peut atteindre 90 mpm. (LEBAS., page consultée le 31 décembre 2017). Elle est en moyenne plus élevée chez le lapin nain que chez le lapin classique. (GUITTIN., 1996).

L'augmentation de température entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire.

L'ammoniac influence cette fréquence respiratoire : lorsque l'air inspiré est chargé d'une grande quantité d'ammoniac, la fréquence diminue et la respiration devient plus ample. (LEBAS., page consultée le 31 décembre 2017).

La réduction du volume d'air inspiré par unité de temps du fait d'une forte charge de l'air en ammoniac peut être en partie assimilée à une phase prolongée d'anoxie partielle. (LEBAS., page consultée le 31 décembre 2017).

De nombreux paramètres régissent le fonctionnement de la respiration chez le lapin (*tableau 2*).

Les paramètres présentés ici ont été mesurés chez le lapin de laboratoire mais peuvent être extrapolés pour le lapin nain.

Paramètre	Valeurs usuelles
Compliance pulmonaire	
Absolue	3,5-10,8 mL/cmH <sub>2</sub> O
Par g de poumon	0,44-1,04 mL/cmH <sub>2</sub> O
Par mL de poumon	0,19-0,41 mL/cmH <sub>2</sub> O
Compliance de la paroi thoracique	
Absolue	8,2-10,6 mL/cmH <sub>2</sub> O
Par g de poumon	0,94-1,2 mL/cmH <sub>2</sub> O
Par mL de poumon	0,4-0,6 mL/cmH <sub>2</sub> O
Résistance pulmonaire	
Absolue	15,3-42 cmH <sub>2</sub> O/L/s
Par g de poumon	159-445 cmH <sub>2</sub> O/L/s
Par mL de poumon	400-732 cmH <sub>2</sub> O/L/s
Travail de la respiration	798-2500 g.cm/mn
Rapport de compliance paroi thoracique/poumon	0,95-2,43
Constante de temps	0,087-0,193
Capacité résiduelle fonctionnelle	11,3 mL
Volume tidal	15,8-24,6 mL
Volume minute	0,37-1,14 L/mn
Consommation d'oxygène	640-850 mL O <sub>2</sub> /g

**Tableau 2** : Paramètres respiratoires du lapin de laboratoire (d'après WEISBROTH S.H., FLATT R.E., KRAUS A.L. 1974)

### **B-Mécanique de la respiration :**

Du fait de la conformation anatomique de son appareil respiratoire. (QUINTON J.F. 2003). La respiration du lapin s'effectue obligatoirement par le nez (ANDREU DE LAPIERRE E. 2007); l'intégrité des narines, de l'os nasal et des sinus est donc indispensable.

La respiration par la bouche a lieu uniquement en cas de détresse respiratoire sévère (HARCOURT BROWN F. 2002). Le nez du lapin remue de haut en bas lors de la respiration. Attention cependant, on ne peut pas évaluer la fréquence respiratoire en comptant le nombre de mouvements nasaux (MEREDITH A. (2000). Ce mouvement n'est plus visible sur un animal anesthésié (MEREDITH A. 2000a).

Les mouvements respiratoires se font surtout par contraction du diaphragme MEREDITH A. 2000a). Les muscles intercostaux interviennent peu ((.HARCOURT BROWN F. 2002).

Comme chez tous les Mammifères, le parcours de l'air inspiré dans le tractus respiratoire est le suivant : inspiré par les narines, l'air passe dans les cavités nasales et les sinus où il est réchauffé et filtré. Il traverse ensuite l'oropharynx, le larynx, la trachée et les bronches primaires et secondaires, pour finir au niveau des alvéoles pulmonaires, où ont lieu les échanges gazeux.

La chasse de l'air lors de l'expiration se fait passivement. (BOUCHER S., NOUAILLE L. 2002)

### **C-Particularités du lapereau :**

Chez le lapereau, la fréquence respiratoire augmente jusqu'à l'âge de 90 à 100 jours, puis se stabilise.

Le très jeune lapin résiste bien à l'anoxie : 30 à 35 minutes justes après la naissance, contre 3 à 5 minutes pour un lapin adulte.

A l'âge de 15-18 jours, l'aptitude à résister à l'anoxie devient la même que pour l'adulte. (LEBAS., page consultée le 31 décembre 2017)

### **D-Flore nasorespiratoire :**

De très nombreux germes ont été retrouvés dans la flore nasorespiratoire normale du lapin : *Moraxella sp.* Et *Microcoques sp.* (BOUSSARIE D. 2003). Surtout, mais aussi *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus epidermis*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas sp.* Ainsi que des germes habituellement résidents de la flore digestive comme *Escherichia coli*, *Enterobacte*

*agglomerans*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus faecalis*, *Alcaligenes faecalis*, vraisemblablement du fait du comportement caecotrophe. (DETAILLE., 2008).

#### **E-Physiologie de l'éternuement :**

L'éternuement est un signe clinique fréquent lors d'affection respiratoire, souvent associé à un jetage nasal. Il correspond à un phénomène naturel d'expulsion réflexe d'air par les cavités nasales. (OGLESBEE B.L. 2006), en réponse à la stimulation de récepteurs irritables sous-épithéliaux. (ROSENTHAL K.L. 2007). Ce réflexe, relativement fréquent chez le lapin, est accentué par l'irritation de la muqueuse nasale et l'accumulation de sécrétions dans les cavités nasales. (OGLESBEE B.L. 2006).

Les lapins éternuent à une distance de 2 mètres. (RICHARDSON V.G.C.2000).



## **II.1. Pesticides**

### **1.1. Définition :**

Le mot pesticide se compose du suffixe commun (cide) du latin caedo, caedere qui signifie tué, et du mot pestis qui désigne un animal nuisible, un fléau. Donc Les pesticides sont des tueurs de parasites et ravageurs.

Le Codex Alimentaire (FAO/OMS, 1994), définit comme pesticide toute ou un mélange de substances destinées à prévenir, détruire ou contrôler tout parasite, y compris des vecteurs de maladies humains ou animaux, espèce indésirables de plantes ou d'animaux qui causent des dommages pendant ou interférer la production, l'entreposage, le transport, la distribution et la transformation de denrées alimentaires, de bois. De produits agricoles, des aliments pour animaux ou qui peuvent être administré aux animaux pour le contrôle des insectes, des arachnides ou d'autres organismes nuisibles dans ou sur leur corps. En effet de terme comprend les produits chimiques naturels ou de synthèse utilisées comme des régulateurs de croissance, des correcteurs de carence, des défoliants, des agents de dessiccation et des agents d'éclaircissage et des substances appliquées aux cultures avant ou Après la récolte pour éviter toute détérioration (Anonyme 1 ).

Leur immense succès dans les applications agricoles afin d'optimiser la productivité des denrées, a entraîné une étendue rapide de leur production et utilisation. Mais, vu leurs propriétés toxicologiques, ubiquité, persistance, présence et concentration dans la chaîne alimentaire, ils constituent un véritable danger, et sont actuellement considérés parmi Les principaux polluants environnementaux, à l'origine de résidus toxiques dans l'air, le sol et l'eau. Leur utilisation massive dans les secteurs agricoles, industriels et médicaux constitue donc une réelle menace mondiale.

### **1.2. Classification des pesticides :**

Les produits phytosanitaires, ou phytopharmaceutiques sont utilisés en milieu végétal, agricole le plus souvent. Les pesticides sont généralement classés selon leur fonction ; Les trois principales sont les suivant :

- Les herbicides : contre les mauvaises herbes.
- Les fongicides : contre les champignons et les moisissures.
- Les insecticides : contre les insectes.

D'autres familles, moins fréquentes, peuvent également être répertoriées :

- Les rodenticides : contre les rongeurs.
- Les raticides : contre les rats.
- Les germicides : contre les germinations des graines.
- Les molluscicides : contre les mollusques.
- Les nématodocides : contre les nématodes (ou vers ronds) (Bonney, 2012)

Les pesticides sont parfois classés en fonctions de leur substance active majoritaire qui compose les produits phytosanitaires, autrement dit leur groupe chimique. Les principaux groupes sont : Les organochlorés, les organophosphorés, carbamates, pyréthroïdes, triazines et les urées substituées. Compte tenu de variété de pesticides disponibles sur le marché, il existe un très grand nombre de familles chimiques (El Mrabet et *al*, 2008).

### **1.3. Composition d'une formulation pesticide :**

**1.3.1. Matière active :** est la partie la plus importante d'un produit, car c'est le produit chimique toxique qui tue /lutte contre le ravageur visé. Tous les autres produits chimiques dans la formulation sont là pour l'aider. Il est très important d'identifier les matières, actives afin d'être en mesure de remonter la filière et d'en savoir plus sur le pesticide.

**1.3.2. Solvant :** un produit chimique utilisé pour dissoudre la ou les matières actives pour les rendre liquides. Peut être lui-même toxique et a sa propre classification de risque, par exemple, le toluène et xylène.

**1.3.3. Surfactant :** abréviation d'agent actif de surface, appelée aussi humecteur, épandeur et collant réduit la tension de la surface, augmente l'émulsion, diffusion et les propriétés humectantes des formulations liquides pour permettre au pesticide de coller aux parasites ou de s'étendre de manière plus uniforme sur les feuilles et les surfaces de la plante.

**1.3.4. Adjuvant :** un produit chimique qui réduit le potentiel de nuisance à une récolte par un pesticide. Un produit chimique ajouté à un pesticide pour en accroître l'efficacité il n'est actif qu'en présence des matières actives des pesticides (Anonyme 2).

#### 1.4. Toxicité des pesticides :

On distingue différents degrés de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité sub-aiguë et la toxicité chronique ou (indirecte) qui résulte de l'absorption répétée de petites doses de produits.

Suite aux nombreuses constatations faites sur le terrain après les épandages insouciants de pesticides toxiques effectués ces 20 dernières années, les scientifiques ont mis en évidence quatre types d'effets de ces produits sur la faune et l'homme, à savoir :

- des effets cancérigènes : provenant des tumeurs.
- des effets mutagènes : entraînant des modifications du matériel génétique de la cellule.
- des effets tératogènes : entraînant des malformations de l'embryon. (El Azzouzi, 2013).
- des effets reprotoxiques : affectent la fécondité et/ou la fertilité (réversible ou irréversible).

