

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES BLIDA



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Docteur Vétérinaire

Thème

Etude préliminaire des effets toxicologiques de produit phytosanitaire (Switch) sur l'appareil reproducteur chez le lapin mâle.

Soutenue publiquement le : 04 /07/2018

REALISE PAR :

DJAFAR Mohamed

BELALI Rabah

Devant le jury :

Président :	SAIDANI.K	MCB	ISV Blida 1
Examineur :	SALHI. O	MAA	ISV Blida 1
Promoteur :	KADDOUR.A	MAA	ISV Blida 1

Année universitaire 2017/2018

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier tout d'abord Allah, tout puissant de nous donner la volonté et le courage de mener bien ce travail.

Nous tenons à remercier vivement notre promoteur Dr Kaddour YOUSEF d'avoir accepté de diriger ce travail et pour ces précieux conseils et ses encouragements durant le déroulement de ce travail.

Nos remerciements vont également au professeur Ouahyon, de nous avoir acceptés au sein de leur laboratoire.

Nos vifs remerciements s'adressent à tous les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail.

Enfin, nous remercions tous nos amis et notre groupe de travail qui nous ont aidés, encouragés et toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail, par un conseil, ou même un sourire. Merci

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mon père, l'homme qui a fait beaucoup pour moi.

A ma mère, qui a toujours été une source d'amour, de tendance et d'encouragement.

A ma chère femme Thinkhinane;

A mes frères : Rezki, Noureddine, Ahmed ;

A mes sœurs : Louiza, Yasmine, Dounia, Naoual, Saadia, Rabihia ;

A mes beaux frères : Noureddine, Belaid, El Hadj, Samir, salah ;

A mes neveux: Boussad, Brahim, Adam, Houcem, Mohamed;

A mes nièces: Malak, Maria, Amira-Nour, Amina, Aya

A mes amis : Azwaaw, Slimane, Tahar, Azouaou, yazid, Amine, el hadi, djafar ;

A mes amis(es) et à tous mes camarades de promotion et du groupe 3 (tchina).

Rabah

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes Chers parents, pour leurs soutiens, patiences et leurs sacrifices durant nos études et durant ce projet.

A tous les membres de ma famille ; mes frères : Ali et son épouse et sa fille Rïtadj , Rabah et Saïd, ma sœur Fatma et son époux Boualam et leurs enfants , pour leurs sacrifices, leurs encouragements, et pour leurs soutiens matériel et moral tout au long de ma formation.

A tous mes enseignants, pour leur bienveillance et pour leur contribution à notre solide formation.

A mes amis qui n'ont cessé de m'aider et de me conseiller pour accomplir mon rapport.

A mon cher collègue BELALI Rabah qui a partagé avec mois ce modeste travail.

A tous les membres du fiduciaire qui ont fait tous leurs efforts pour m'aider à travailler dans des bonnes conditions.

Et enfin, a tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

MOHAMED

Résumé :

Ce travail s'intéresse à étudier l'effet d'un produit phytosanitaire Switch (fludioxonil et cyprodinil) sur l'appareil génital mâle (le testicule et l'épididyme) de lapin *Oryctolagus cuniculus*. Switch (fludioxonil et cyprodinil) a été appliqué à une dose 0,5g/L dans de l'eau de boisson pendant 07 semaines successives. D'après nos résultats, il y a une réduction de gain de poids corporel, une diminution dans le poids testiculaire et épидидymaire, la concentration des spermatozoïdes et le nombre des spermatides, des malformations morphologiques des spermatozoïdes sont importantes et des déformations des tubes séminifères avec des lésions de tissus conjonctives épидидymaire.

Mots clés: Switch (fludioxonil et cyprodinil), Lapin, Reproduction, Fertilité, Spermatozoïde, Testicule, Epididyme, Toxicité.

Abstract:

This work focuses on studying the effect of Switch (fludioxonil et cyprodinil) on the male genital tract (the testis and the epididymis) rabbit *Oryctolagus cuniculus*. The Switch (fludioxonil et cyprodinil) has been applied to a dose 0,5g / L in drinking water for 07 weeks' time.

According to our results, there is a reduction in body weight gain, a decrease in testicular and epididymis weight, sperm concentration and number of spermatids, sperm morphological defects are important and deformations of seminiferous tubules with epididymis tissue lesions

Keywords: Switch (fludioxonil et cyprodinil), Rabbit, Reproduction, Fertility, sperm, testis, epididymis, toxicity.