### III.2.Généralités sur la préparation Switch (le cyprodinil et le fludioxonil) :

#### 2.1. Définition :

La préparation SWITCH est un fongicide systémique pour le contrôle du botrytis (pourriture grise) dans le fraisier, cultures maraichères et la vigne , et le moniliose des arbres fruitiers à noyaux , composé de 375 g/kg de cyprodinil (pureté minimale de 99 %) et de 250 g/kg de fludioxonil (pureté minimale de 95%), se présentant sous la forme de granulés dispersables dans l'eau (WG), appliqué par pulvérisation. **(Fiche de données de sécurité).**

**Fabricant :** Syngenta Angleterre, Earls Road Grangemouth, Stirlingshire, FK3 8XG, Angleterre.

Fournisseur : Syngenta protection des plantes, Agro SAS, Bâle, Suisse.

Adresse e-mail : [safetydatasheetcoordination@syngenta.com](mailto:safetydatasheetcoordination@syngenta.com).

**Le cyprodinil :** est une substance active de produit phytosanitaire, qui présente un effet fongicide, et qui appartient à la famille chimique des anilinopyrimidines.

**Le fludioxonil** : est un fongicide à large spectre qui appartient à la famille des phénylpyrrol.

## 2.2. Propriétés physico-chimiques :

### Cyprodinil :

Formule brute  $C_{14}H_{15}N_3$  [Isomères]

Masse molaire 225,289 ± 0,0129 g/mol, C 74,64 %, H 6,71 %, N 18,65 %, PKa : 4,44 , T° fusion : 75,9 °C

Solubilité : 13 mg·L<sup>-1</sup> dans l'eau à 25 °C

Pression de vapeur saturante : 3,68.10<sup>-6</sup> mmHg à 25 °C

Durée de demi-vie : 25 jours. Ce paramètre, noté DT50, représente le potentiel de dégradation de cette substance active, et sa vitesse de dégradation dans le sol.

### Fludioxonil :

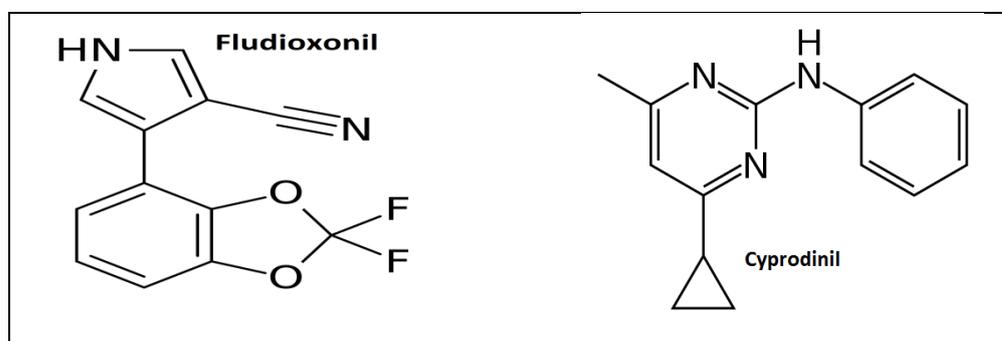
Formule :  $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ .

Masse molaire : 248,185 g/mol, PKa : 0.0.

Formule brute:  $C_{12}H_6F_2N_2O_2$ ;

CID PubChem: 86398.

ID ChemSpider : 77916.



**Figure 7** : structure chimique de fludioxonil et cyprodinil

## 2.3. Composition :

250g/l Fludioxonil + 375g/l Cyprodinil.

## 2.4. Formulation :

Granulés dispersibles dans l'eau.

## 2.5. Classe toxicologique :

Classe C.

**2.6. Stabilité :****Cyprodynil :**

Stable dans les conditions de stockage recommandées (sigma-aldrich,.2016), et hydrolytiquement stable (tomlin, c.d.s. (ed), 1994).

Stable en présence d'acier, d'étain et d'aluminium. Stable en présence d'ions de zinc (II), de cuivre (II) et d'aluminium (VI). Instable en présence d'ions de fer (II). Stable au soleil et températures élevées (us epa, 2002)

**Le fludioxonil :**

Les études de stabilité au stockage [2 semaines à 54°C avec ou sans sachets hydrosolubles et 2 ans à température ambiante dans l'emballage (papier/PET/Al/PE)] permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions.

La préparation ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation n'est pas hautement inflammable, ni auto inflammable à température ambiante

**2.7. Solubilité :****Cyprodynil :**

Dans l'eau 13 mg/L (pH 7.0) ; 20 mg/L (pH 5.0) à 25°C (MacBean C, ed)

**Fludioxonil :**

Dans l'eau, 1.8 mg/L à 25°C (MacBean C, ed).

**La préparation de Switch :**

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables. Les résultats des tests de suspensibilité et de spontanéité de la dispersion des substances actives montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées et que la dissolution des sachets hydrosolubles est efficace.

**3. propriétés et Mode d'action :****Le fludioxonil :**

Cette nouvelle matière appartient à la famille chimique des phénylpyrroles. Le fludioxonil, seul représentant de cette famille, est issu d'un composé naturel

dérivé d'un acide aminé : le tryptophane, naturellement synthétisé par les *Pseudomonas* et *Bacillus*.

Son mode d'action original et nouveau consiste à stimuler la synthèse du glycérol, un régulateur de la pression osmotique intercellulaire. Sur les champignons cibles, ce désordre provoque une hypertrophie des cellules et perturbe les échanges membranaires. La croissance du champignon est inhibée dès les premiers stades de développement (conidie, germination et croissance mycélienne).

Ce fongicide de contact (non systémique) possède une action préventive. Il présente la particularité de ressembler à une substance naturelle, la pyrrolnitrine, synthétisée par des bactéries du sol. Cette molécule reste fortement liée à la surface de la feuille, formant une barrière protectrice contre les champignons pathogènes.

#### **Le cyprodinil :**

Appartient à la classe des anilinopyrimidines et agit au niveau de la biosynthèse des acides aminés. Il perturbe l'activité de l'enzyme cystathionine  $\beta$ -lyase et en conséquence perturbe la formation d'homocystéine, le précurseur de la méthionine, ce dernier est l'un des constituants des protéines du champignon, et c'est un métabolite essentiel pour la croissance mycélienne, l'inhibition de sa biosynthèse interrompt le développement du champignon. Le cyprodinil bloque également la fabrication d'enzymes nécessaires à la pénétration des champignons pathogènes dans la plante.

Le cyprodinil diffuse dans la plante par systémie et mouvement translaminaire. Il est absorbé par la cuticule et les cires des feuilles et des fruits et est redistribué vers les autres organes des plantes.

#### **4. Propriétés pharmacologiques :**

##### **4.1. Classe thérapeutique :**

Switch est un fongicide qui combine des propriétés systémiques et de contacte.

##### **4.2. Indication thérapeutique et posologie :**

Culture	Parasites	Dose
---------	-----------	------

Fraisier	Botrytis	0.8 à 1 kg/ha
Cultures maraichère		
Vigne		
Légumineuse		
Laitue	Sclerotinia	0.6 kg/ha
Légumineuse		0.8 à 1 kg/ha
Fruits des arbres fruitiers à noyaux	Moniliose	60 g/ha
Fleurs et rameaux des arbres fruitiers à noyaux	Moniliose	20-30g/ha

#### 4.3. Mode d'administration :

Adapter la quantité de bouillie au développement de la végétation 300 à 500 litres/ha pour la vigne, 200 à 800 l/ha pour le fraisier et les cultures maraichères, et 800 à 1000 litres /ha pour les arbres fruitiers à noyaux.

#### 4.4. Absorption/distribution/excrétion :

##### Cyprodinil

Chez le rat, le cyprodinil radio marqué administré par gavage en dose unique de 0,5 ou 100 mg / kg pc, ou en doses répétées de 0,5 mg / kg pc par jour pendant 14 jours, a été rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal et excrété. Environ 75% (71-85%) d'une dose administrée par voie orale ont été absorbés en 48 heures. A une dose de 0,5 et 100 mg / kg de poids corporel, deux maxima plasmatiques de radioactivité ont été observés à environ 0,5-1 heure et 8-12 heures, probablement causés par la réabsorption de la matière excrétée dans la bile. Environ 92-97% de la dose administrée a été éliminée dans les 48 heures dans l'urine (48-68%), les selles (29-47%) et la bile (représentant jusqu'à 35.4% de la dose chez les rats canulés), avec l'élimination étant presque complète au jour 7. Sept jours après l'administration orale unique ou répétée à la plus faible dose, les résidus tissulaires totaux représentaient 0,15-0,60% de la dose administrée. ... Les profils d'excrétion,

de distribution et de métabolites étaient essentiellement indépendants de la dose, du prétraitement et du site du radio marqueur, bien qu'il y ait eu des différences quantitatives dépendantes du sexe dans les métabolites urinaires. (USEPA/Office of Pesticide Programs)

Après administration orale, CGA 219417 est rapidement absorbé et rapidement et presque complètement éliminé par l'urine et les fèces. ... Les résidus dans les tissus étaient généralement faibles et il n'y avait aucune preuve d'accumulation ou de rétention de la radioactivité. (Tomlin, C.D.S. (ed.) 1994)

Les voies métaboliques sont indépendantes du sexe, du prétraitement ou du niveau de dose administré. (WHO/FAO, 2004)

### **Fludioxonil**

Le métabolisme du fludioxonil marqué(14) C-pyrrole a été étudié chez les chèvres ... Deux chèvres ont reçu du fludioxonil radiomarqué par voie orale à un niveau équivalent à 100 ppm dans la nourriture pendant 4 jours consécutifs. Les niveaux de résidus radioactifs, calculés en fludioxonil, étaient: 0,07 mg / kg dans le muscle de la longe, 0,19 mg / kg dans la graisse, 5,8 mg / kg dans le foie, 2,9 mg / kg dans le rein et 2,2 mg / kg dans le lait le jour 4 Les solvants organiques ont libéré 35% du RRT dans le foie, 76% dans le muscle, 50% dans le rein, 35% dans le foie, 87% dans la graisse et 90% dans le lait. Le traitement par protéase des résidus solides provenant de l'extraction par solvant du foie, des reins et des muscles a libéré 75-91% de l'activité restante. Moins de la moitié de cette activité libérée a été caractérisée en tant que protéines par dérivatisation avec du 2,4-dinitrofluorobenzène (WHO/FAO, 2004)

Cinq poules pondeuses ont reçu des capsules de gélatine contenant du [(14) C-pyrrole] fludioxonil pendant 8 jours consécutifs à un débit équivalent à environ 89 ppm dans l'alimentation. La grande majorité des résidus radiomarqués ont été éliminés dans les excréta (88-102% de la dose totale administrée). Les niveaux de résidus radioactifs, calculés en fludioxonil, dans les tissus et les œufs étaient les suivants : foie, 8,9 mg / kg ; muscle, 0,12 mg / kg ; peau avec de la graisse, 0,25 mg / kg ; graisse péritonéale, 0,17 mg / kg ; jaune d'œuf, 1,8 mg / kg (jour 7) ; blanc d'œuf,

0,054 mg / kg (jour 7). Une série d'extractions au solvant organique a libéré 61% de RRT dans le foie, 33% dans les reins, 62% dans les muscles, 42% dans la peau avec de la graisse, 74% dans le blanc d'œuf et 83% dans le jaune d'œuf. Les solides restant après l'extraction par solvant du foie (RRR 33%), du rein (54%) et du muscle (34%) ont été solubilisés avec la protéase et caractérisés par un traitement avec du 2,4-dinitrofluorobenzène. La protéase a solubilisé 54% de l'activité non extraite dans le foie, 63% de celle du rein et 67% de celle du muscle. Environ 25% de la radioactivité libérée (<10% RRT) a été dérivatisée par le 2,4-dinitrofluorobenzène à pH 2, indiquant le groupe amino terminal des acides aminés. L'hydrolyse alcaline (KOH à 15%, 95 ° C) a libéré toute la radioactivité restante du foie extrait par solvant (TRR à 33%), mais elle n'a pu être caractérisée que sous forme de composés polaires acides. Environ 69% des RRT dans les œufs, 24% dans le foie, 14% dans les reins, 44% dans les muscles et 29% dans la peau avec de la graisse ont été identifiés (WHO/FAO, 2004)

Une étude d'alimentation a été menée dans laquelle trois groupes de trois vaches laitières ont reçu 0,55 ppm, 1,6 ppm ou 5,5 ppm de fludioxonil dans l'alimentation pendant 28 à 30 jours. Les résidus de fludioxonil et de ses métabolites, déterminés comme CGA-192155 (acide 2,2-difluorobenzo [1,1] dioxole-4-carboxylique), étaient quantifiables seulement au niveau d'alimentation le plus élevé (5,5 ppm) ... Aucun résidu quantifiable n'a été trouvé dans les tissus des ruminants à des niveaux 60 fois (vaches) et 80 fois (bovins de boucherie) la charge alimentaire calculée. Le fludioxonil et ses métabolites ont été détectés dans le foie et les reins à des concentrations de 0,014-0,017 mg / kg et de 0,022-0,025 mg / kg, respectivement, au niveau d'alimentation de 5,5 ppm. Aucun n'a été détecté dans la graisse ou le muscle (WHO/FAO, 2004)

L'absorption cutanée du fludioxonil, à l'exclusion du matériel lié à la peau, est faible chez le rat in vivo (<5%) et chez la peau humaine in vitro (<0,5%). Dans une étude sur la pénétration cutanée chez le rat in vitro, les valeurs d'absorption cutanée à de faibles niveaux d'application étaient comparables à celles obtenues dans une étude in vivo (<2%), mais à des niveaux plus élevés, surestimaient l'absorption in vivo (38%) (WHO/FAO, 2004)

## 5.1 Toxicité

-Classification du cancer : Non susceptible d'être cancérigène pour les humains (USEPA, 2006).

-Sur le plan de la toxicité pour l'Homme, la dose journalière acceptable (DJA) est de l'ordre de : 0,03 mg·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup>. Le cyprodinil a été démontré comme ayant une activité anti-androgène in vitro et pourrait se révéler être un perturbateur endocrinien in vivo.

- In vivo Rat hépatocyte Des rats mâles ont reçu par voie orale 1250, 2500 et un test du micronoyau 5 000 mg / kg et les hépatocytes ont été récoltés. Des hépatocytes micronucléés ont été trouvés en phase II à des doses faibles et moyennes, mais pas à la dose élevée et pas en phase I. Résultats positifs pour la mutagénicité dans les hépatocytes exposés in vivo, (Federal Register 2000).

-Le rein et le foie ont été identifiés comme des organes cibles dans les études de toxicité subchronique et chronique ... Dans une étude de toxicité alimentaire subchronique de 90 jours chez le rat, la NOEL était de 10 ppm d'après la toxicité hépatique. ( Federal Register 1997).

- L'EPA a classé le fludioxonil dans le groupe D - non classifiable quant à la cancérigénicité pour l'homme. La preuve est inadéquate et ne peut être interprétée comme indiquant la présence ou l'absence d'un effet cancérigène....., le fait que l'augmentation statistique des tumeurs hépatiques chez les rats femelles se produisait uniquement à la dose la plus élevée, l'absence de réponse tumorigène chez les rats mâles et souris, l'Agence a conclu que le fludioxonil ne présente pas de risque significatif de cancer.( FEDERAL REGISTER ,2001).

## 5.2 Comportement Dans L'environnement :

Une étude du devenir du cyprodinil dans des systèmes eau/sédiment est reportée dans EFSA (2005a). Le cyprodinil migre rapidement de la phase aqueuse vers les sédiments (temps de demi-vie 2.1 à 5.4 jours) du fait de son adsorption sur les sédiments (87.3 % de la substance active se trouve dans les sédiments au bout de 14 jours). Cependant, la dégradation du cyprodinil dans les sédiments est lente avec des temps de demi-vie apparents de 154 à 396 jours.

## **Chapitre III**

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

## CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODES.

**I - Lieu et la durée d'expérimentation :** L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** sur quelques paramètres de la fertilité masculine chez le lapin **Oryctolagus cuniculus** :

- Variation de poids corporels.
- Etudes histologiques.
- Cette étude est faite en deux parties :
  - Partie expérimental qui porte une période d'adaptation, dure une semaine et une période expérimental dure 7 semaines au niveau de l'animalerie de la station expérimentale de l'institut Vétérinaire de Blida (administration de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)**, poids corporel, prélèvement sanguin, dissection),
  - Partie histologique au niveau de laboratoire de anatomopathologique de centre l'hôpital universitaire FRANC FANAUN de Blida.

### I.1 MATERIEL :

#### I.1. Matériel biologiques :

##### ➤ Les lapins :

**Choix de l'animal :** Notre étude a été réalisée sur des lapins (*Oryctolagus cuniculus*) albinos d'origine néozélandaise blanche proviennent de l'éleveur de Dellys et de Boufarik.

##### ➤ Classification :

**Règne :** Animal.

**Embranchement :** Vertébrés

**Classe :** Mammifères

**Super-ordre :** Glires

**Ordre :** Lagomorphes



**Figure 08 : Photo de Lapin *Oryctolagus cuniculus* (Personnel, 2018).**

**Famille :** Léporidés

**Genre :** *Oryctolagus*

**Espèce :** *Oryctolagus cuniculus*

## I.2. Matériel non biologiques :

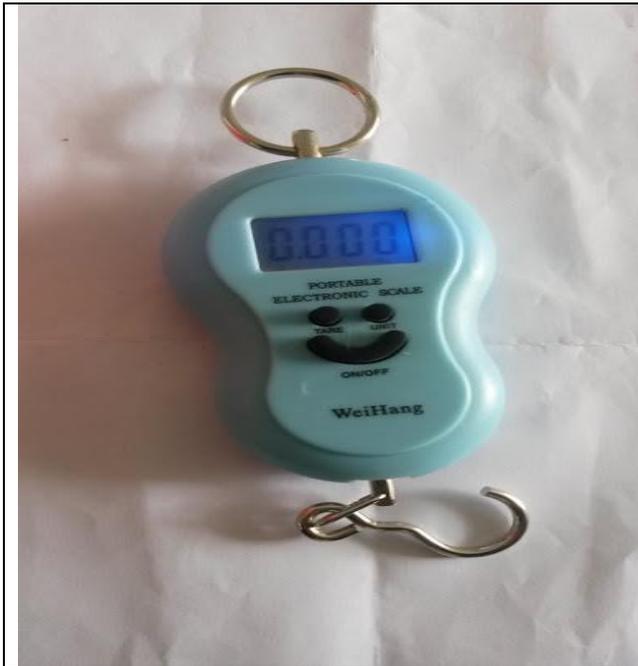
- **Cyprodinil et Fludioxonil :**



**Figure 09 : Photo de médicament Cyprodinil et Fludioxonil (Personnel, 2018).**

**Tableau 3 : Liste du matériel et des produits utilisés dans la partie expérimentale.**

<b>Matériels utilisés dans :</b>				
<b>l'expérimentation animale</b>	<b>Analyses sanguins</b>	<b>Analyse urinaire</b>	<b>La dissection</b>	<b>L'étude histologique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les cages</li> <li>-Les tétés</li> <li>-La balance</li> <li>-Bicher</li> <li>-Des gants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les épicroâniens</li> <li>-Tubes secs</li> <li>-Coton</li> <li>- lames</li> <li>- Porte tubes</li> <li>-Centrifugeuse</li> <li>-micropipette</li> <li>-tubes Eppendorfs</li> <li>-Bain marie</li> <li>-boite de contention.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les seringues</li> <li>-Les boites stériles pour les urines</li> <li>-la boite des bandelettes urinaires.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La trousse de dissection</li> <li>-Planche à dissection</li> <li>-Les épingles</li> <li>-piluliers en verre pour les organes</li> <li>-Des gants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Microcassette</li> <li>-l'automate</li> <li>- Distributeur de paraffine</li> <li>-Microtome</li> <li>-Bain marie</li> <li>- Papier absorbants</li> <li>-Plaque chauffante</li> <li>- Porte lames</li> <li>- Etuve</li> <li>-Les lames et lamelles</li> <li>-Microscope optique</li> </ul>
<b>Produits utilisés :</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyprodinil et Fludioxonil</li> <li>-L'eau de boisson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alcool à 70%</li> <li>-Les réactifs de :               <ul style="list-style-type: none"> <li>*la glycémie</li> <li>*la créatinine</li> <li>* l'urée</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eau physiologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Formol à 10%</li> <li>-Alcool (éthanol) à 96%,90% et 70%</li> <li>-Xylène</li> <li>- Paraffine</li> <li>-Hématoxyline éosine</li> <li>-Eukit</li> </ul>