LISTE DES ABREVIATIONS :

DMZ : DIMETRIDAZOLE.

EGME: ETHYLÈNE GLYCOL MONOMÉTHYL ÉTHER

FSH: FOLLICULIN STIMULATING HORMON.

GNRH: GONADOTROPIN RELEASING HORMON.

HCB: HEXACHLOROBENZÈNE

HMMNI: 2-HYDROXYMÉTHYL-1-MÉTHYL-5-NITROIMIDAZOLE

ICSH: INTERSTICIAL CELL STIMULATING HORMON.

LH: LUTEINIZING HORMON

NP: NONYLPHENOL

PGE: PROSTAGLANDINE.

PPM: PARTS PER MILLION

SG: SPERMATOGONIE

SPT: SPERMATIDE

SPZ: SPERMATOZOÏDE

DBP : DI-N-BUTYL-PHTALATE

GLOSSAIRE

AD LIBITUM : EXPRESSION LATINE SIGNIFIANT A VOLONTE, SELON VOTRE DESIR.

AGONISTE : UNE MOLECULE QUI A LES MEMES PROPRIETES QU'UNE AUTRE MOLECULE ET QUI ACTIVE CERTAINS RECEPTEURS.

ANTAGONISTE : EST UNE [MOLECULE](#) INTERAGISSANT AVEC UN [RECEPTEUR MEMBRANAIRE](#) ET BLOQUANT OU DIMINUANT L'EFFET PHYSIOLOGIQUE D'UNE AUTRE MOLECULE.

ATROPHIE : OU HYPOTROPHIE, DIMINUTION DU POIDS ET DU VOLUME D'UN ORGANE, D'UN TISSU OU DES CELLULES.

CANCEROGENICITE : QUI PEUT PROVOQUER LE DEVELOPPE D'UN CANCER (TUMEUR MALIGNE CARACTERISEE PAR LA PROLIFERATION ANARCHIQUE DES CELLULES D'UN ORGANE ET D'UN TISSU).

CYTOTOXIQUE : EST LA PROPRIETE QU'A UN AGENT CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE CAPABLE D'ALTERER LES CELLULES, EVENTUELLEMENT JUSQU'A LES DETUIRE.

EPITHELIUM : TISSU DE RECOUVREMENT DES SURFACES EXTERNES (PEAU, MUQUEUSE DES ORIFICES NATURELS) ET DES SURFACES INTERNES DE L'ORGANISME (TUBE DIGESTIF, GLANDES).

EPITHELIUM CYLINDRIQUE : OU PRISMATIQUE, LES CELLULES SONT PLUS HAUTES QUE LARGES. ELLES SONT DE FORME CYLINDRIQUE.

EPITHELIUM PAVIMENTEUX : LES CELLULES SONT PLUS LARGES QUE HAUTES, DE FORME APPLATIE. **EPITHELIUM STRATIFIE** : EST CONSTITUE DE PLUSIEURS ASSISES CELLULAIRES REPOSANT TOUTES SUR UNE LAME BASALE.

ENORCHIDE : MIGRATION INTERNE DES TESTICULES.

EXORCHIDE : MIGRATION EXTERNE DES TESTICULES

EUKITT : BAUME D'INCLUSION POUR APPLICATION MICROSCOPIQUE STABILITE, ADHERENCE RAPIDE, CONTIENT DE XYLENE.

FERTILITE : C'EST LE POTENTIEL DE LA REPRODUCTION ET LA FECONDATION ET L'EXECUTION D'UNE GROSSESSE A TERME.

HISTOMONOSE : EST UNE MALADIE PARASITAIRE, IL AFFECTANT PARTICULIEREMENT LES DINDES QUI SEMANIFESTE CLINIQUEMENT PAR UN SYNDROME AIGUE AVEC EMISSION D'UNE DIARRHEE JAUNE SOUFFRE ET SOUVENT LA MORTALITE.

LESIONS : [BLESSURE D'UNE PARTIE DE L'ORGANISME.](#)

LIPOSOLUBLE : SE [DIT DES SUBSTANCES SOLUBLES](#) DANS LES [GRAISSES](#) ET INSOLUBLE DANS L'EAU.

OLIGOSPERMIE : BAISSSE DE LA CONCENTRATION DE SPERMATOZOÏDES DANS LE SPERME.

PHARMACODYNAMIE : OU PHARMACODYNAMIQUE, DECRIT LES EFFETS QU'UN PRINCIPE ACTIF PRODUIT SUR L'ORGANISME : C'EST L'ETUDE DETAILLEE DE L'INTERACTION [RECEPTEUR/SUBSTANCE ACTIVE.](#) CETTE REPONSE EST UNE COMPOSANTE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE RECHERCHE.

PHYLOGENETIQUE : OU PHYLOGENIQUE QUI CONCERNE LA PHYLOGENESE, SCIENCE ETUDIANT LA FORMATION ET LE DEVELOPPEMENT DES ESPECES ANIMALES ET VEGETALES.

REPROTOXIQUE : UN PRODUIT CLASSE REPROTOXIQUE AFFECTE LES CAPACITES REPRODUCTRICES, EN REDUISANT LA [FERTILITE](#) OU EN ENTRAINANT LA STERILITE.

SEMENCE : DESIGNER LE SPERME.

SPERMOGRAMME : EXAMEN QUANTITATIF ET QUALITATIF DU SPERME, REALISE EN LABORATOIRE

SPERMOTOXIQUE : DES SUBSTANCES ONT UN EFFET DELETERE SUR LA MOTILITE DES SPERMATOZOÏDES. **TOXICODYNAMIE** : S'INTERESSE A L'INFLUENCE QU'EXERCE

UN TOXIQUE SUR L'ORGANISME ET AUX FACTEURS QUI INTERVIENNENT DANS LA
REPOSE TOXIQUE.

STEREOCILS : LES MICROVILLOSITES SONT DE GRANDE TAILLE ET S'ORGANISENT EN
TOUFFE.

Liste des figures

<u>Figure 01</u> : Schéma de l'appareil génital du lapin mâle (Lebas <i>et al</i> , 1996).....	04
<u>Figure 02</u> : coupe transversale du tube séminifère (Arvyl et More, 1974).....	06
<u>Figure 03</u> : coupe de tubule séminifère. (Arvyl et More, 1974).....	06
<u>Figure 04</u> : coupe oblique de vésicule séminale (Arvyl et More, 1974).....	07
<u>Figure 05</u> : coupe transversale de la prostate (Arvyl et More, 1974).....	08
<u>Figure 06</u> : coupe transversale se la glande bulbo-urétrale (Arvyl,et More, 1974).....	08
<u>Figure 07</u> : coupe transversal de la tête de l'épididyme (Arvyl et More, 1974).....	09
<u>Figure 08</u> : coupe transversal de la queue de l'épididyme (Arvyl et More, 1974).....	09
<u>Figure 09</u> : coupe transversale de canal déférent (Arvyl et More, 1974.....	10
<u>Figure 10</u> : spermatogenèse	11
<u>Figure 11</u> : spermiogenèse	12
<u>Figure 12</u> : modification des spermatozoïdes au cours du transit épididymaire	12
<u>Figure 13</u> : le spermatozoïde	13
<u>Figure 14</u> : les spzs normaux et anormaux.....	14
<u>Figure 15</u> : régulation hormonale de la reproduction chez le mâle	15.
<u>Figure 16</u> : La structure de cyprodinil.....	20
<u>Figure 17</u> : La structure de fludioxinil.....	20
<u>Tableau 3</u> : indication thérapeutique et posologie de Switch.....	22
<u>Figure 18</u> : <i>Oryctolagus cuniculus</i>	28
<u>Figure 19</u> : Switch (photo personnelle, 2018).....	28
<u>Figure 20</u> : Trousse de dissection et la Balance magnétique (personnelle 2018).....	29
<u>Figure 21</u> : Switch (photo personnelle, 2018.....	30
<u>Figure 22</u> : Balance automatique (photo personnelle, 2018).....	30
<u>Figure 22</u> : La pesé des lapins (photo personnelle, 2018).....	31
<u>Figure 23</u> : Tubes héparines et secs (photo personnelle, 2018).....	31
<u>Figure 24</u> : prélèvement sanguin (photo personnelle, 2018).....	32
<u>Figure 25</u> : centrifugeuse (photo personnelle, 2018).....	32
<u>Figure 26</u> : Réalisation d'incision cutané médiane (photo personnelle, 2018).	32
<u>Figure 27</u> : L'ouverture de la ligne (photo personnelle, 2018).	32