1. Balance

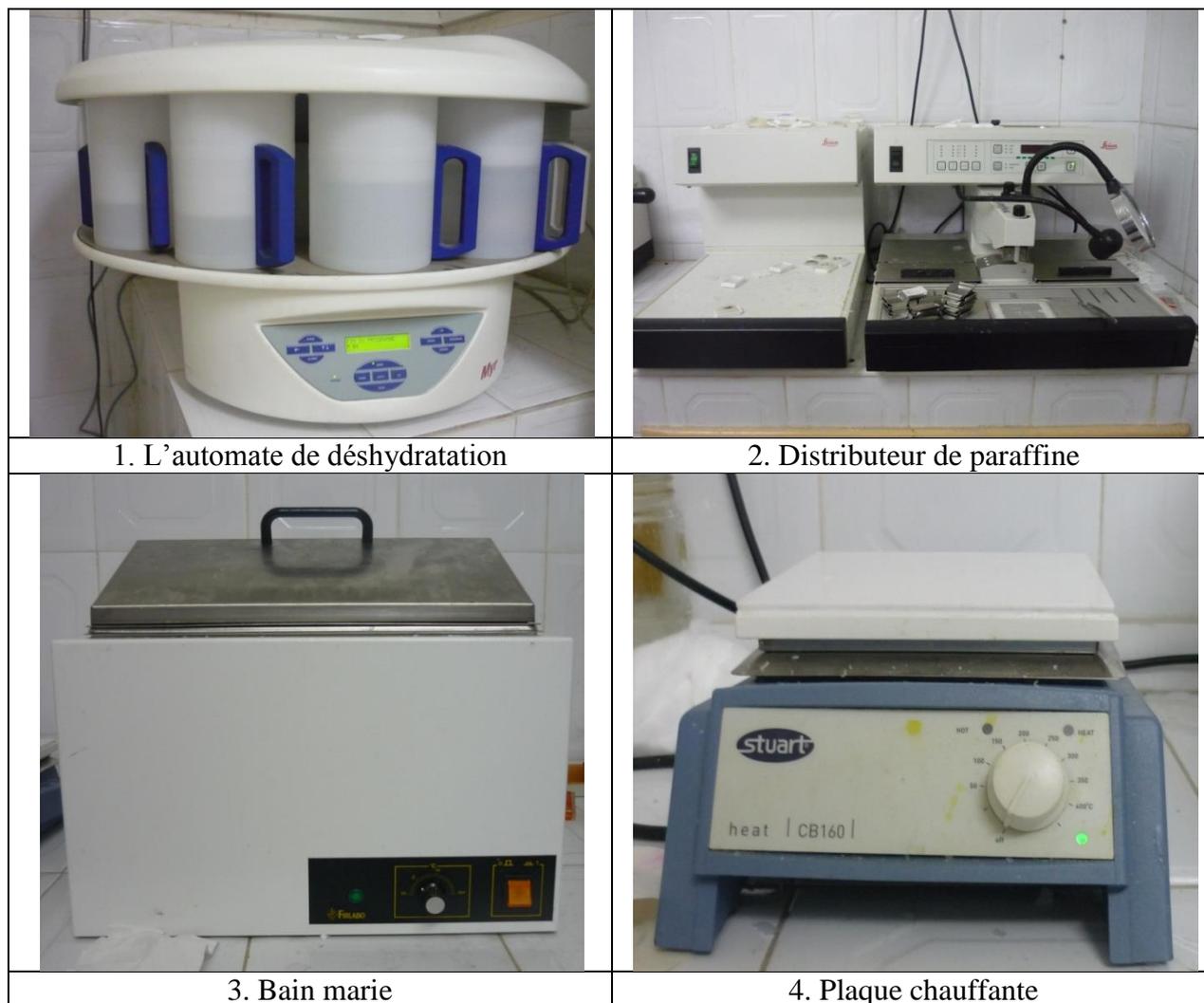


2. Balance magnétique



3. Trousse de dissection

**Figure10: Photos de certains matériels utilisés dans l'expérimentation (Personnel, 2018)**



**Figure11 : Photos de certains appareils utilisés dans l'expérience (Personnel, 2018).**

## II. METHODOLOGIE :

### II.1. Expérimentation animal :

**Répartition des lots :** notre étude a été réalisée sur 10 lapins mâles qui ont été répartis en 3 groupes : 3 lapins jeunes, 2 lapins adultes et 2 lapins âgés.

**Lots n° 1 :** c'est le lot des lapins jeunes, il comporte 1 témoin et 3 traités.

**Lots n° 2 :** c'est le lot des lapins adultes, il comporte 1 témoin et 2 traités.

**Lots n° 3 :** c'est le lot des lapins âgés, il comporte 1 témoin et 2 traités.

Ces lapins ont été logés dans des cages et la porte en grille métallique, mesuré 60 cm de longueur sur cm 60 de largeur et 40 cm de hauteurs, dans des conditions suivants :

Température : naturelle.

La nourriture : granulée (maïs, d'orge, de TX soja, de son gros, de calcaire, de phosphate et de CMV) nourris ad libitum.

Eau : eau de boisson ad libitum.

Lumière : naturelle

### II. 1.1. Protocole expérimental :

Les animaux sont abrités dans des cages qui ont des portes à travers laquelle sont introduits l'eau, l'aliment et la couche de sciure qui est renouvelée chaque jour.

L'élevage est effectué en conditions naturelles (température naturelle) ; les lapins reçoivent des granulées (protéines, glucides, cellulose, vitamines...) comme aliment et de l'eau comme boisson.



**Figure12 : Photo d'élevage des lapins au cours de l'expérimentation (Personnel, 2018)**

**II.1.1.2. Mode d'administration du médicament :** après une période d'adaptation de 1 semaine le Switch a été administrée par voie orale (0,5g de Switch est dilué dans 1 L d'eau potable) grâce à un Abreuvement automatique (les tétines placées verticalement perdent

moins d'eau) pendant 07 semaines successives (10 Mars, Avril et 2018). Le nettoyage des cages est assuré chaque jour.

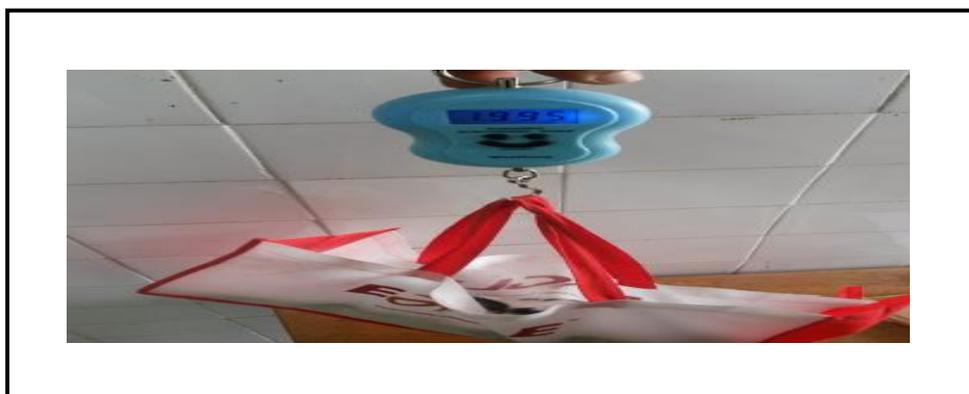


**Figure13 : Photos des étapes de la préparation de solution de Cyprodinil et Fludioxonil (Personnel, 2018).**

### II.1.1.3. Le poids corporels :

Durant cette étude, nous avons suivi l'évolution pondérale des lapins témoins et traités.

La pesé est réalisée chaque semaine pour tous les lapins dès le premier jour de traitement.



**Figure14 : Photo de la pesée de lapin (Personnel, 2018)**

## II.2. La dissection :

Après deux mois de traitement, les lapins sont sacrifiés puis disséqués. La dissection se fait sur la face ventrale du lapin et passe par deux plans ; l'incision cutanée en découvrant ainsi la musculature thoracique et abdominale puis l'incision musculaire permettant de repérer les différents organes.



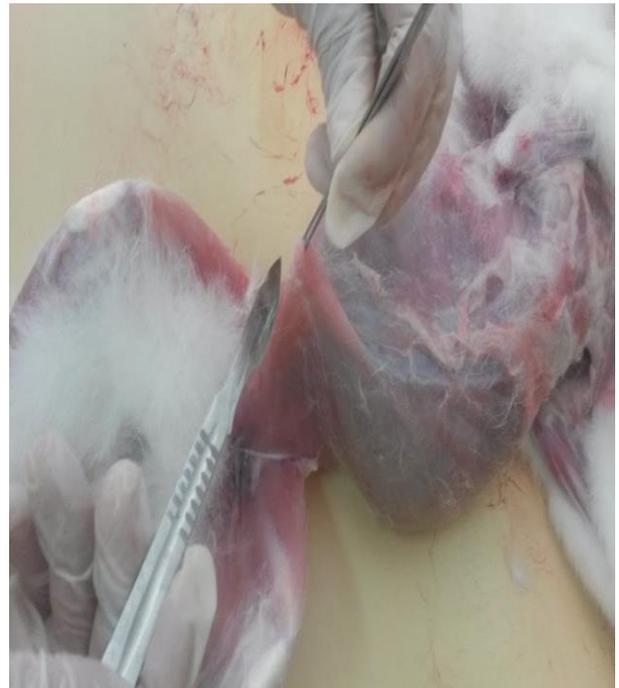
1. Sacrifice de l'animal



2. Effectue une boutonnière au niveau de la peau



3. Réalisation incision cutanée



4. Réalisation d'incision musculaire



5. Organe interne du lapin



6. la cage thoracique et les poumons

**Figure15 : Photos de la dissection d'un lapin (Personnel, 2018).**

### II.3. Prélèvement des organes :

Après le prélèvement du tube digestif, l'appareil respiratoire est prélevé, pesés puis identifiés leurs aspects externes.