Figure 28: Prélèvement sanguin à partir de la veine marginale de l'oreille de lapin. (Photo personnelle, 2018).....	33
Figure 29 : Centrifugation de sang et Récupération du sérum (photo personnelle, 2018).....	34
Figure 30 : préparation des pièces dans des cassettes identifiées (photo personnelle, 2018).....	35
Figure 31: prolongement des pièces dans l'automate (photo personnelle, 2018).....	35
Figure 32 : Confection des blocs par le distributeur (photo personnelle, 2018).....	36
Figure 33 : Microtomisation et l'étalement des coupes (photo personnelle, 2018).....	36
Figure 34 : Coloration des coupes et le montage (photo personnelle 2018).....	37
Figure 35 : Les lames pour l'observation (photo personnelle 2018,).....	37
Figure 36: l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins jeunes témoins et traités peser chaque semaine.....	38
Figure 37: l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins adultes témoins et traités peser chaque mois.....	39
Figure 38: l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins âgés témoin et traités peser chaque mois.....	40
Figure 39 : Observation au microscope photonique des coupes du testicule chez les lapins témoins : jeune (A), adulte (B), âgé (C) et des coupes du testicule chez les lapins traités : jeunes (A ¹ , A ²), adultes (B ¹ , B ²), âgés (C ¹), colorées au (H-É) (grossissement X10) (personnelle, 2018)	41

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : les anomalies morphologiques de spzs	13
<u>Tableau 2</u> : composition du plasma séminal chez le lapin	16
<u>Tableau 3</u> : indication thérapeutique et posologie de Switch.....	22
<u>Tableau 4</u> : représente le matériel et les produits utilisés dans la partie expérimentale.....	29
<u>Tableau 5</u> : Poids corporel chez les lapins jeunes (kg) témoin et traités.....	38
<u>Tableau 6</u> : Poids corporel chez les lapins adultes (kg) témoin et traités.....	39
<u>Tableau 7</u> : Poids corporel chez les lapins âgés (kg) témoin et traités.....	40

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	
DIDECACES	
RESUME	
SOMMAIRE	
LA LISTE DES TABLEAUX	
LA LISTE DES FIGURES	
LA LISTE DES ABREVIATIONS	
INTRODUCTION GENERALE	01
 CHAPITRE 01 : GENERALITE SUR L'APPAREIL REPRODUCTEUR MALE DU LAPIN	
1. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITALE MALE DU LAPIN	03
1. 1. LA PARTIE GLANDULAIRE	03
1.1.1. LES TESTICULES.....	03
1.1.2. LES GLANDES ANNEXES	03
1.1.2.1. LA VESICULE SEMINALE	03
1.1.2.2. LA PROSTATE	03
1.1.2.3. LA GLANDE BULBO-URETRALE (GLANDE DE COWPER)	03
1.2. LA PARTIE TUBULAIRE	03
1.2. 1. L'EPIDIDYME	03
1.2.2. LES CANAUX DEFERENTS (LES SPERMIDUCTES)	04
1.2.3. LE CANAL UROGENITAL	04
1.3. LA PARTIE COPULATRICE	04
1.3.1. LE PENIS	04

2. HISTOLOGIE DE L'APPAREIL GENITALE MALE DU LAPIN	05
2. 1. LA PARTIE GLANDULAIRE	05
2.1.1. LES TESTICULES.....	05
2.1.2. LES GLANDES ANNEXES	07
2.1.2.1. LA VESICULE SEMINALE	07
2.1.2.2. LA PROSTATE	07
2.1.2.3. LA GLANDE BULBO-URETRALE	08
2.2. LA PARTIE TUBULAIRE	08
2.2. 1. L'EPIDIDYME	08
2.2.1.1. LES CANAUX EFFEREN.....	08
2.2.1.2. LE CANAL EPIDIDYMAIRE	09
2.2.2. LES CANAUX DEFERENTS	10
3. PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITALE MALE DU LAPIN	
3.1. LA SPERMATOGENESE.....	11
3.2. LE SPERMATOZOÏDE	13
3.3. LA REGULATION HORMONALE DE LA SPERMATOGENESE	14
3.4. LE DEVELOPPEMENT DES GONADES ET LA PUBERTE	15
3.5. L'ACCOUPLEMENT	16
3.6. LE SPERME	16

CHAPITRE 02: PESTICIDES

II.1. PESTICIDES	17
1.1. DEFINITION.....	17
1.2. CLASSIFICATION DES PESTICIDES	17
1.3. COMPOSITION D'UNE FORMULATION PESTICIDE	18
1.3.1. MATIERE ACTIVE.....	18

1.3.2. SOLVANT	18
1.3.3. SURFACTANT	18
1.3.4. ADJUVANT	18
1.4. TOXICITE DES PESTICIDES	18
III GENERALITES SUR LA PREPARATION SWITCH (LE CYPRODINIL ET LE FLUDIOXONIL)	19
1. DEFINITION	19
2.1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	19
2.2. COMPOSITION	20
2.3. FORMULATION	20
2.4. CLASSE TOXICOLOGIQUE	20
2.5 STABILITE	20
2.6. SOLUBILITE	21
3. PROPRIETES ET MODE D’ACTION	21
4. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	22
4.1. CLASSE THERAPEUTIQUE	22
4.2. INDICATION THERAPEUTIQUE ET POSOLOGIE	22
4.3. MODE D’ADMINISTRATION	23
4.4. ABSORPTION/DISTRIBUTION/EXCRETION	23
III. 8.5 TOXICITE	23
III. COMPORTEMENT DANS L’ENVIRONNEMENT	23

CHAPITRE III: MATERIEL ET METHODES

III-1-LIEU ET LA DUREE D’EXPERIMENTATION	27
III-2-MATERIEL	27
III-2-1-1-CHOIX DE L’ANIMAL	27
III-2-1-MATERIEL BIOLOGIQUE	28
III-2-2-MATERIEL NON BIOLOGIQUE	28
III-3- METHODOLOGIE	29
III-3-1- PARTIE EXPERIMENTAL	29

III-3-1-1-REPARTITION DES LOTS	29
III-3-1-2-MODE D'ADMINISTRATION	30
III-3-1-3-LE POIDS CORPOREL	30
III-3-1-4-PRELEVEMENT DU SANG	30
III-3-1-5- DISSECTION	32
II.2. LES ANALYSES BIOCHIMIQUES	33
II.2.1. PRELEVEMENTS SANGUIN	33
II.2.2. PREPARATION DES SERUMS	33
III-3-2- PARTIE HISTOLOGIQUE	34
III-3-2--1- PRELEVEMENT DE LA PIECE	34
III-3-2-2- FIXATION DES PIECES	34
III.1.4.2.2.LAVAGE, DESHYDRATATION ET IMPREGNATION A LA PARAFFINE	35
II.1.4.2.3.CONFECTION DES BLOCS	35
II.1.4.2.4.CONFECTION DES COUPES ET L'ETALEMENT	36
II.1.4.2.5.COLORATION ET LE MONTAGE	37
RESULTATS DE COLORATION	37
LA PRISE DES PHOTOS	37

CHAPITRE IV: RESULTATS ET DISCUSSION

RESULTATS

IV.1.POIDS CORPOREL	38
IV.1.1.POIDS CORPOREL DES LAPINS JEUNES	38
IV I.1.2.POIDS CORPOREL DES LAPINS ADULTES.....	39
IV.1.3.POIDS CORPOREL DES LAPINS AGES.....	40
DISCUSSION	42
IV.1.CHOIX DE L'ANIMALE	42
IV.2.CHOIX DE LA DOSE DU MEDICAMENT	42

IV.3.POIDS DES LAPINS	43
IV.4. POIDS TESTICULAIRE	44
IV.5.POIDS EPIDIDYMAIRE	45
IV 3. PARAMETRES SANGUINS	45
IV.10.ETUDE HISTOLOGIQUE	45
IV.10.1.TESTICULE	45
CONCLUSION	48
REFERENCES	

introduction

les pesticides 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 pesticides se retrouvent 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 utilisé 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 fœtale (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 des listes des 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.