**Figure16: Photo de la disposition des poumons (personnel, 2018).**

**Figure17 : Photo de la pesée du poumon(2018).**

### II.4. La technique histologique :

L'étude histologique a été faite au niveau du laboratoire de Service Cytologie du CHU Pr Frantz-Fanon à Blida. Le protocole histologique utilisé au niveau de ce laboratoire passe par plusieurs étapes et s'enchainent :

#### II.4.1. Fixation des organes :

Les poumons prélevés de chaque lapin sont lavés et plongés directement dans des piluliers remplis de formol à 10%. Cette étape permet la conservation des constituants tissulaires et cellulaires de l'organe.

Après une semaine de fixation, nous avons réalisé des coupes transversales et longitudinales des poumons puis nous les avons mis dans des microcassettes qui sont numérotés par rapport aux lapins.



**Figure18 : Photo de la Fixation des organes dans le formol 10%( Personnel, 2018)**

**II.4.2. Lavage et déshydratation** : Les segments fixés sont alors découpés en plus petits fragments et sont mis dans des portes cassettes afin de les laver avec de l'eau courante.



**Les pièces dans  
des cassettes**

**Lavage**

**Figure 19 : préparation des pièces en vue de la déshydratation. (Personnel, 2018).**

**II.4.3. Déshydratation** : les pièces sont déshydratées dans des bains d'alcool éthylique à concentration croissante ; cette étape permet d'éliminer la totalité de l'eau des organes à fin de les préparer à l'inclusion dans la paraffine, cette dernière n'est pas miscible dans l'eau. Elle est réalisée dans un automate qui contient :

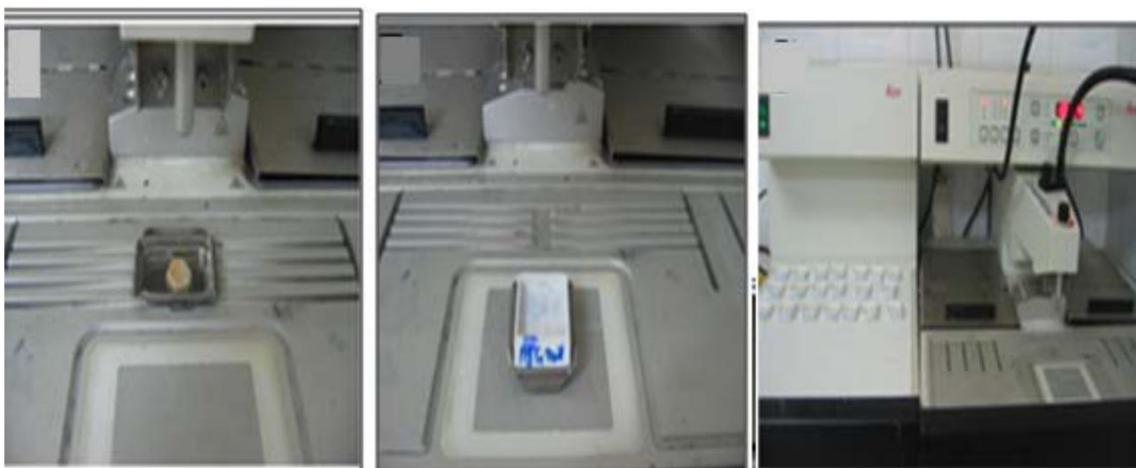
- TM Deux bains d'eau distillée ;
- TM Deux bains d'alcool 70° pendant 30 minutes ;
- TM Deux bains d'alcool 90° pendant 30 minutes ;
- TM Deux bains d'alcool 96° pendant 30 minutes ;
- TM Deux bains de xylène pendant 30 minutes ;
- TM Deux bains paraffines fondue à 58°C pendant 30 minutes.

Le cycle complet de l'automate dure en routine 16 heures



**Figure 20 : Préparation des pièces en vue de la déshydratation. (Personnel, 2018).**

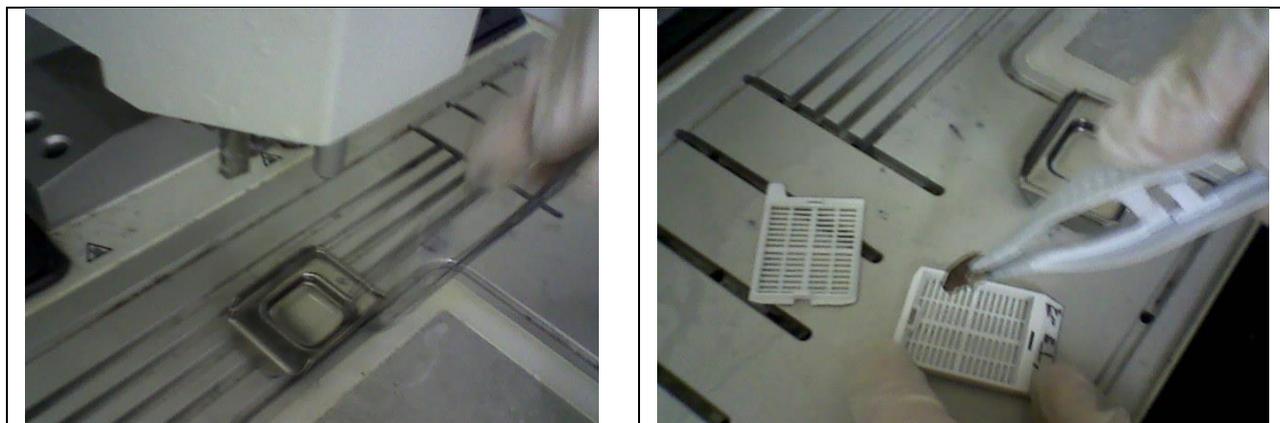
**II.4.4. Inclusion des pièces dans la paraffine et préparation des blocs :** L'inclusion des pièces dans la paraffine consiste à faire sortir des cassettes de dernier bain du paraffine et confection des blocs à l'aide d'un distributeur de paraffine puis le refroidissement sur une plaque métallique de la paraffine donne une masse solide « le bloc » (**Fig. 21**) .

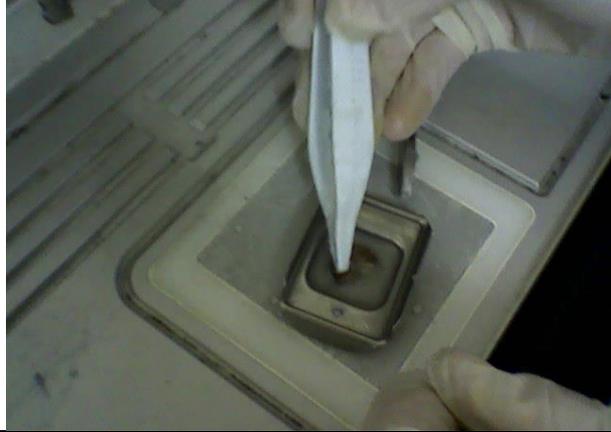


**Figure21 : les étapes de confection des blocs. (Personnel, 2018).**

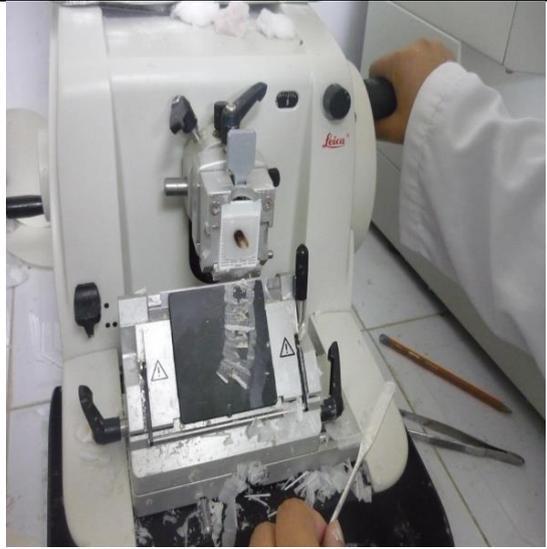
#### **II.4.5. Micromisation et étalement des coupes**

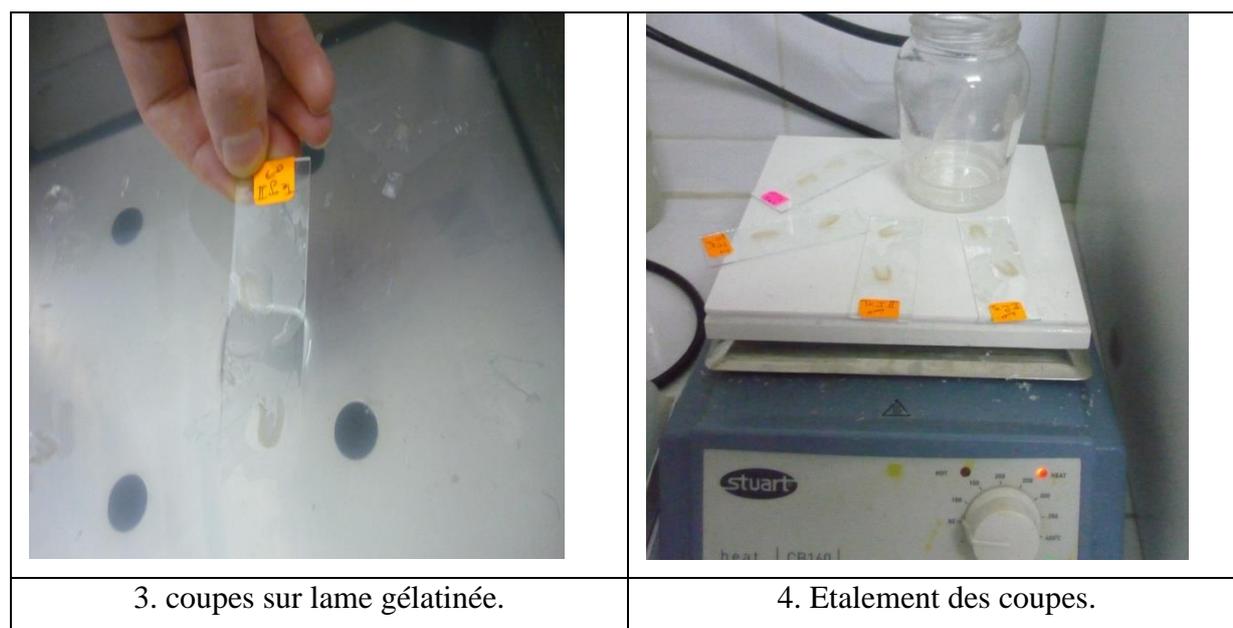
Après la confection des blocs, on réalise des coupes de  $5\mu\text{m}$  à l'aide d'un microtome. Les rubans obtenus sont plongés dans le bain marie. Puis une goutte d'eau gélifiée est déposée sur des lames propres. Chaque fois une lame est introduite dans le bain marie afin de récupérer quelques coupes pour les étaler sur une platine chauffante. Les lames étalées sont placées dans l'étuve pendant 48heurs.