L'appareil génital du mâle est l'organe de la reproduction : il assure la production des gamètes mâles (spermatozoïdes), leur transport, leur nutrition, ainsi que leur expulsion dans les voies génitales femelles lors de la copulation. Il est composé de:

I-1- La partie glandulaire :

I-1-1- Les testicules : sont deux organes pairs ovoïdes de 3 à 3,5 cm de long sur 1 à 1,5 cm de large, son poids 1,5-2 g, chaque testicule est logé dans une poche revêtue de peau ouverte sur la cavité abdominale appelée : scrotum. Ils se situent à la naissance dans la cavité abdominale et non visible. Ils descendent avec la maturité sexuelle du mâle dans les sacs scrotaux à l'âge de deux mois environ. (Barone, 1990). Le lapin est alors dit exorchide. Les testicules peuvent remonter en position abdominale en période de repos. On parle d'une situation enorchide.

I-1-2- Les glandes annexes : Ce sont des glandes à sécrétion exocrine, elles contribuent à la formation du liquide séminal lors de l'éjaculation. Selon Barone. (1990), les glandes annexes sont de plusieurs types :

I-1-2-1- Les vésicules séminales : Ce sont une paire de glandes volumineuse de 2,5cm de long, bilobée à son extrémité antérieure, située dorsalement au col de la vessie au-dessus de la prostate.

I-1-2-2- La prostate : c'est une glande accessoire de l'appareil génital, oblongue et volumineuse, située sous la vessie.

I-1-2-3- Les glandes bulbo-urétrales (glande de Cowper) : sont bilobées, situées postérieure à la prostate et dorsalement à l'urètre.

I-2- La partie tubulaire :

I-2-1- L'épididyme : Selon (Boussit, 1989) ; (Barone, 1990), l'épididyme est situé au bord supérieur des testicules. Il est formé de trois parties:

- La tête volumineuse, coiffe le pôle antérieur du testicule.
- Le corps est épais accolé au testicule jusqu'à sa partie postérieure.
- La queue est libre, forme un appendice globulaire et mobile, légèrement renflée qui est le lieu de stockage des spzs.

I-2-2- Les canaux déférents (les spermiductes) : les spermiductes font suite aux queues des épидидymes et se continue par le canal éjaculateur. Ils sont longs de 12-15 cm et relativement épais. (Boussit, 1989 ; Barone, 1990).

I-2-3- Le canal urogénital (l'urètre) : Selon Barone, 1990, l'urètre est une voie commune avec l'appareil urinaire de 12 à 13 cm de long, qui assure le transport du sperme lors de l'éjaculation et elle présente anatomiquement 3 segments :

- Partie spongieuse : 8 à 9 cm de long.
- Partie prostatique : est relativement long.
- Partie membranaire : enveloppé par un muscle urétral peu développé.

I-3- La partie copulatrice :

I-3-1- Le pénis : est un organe court, en forme de tube légèrement en pointe, mesure environ 8 cm de long, dont 4 à 5 cm pour la partie fixe. Il est logé dans le fourreau et se terminé par un petit orifice rond. Il est dirigé vers l'arrière au repos mais se porte vers l'avant en érection. Juste en arrière du pénis, deux glandes préputiales sécrètent une substance odorante qui joue un rôle dans le déclenchement de l'ovulation de la femelle. (Barone, 1990).