1. couler la paraffine dans le moule.	2. Prendre la pièce à partir de la microcassette.
	
3. Introduction de la pièce dans le moule.	4. confection des blocs.
	
5. Refroidissement des moules.	

**Figure 22 : Photos des étapes de l'inclusion et confection des blocs (Personnel, 2018).**

	
1. Micromisation des blocs.	2. rubans dans le bain marie.



**Figure 23 : Photos de la Micromisation et l'étalement des coupes (Personnel, 2018).**

#### II.4.6. Déparaffinage et réhydratation :

Le déparaffinage consiste à éliminer le milieu d'inclusion des préparations en les faisant passer dans les bains suivants :

- 2 bains de xylène ; 10min dans chaque un.
- Un bain d'Alcool 96% ; 3min
- Un bain d'Alcool 90%; 3min
- Un bain d'Alcool 70%; 3min
- Un bain d'eau distillée ; 1min

#### II.4.7. Coloration des coupes :

Le but de coloration est d'établir le contraste naturel des coupes et de rendre les différents constituants cellulaires et tissulaires bien claires. Nous avons procédé à l'Hématoxyline Eosine, coloration topographique simple couramment utilisé en histopathologie, elle consiste a :

- Colorer à l'Hématoxyline pendant 2min, puis laver pendant 2min.
- Colorer à l'éosine pendant 30 secondes, puis laver pendant 1min.
- Déshydratation dans des bains d'alcool de concentration croissante :
  - Un bain d'Alcool 70%; 2min
  - Un bain d'Alcool 90%; 2min

- Un bain d'Alcool 96% ; 2min
- Un bain de xylène ; 3min



**Figure 24 : Photo représente les différents bains de coloration par l'Hématoxyline Eosine (Personnel, 2018)**

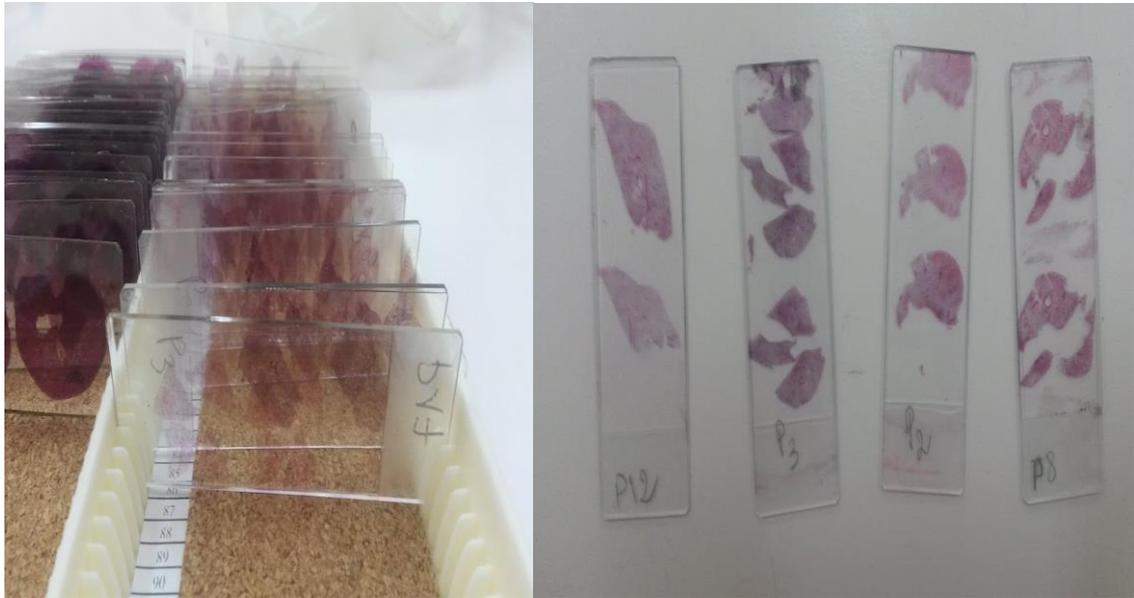
#### II.4.8. Montage :

Le montage est la dernière étape de préparation des lames histologiques, il s'effectue entre lame et lamelle en mettant une ou deux gouttes de l'Eukit sur la lamelle puis on la dépose sur la lame et on la laisse sécher.



**Figure 25 : (A) EUKITT ;( B) montage. (Personnel, 2018).**

#### II.4.9. La lecture et la prise des photos :



**Figure 26 : Photo des lames histologiques du poumon des lapins (Personnel, 2018)**

La lecture se fait en utilisant le microscope photonique, aux différents grossissements.



**Figure 27 : Photo du Microscope optique (Personnel, 2018).**

# **CHAPITRE IV**

## **RESULTATS ET CONCLUSION**

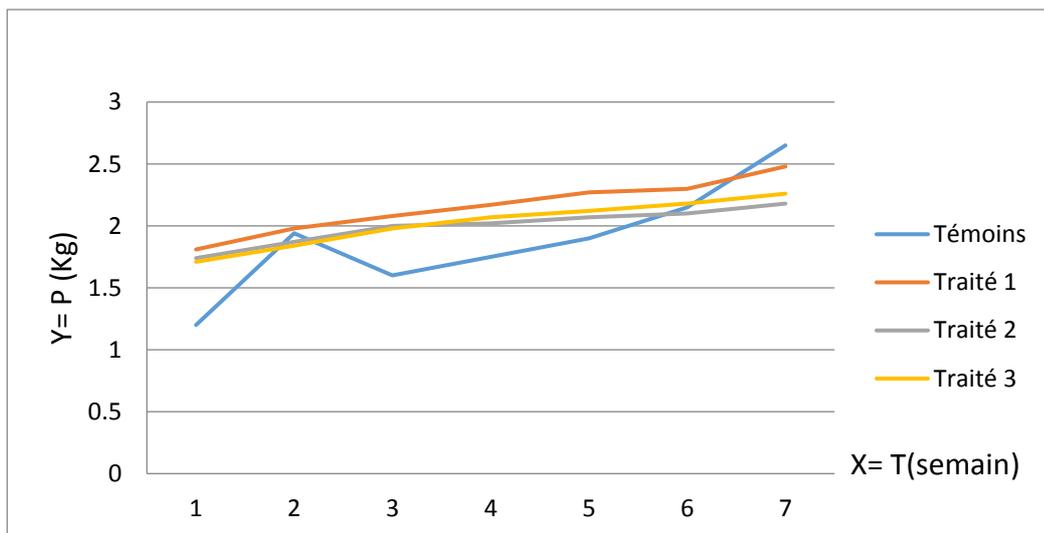
**CHAPITRE IV : RESULTATS ET CONCLUSION**

**III.1.POIDS CORPOREL :**

**III.1.1.Poids corporel des lapins jeunes :**

**Tableau 4 : Poids corporel chez les lapins jeunes (kg) témoin et traités.**

semaines	1	2	3	4	5	6	7
témoins	1,20	1,94	1,60	1,75	1,90	2,15	2,65
Traité1	1,81	1,98	2,08	2,17	2,27	2,30	2,48
Traité2	1,74	1,87	2,00	2,02	2,07	2,10	2,18
Traité3	1,71	1,84	1,98	2,07	2,12	2,18	2,26



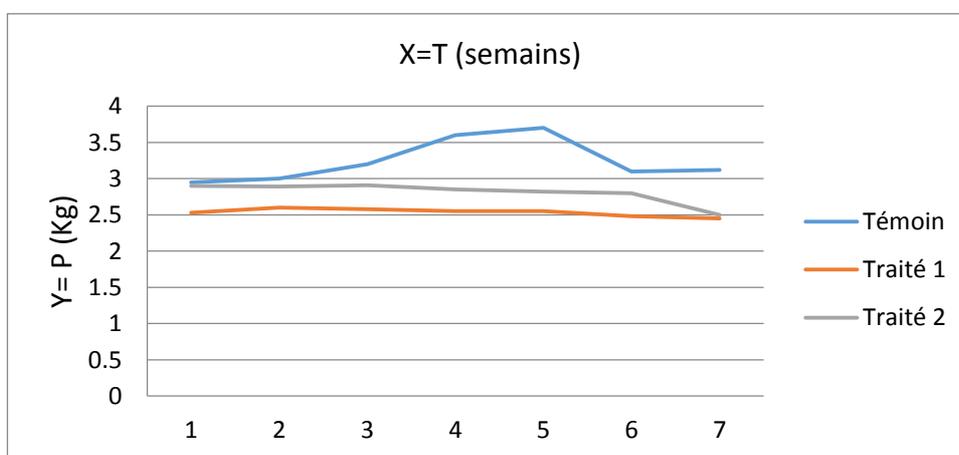
**Figure 28 : l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins jeunes témoins et traités peser chaque semaine.**

D'après figure 27, nos résultats montrent une légère augmentation de poids corporel chez les lapins jeunes traités comparés au témoin.

**III.1.2.Poids corporel des lapins adultes:**

**Tableau 5: Poids corporel chez les lapins adultes (kg) témoin et traités.**

Lapins \ Semaines	1	2	3	4	5	6	7
Témoin	2,95	3,00	3,2	3,6	3,7	3,10	3,12
Traité 1	2,53	2,60	2,58	2,55	2,55	2,48	2,45
Traité 2	2,90	2,89	2,91	2,85	2,82	2,80	2,50



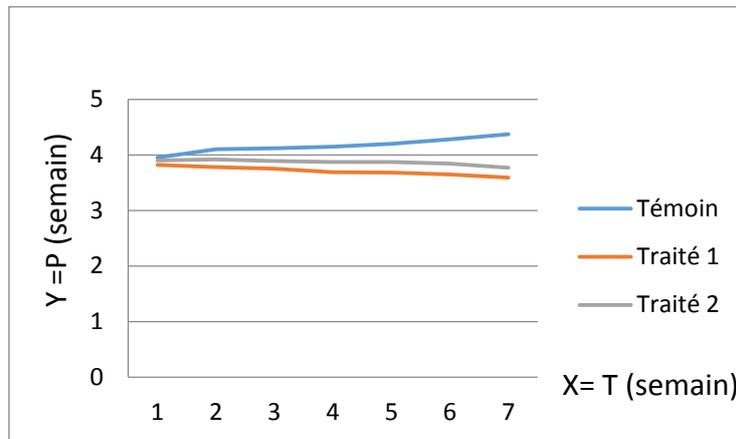
**Figure 29 : l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins adultes témoins et traités peser chaque mois.**

Nos résultats obtenus révèlent qu'il existe une légère diminution du poids corporel chez les lapins adultes traités comparés au témoin (Figure 22).

**III.1.3.Poids corporel des lapins âgés:**

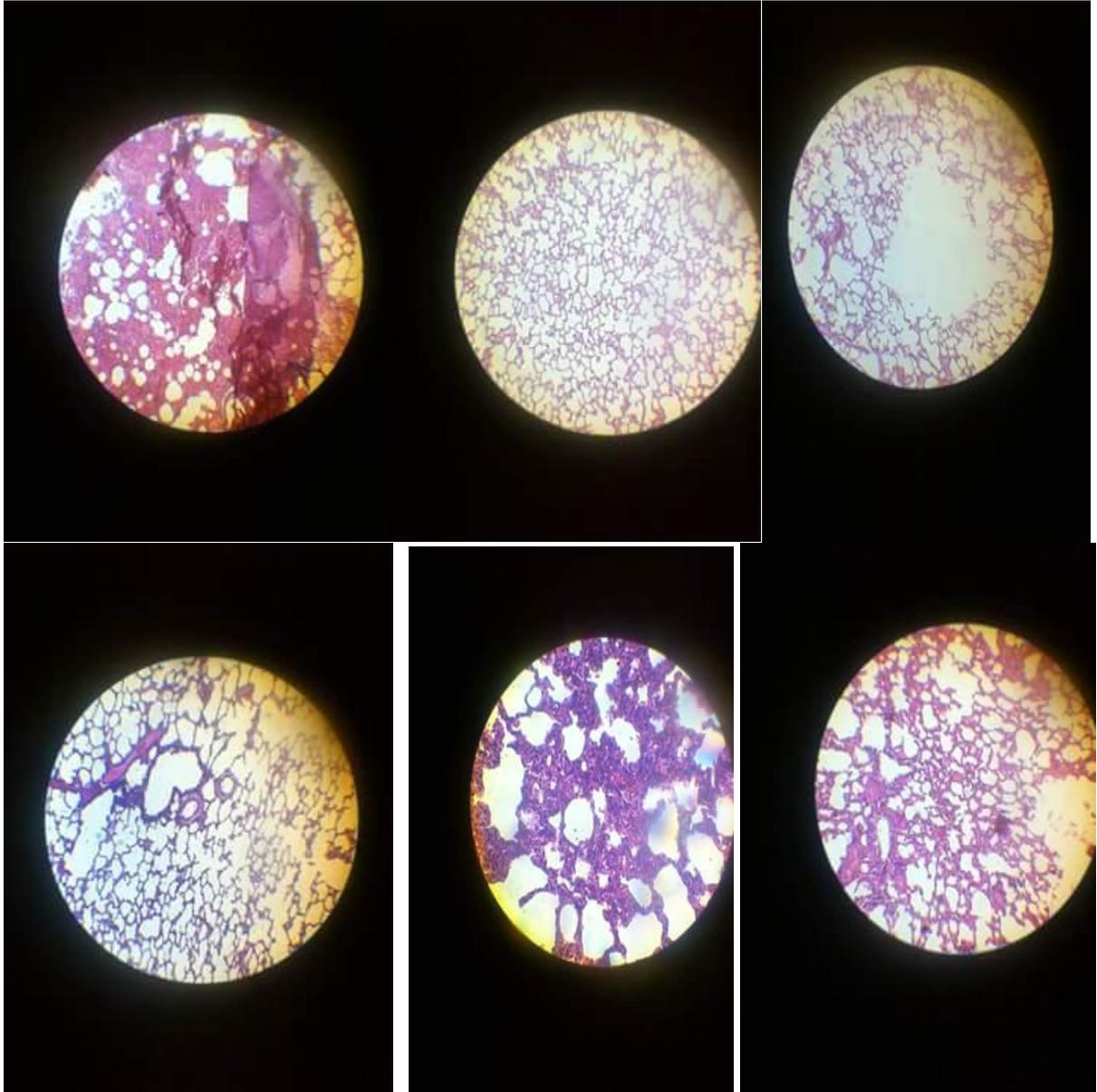
**Tableau 6: Poids corporel chez les lapins âgés (kg) témoin et traités.**

Lapins	Semaines						
	1	2	3	4	5	6	7
Témoin	3,95	4,10	4,12	4,15	4,20	4,28	4,37
Traité 1	3,82	3,78	3,75	3,69	3,68	3,65	3,59
Traité 2	3,90	3,92	3,89	3,87	3,87	3,84	3,77



**Figure 30: l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins âgés témoin et traités peser chaque mois.**

Nos résultats obtenus montrent qu'il existe une légère diminution du poids corporel chez les lapins âgés traités comparés au témoin (Figure 29).



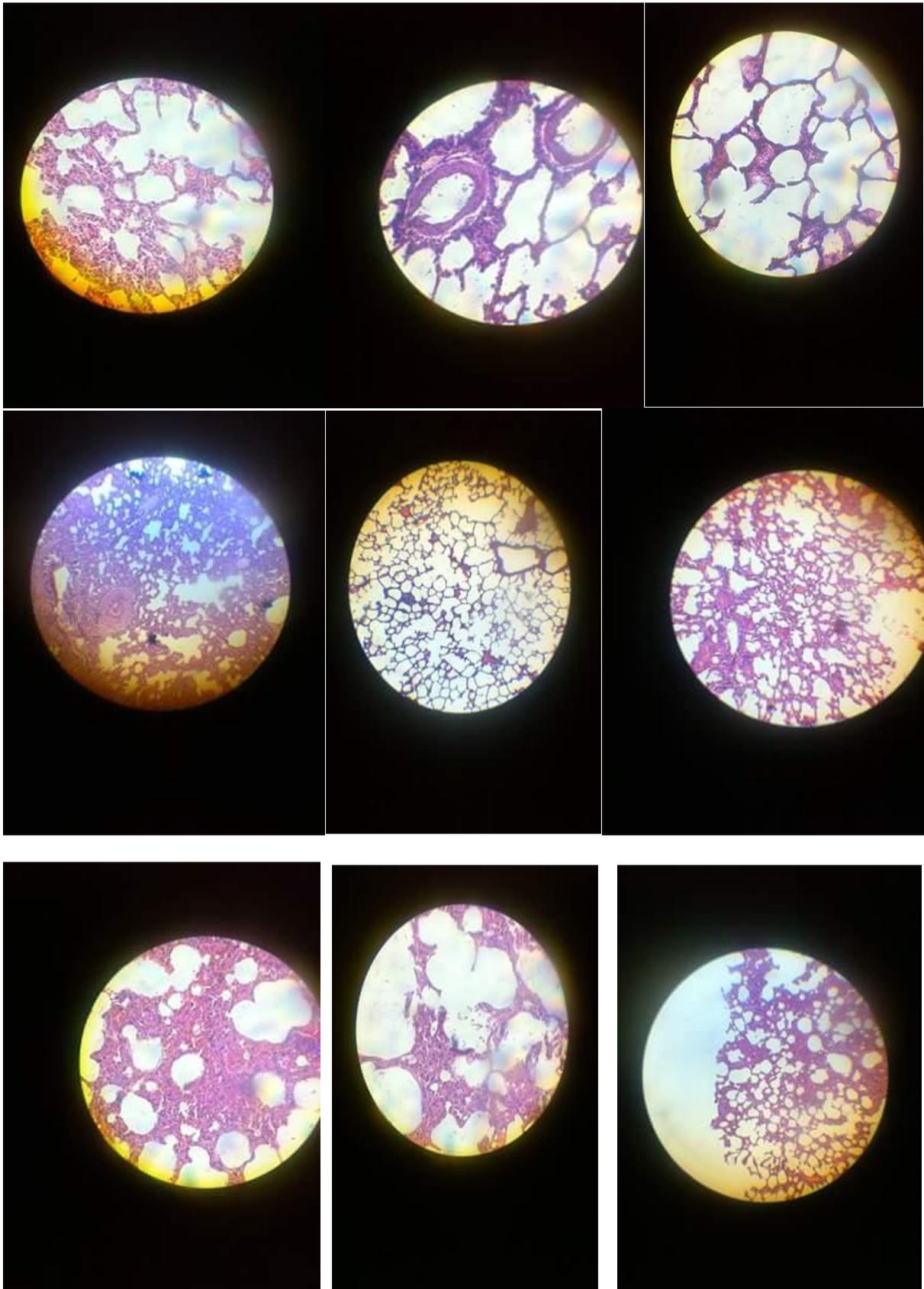


Figure 31 : effets structuraux du Switch (fludioxonil et cyprodinil), sur le tissu pulmonaire des jeunes :

D'après la figure 30 : le parenchyme pulmonaire chez les jeunes est bien structuré. Il est fait des composants typiques retrouvés chez la plupart des espèces.

Chez les sujets traités on remarque que les alvéoles sont rompues, beaucoup de débris cellulaires comme si qu'il y a perte de jonctions entre les pneumocystoses. Septals alvéolaires épaissis par un infiltrat lymphocytaire ; dans les interstices on observe des lymphocytes (flèche) et une extravasation des globules rouges (tête de flèche) aboutissant à une hémorragie.

#### IV.1. Résultats des coupes histologiques chez les LAPINS :

Le parenchyme pulmonaire montre une structure d'un poumon alvéolaire, on voit des canaux, des sacs alvéolaires et des alvéoles bordées d'un épithélium constitué de pneumocytes : pneumocytes I membraneux et pneumocyte II granuleux dans la lumière on observe un macrophage alvéolaire reconnaissable par son noyau réniforme l'interstitium inter alvéolaire ou on trouve des fibroblastes, des lymphocytes, des mastocytes et des capillaires sanguins à travers lesquels se font les échanges.

Chez les lapins traités, la vue générale montre un épithélium alvéolaire brouillé, ayant perdu leurs structures de base, les lumières sont souvent occupées par des débris cellulaires. au plus fort grossissement, les parois présente des nodules d'infiltrats lymphocytaires ; une inflammation est à l'origine des dommages au niveau du septum alvéolaire. Dans ce cas les polynucléaires et les mastocytes libèrent dans l'espace extracellulaire des amines vasoactives qui provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, en effet on observe des hématies dans les interstices et les macrophages ou sidérophages, témoignant d'une hémorragie.

#### IV.2. Discussion

La plupart des produits chimiques destinés à être utilisés dans les domaines thérapeutique ont des effets secondaires sur quelques paramètres de la fertilité masculine chez l'homme et l'animal. **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** comme exemple de notre étude exerce son effet lui-même ou par l'intermédiaire des métabolites. Ceux-ci sont capables de pénétrer dans le noyau des cellules et d'altérer la structure et le fonctionnement du génome régissant le développement cellulaire (**APVMA, 2007**).

#### IV.2.1.CHOIX DE LA DOSE DU MEDICAMENT :

Dans notre travail, on choisit la dose de **0,5g/1L** est une estimation personnelle afin de prendre le risque maximal de l'effet de résidus de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** dans les viandes des animaux sachant que la dose thérapeutique utilisée en culture est de 2g /L ainsi le délais d'attente est de 30 jours après traitement, ce dernier est systémique, le produit est accumulatif.

#### IV.3. Conclusion

Notre étude est réalisée sur des lapins, pendant deux mois d'expérimentation animale, durant lesquelles on a adapté les lapins puis administré le **Switch (fludioxonil et cyprodinil)**, et pour évaluer les effets de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** sur l'appareil respiratoire, on a réalisé des analyses biochimiques sur des échantillons sanguins, et des coupes histologiques.

D'après nos résultats, nous pouvons retenir que l'administration par voie orale d'une dose de 0,5g/1L de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** pendant deux mois provoqué :

- La diminution du poids corporel,
- Un changement de poids relatif du des organes respiratoire.
- Une augmentation de taux de la glycémie, cholestérolémie, urémie et créatinémie,

##### IV.3.1L'étude histologique a révélé :

- Perte de jonctions entre les pneumocytes ce qui réduit la zone d'air.
- Hémorragie intra alvéolaire et trachéale
- Altération de muqueuse trachéale

L'étude de l'effet physiologique de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** menée sur des lapins, nous a permis de mettre en évidence que ce médicament provoque une altération du parenchyme pulmonaire.

Enfin, le **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** induit des effets nocifs sur la structure et la physiologie de l'appareil respiratoire. Ainsi nous pouvons dire que ces résultats très satisfaisants et très prometteurs ouvrent la voie à des nouvelles perspectives pour la recherche scientifique.

#### **IV.4. Recommandations :**

- Faire plusieurs coupes dans plusieurs zones différentes des organes respiratoires inférieurs et supérieurs.
- Réaliser des coupes histologiques dans les organes respiratoires supérieurs et inférieurs.
- Utiliser des techniques de coloration plus spécifiques des organes.
- Utilisation d'O<sub>2</sub> radioactif pour étudier les phénomènes de la respiration en présence de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** pour déterminer l'effet de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** sur la physiologie respiratoire.

**IV.4.1. En perspective, il serait intéressant de :** Choisir les bonnes techniques histochimiques et cytologiques afin de préciser les effets de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** à l'échelle tissulaire et cellulaire de l'appareil respiratoire.

Etude des effets des résidus de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** sur l'appareil respiratoire. Elargir cette étude dans le temps (étude à long terme) et dans la population (par un échantillon plus important) avec différentes doses.

Faire des enquêtes épidémiologiques concernant l'utilisation de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** en Algérie, Evaluation des résidus de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** dans la viande des dindons. Etude des effets de **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** sur l'appareil respiratoire chez les fœtus et suivre l'effet sur l'organogénèse et sur les stades de développement des poumons et la trachée.

# **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

# RÉFÉRENCES

## BIBLIOGRAPHIQUES

1- ANDREU DE LAPIERRE E. (2007) Conduite à tenir face à un jetage chez le lapin. Le point vétérinaire, 38, (280), 37-40

2-ANONYME, 2005.ENCYCLOPEDIE ENCARTA, 2005

3- Anonyme 1 : (article 2 de la loi algérienne du journal officiel N° 87-17 du 1 aout 1987).

4- Anonyme 2 : L'union internationale des travailleurs de l'alimentation, de l'agriculture, de l'hôtellerie-restauration, du catering, du tabac et des branches connexes (UITA). Manuel de formation sur les pesticides. Projet PNUE-Sustainlabour: P 16-17.

5\_ARVY, I. MORE, J., 1975. Atlas d'histologie du lapin .310, 190-191.

6-BARONE R. et *al.* 1973 .Atlas d'anatomie du lapin, 219.

7-BERGHOFF, P.C., 1990 .Les petits animaux familiers et leurs maladies. Cobaye, lapin, hamster, écureuil, rat et souris, chinchilla. Maloine, Paris, 132 p.

8- BOUCHER S., NOUAILLE L. (2002). Maladies des lapins. Seconde édition France agricole, Paris, 255 p.

9- BOUSSARIE D. (2003) Consultation des petits Mammifères de compagnie.  
Editions du Point vétérinaire, Maisons Alfort, 218

10-DE LA PIERRE .E A, 2001. Dictionnaire pratique de médecine des nouveaux animaux de compagnies 64, 69,71.

11-EC (European Commission). Risk assessment Benzyl Butyl Phthalate, CASRN 85-68-7. Draft: European Commission, Scientific Committee on Toxicity, Eco-toxicity and the Environment (SCTEE).

12- FEDERAL REGISTER: 29 décembre 2000. Fludioxonil; Tolérance aux pesticides Règle finale.

13- FEDERAL REGISTER. February 5, 1997. [PF-695; FRL-5584-1]

14-FEDERAL REGISTER: 12 septembre 2001. Fludioxonil; Tolérances de pesticides pour les exemptions d'urgence. Règle finale

15-FICHE DE DONNEES DE SECURITE conformément au Règlement (CE) No. 1907/2006-  
Version 3 -07.09.2011 : p1/13

16-FORT D.J., STOVER E.L., BANTLE J.A., DUMONT J.N., FINCH R.A. Evaluation of a reproductive toxicity assay using *Xenopus laevis*: boric acid, cadmium and ethylene glycol monomethyl ether, *J. Appl. Toxicol.*, Vol. 21, Issue 1, p: 41-52. (2001).

17- FLECKNELL P. Manual of rabbit medicine and surgery. British small animal veterinary association, Shurdington, 33-38

18-Germain Jérôme sawdog , 1979. Ecole Inter état des sciences et de dakar (bosindeus) contribution de a l'étude l'appareil respiratoire du zébu thèse doctorat

19-Guittin, P.1996. Conseils au propriétaire de lapin. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie. 4p

20-GRASSE et DEKEYSER, 1955 in : LEBAS, 1984

[www.cunuculture.info/DOCS/indexmag.htm-51k](http://www.cunuculture.info/DOCS/indexmag.htm-51k)

21 -HARCOURT BROWN F. (2002) Textbook of rabbit medicine. Butterworth Heinemann, Oxford, 410 p

22\_ LEBAS F.2017. La biologie du lapin. L'appareil respiratoire.

Adresse URL : <http://www.cunuculture.info/Docs/Biologie/biologie-05.htm>

23-LICOIS.D, 2006. Conférence de pathologie cunicole. ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'EL HARACHE

24-LORGUE.G. LECHENET.J., RIVIERE.A., 1976.PRECIS DE TOXICOLOGIE CLINIQUE VETERINAIRE.10P.

25-MEREDITH .A, 2000.General biology and husbandry.In: FLECKNELL P. Manual of rabbit medicine and surgery.British small animal veterinary association, Shurdington, 13-23

26- MEREDITH A. (2000b), Respiratory system and disorders.

27- OGLESBEE B.L. (2006), the five minute veterinary consult. Ferret and rabbit.

Blackwell publishing, Oxford, 422 p.

28-QUESENBERRY K.E., HILLYER E.V. 1993.The veterinary clinics of North America. Small animal practice 1361, 23

29-QUINTON J.F. (2003), Nouveaux animaux de compagnie : petits Mammifères.

Masson, Paris, 222 p.

30- RICHARDSON V.G.C. (2000) Rabbits. Health, husbandry and diseases. Blackwell science, Oxford, 178 p.

31- ROSENTHAL K.L. (2007) chronic sneezing in rabbits. In: Proceedings of the North American veterinary conference, Orlando, 13-27 janvier 2007

32-TOMLIN, C.D.S. (ED.). The Pesticide Manual - World Compendium. 10th ed. Surrey, UK: The British Crop Protection Council, 1994., p. 161

33-USEPA; Pesticide Fact Sheet. Cyprodinil. Conditional Registration. August 22, 2000. Washington, DC: USEPA, Off Prev Pest Tox Sub (7501C). Available from, as of April 1, 2002: <http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/cyprodinil.pdf>

34-USEPA Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, Science Information Management Branch: "Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential" (April 2006).

35-USEPA (United State Environmental Protection Agency) «Etats-Unis». Butylbenzyl phthalate (CASRN 85-68-7). In: Integrated Risk Information System (IRIS). (2003).

36-Van der Werf H. M. G., 1997. Evaluer l'impact des pesticides sur l'environnement. Courrier de l'INRA n°31, août.

37-VIGUIE J ET VIGUIE. M, 1981. Les maladies du lapin et du LIEVRE Verzeille, France.

38- WEISBROTH S.H., FLATT R.E., KRAUS A.L. 1974. The biology of the laboratory rabbit. Academic press, New York, 496 p.

39-WHO/FAO; Joint Meeting on Pesticide Residues; Pesticide Residues in Food: Fludioxonil (131341-86-1) (pg. 74-96) (2004). Available from, as of July 23, 2015) <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>.

40-WINDHOLZ M.E.D. The Merck Index 10<sup>th</sup>Edition. Rahway, N.J., Merck and Co.(1983).