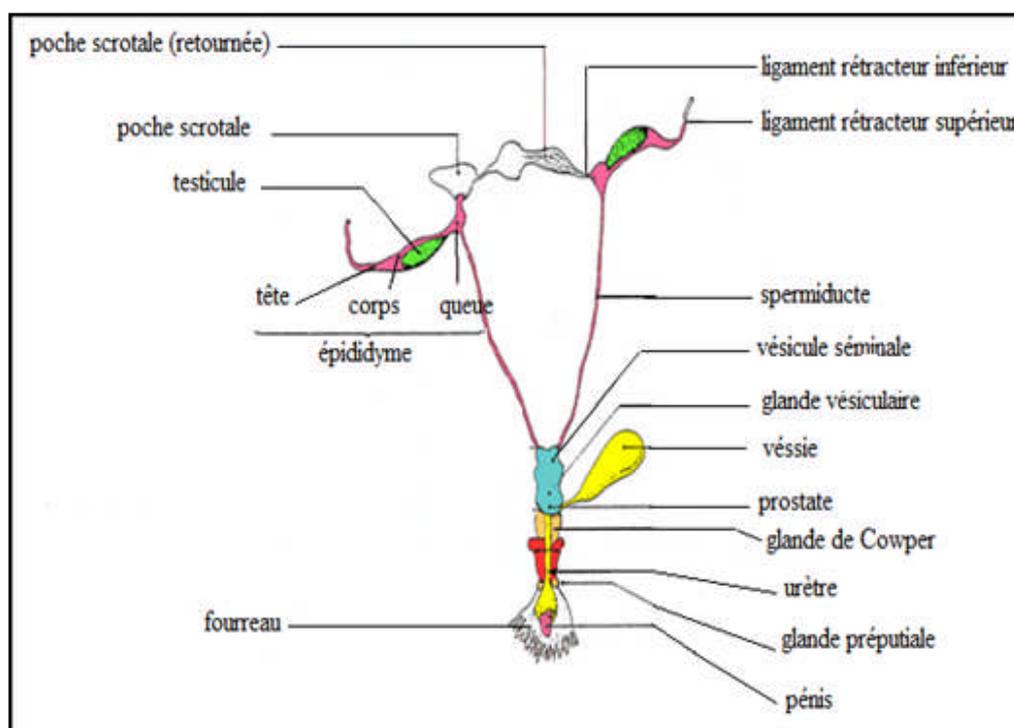


Figure 01 : Schéma de l'appareil génital du lapin mâle (Lebas *et al*, 1996).

II-1- La partie glandulaire :

II-2-1 Les testicules : sont enveloppés par une couche de tissu conjonctif fibreux dense, la tunique albuginée qui forme des travées divisant les testicules en lobules. A l'intérieur de chaque lobule il existe 1 à 4 tubes séminifères (l'unité fonctionnelle du testicule) très contournés, lieu de formation des spzs. (Arvyl et More, 1974).

Selon (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984), les tubes séminifères sont séparés par du tissu conjonctif lâche, renferme des artérioles, des capillaires, des vaisseaux lymphatiques et de cellules interstitielles ou de cellules de Leydig (figure 02) qui possèdent un noyau centrale, sphérique et une chromatine périphérique, l'appareil de Golgi est juxtannulaire, les mitochondries sont abondantes, le réticulum lisse très développé, le cytoplasme contient de nombreuses inclusions lipidiques.

La paroi des tubes séminifères est faite de l'épithélium stratifié qui contient : des cellules de la lignée germinale et des cellules nourricières et de soutien (les cellules de Sertoli).

II-1-1-1- Les cellules germinales : représentent une série de générations cellulaires qui se succèdent suivant un ordre défini de la membrane basale vers la lumière du tube séminifère :

- **Les sgs** : selon la figure 03, Elles sont situées à la périphérie du tube séminifère. Ce sont des cellules sphériques, ovalaires à noyaux arrondis. ((Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984) et (Jeremie, 1991)).
- **Les sgs A** : ont un noyau volumineux, sphérique, fortement coloré. (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984).
- **Les sgs B** : ont un noyau clair, forment les spermatocytes primaires. (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984).
- **Les spermatocytes primaires** : sont les cellules les plus volumineux des cellules germinales et occupent la zone moyenne de l'épithélium séminifère. (Jeremie, 1991), (figure 03). Son noyau contient des amas ou des filaments de chromatine, le cytoplasme forme une ceinture colorée autour du noyau. (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984).
- **Les spermatocytes secondaires** : sont peu représentés dans l'épithélium séminifère, Ils subissent très rapidement une mitose équationnelle dont résultent les spermatides. De ce fait on en rencontre rarement sur les coupes. (Jeremie, 1991).
- **Les spermatides** : transforment en spzs qui situées au centre du tube. (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984).

- **Les spzs** : sont libérés dans la lumière du tube séminifère à la fin de la spermatogénèse. (Jeremie, 1991).

II-1-1-2- Les cellules de Sertoli : reposent sur une lame basale et s'étendent toute la hauteur de l'épithélium. Leur noyau ovoïde contient un nucléole gros, signe d'activité intense. (Jeremie, 1991), (figure 03). Son cytoplasme contient peu de mitochondries et de réticulum granuleux, par contre le réticulum lisse est abondant et de nombreuses inclusions lipidiques sont présentes, le cytosquelette est très développé. (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984).

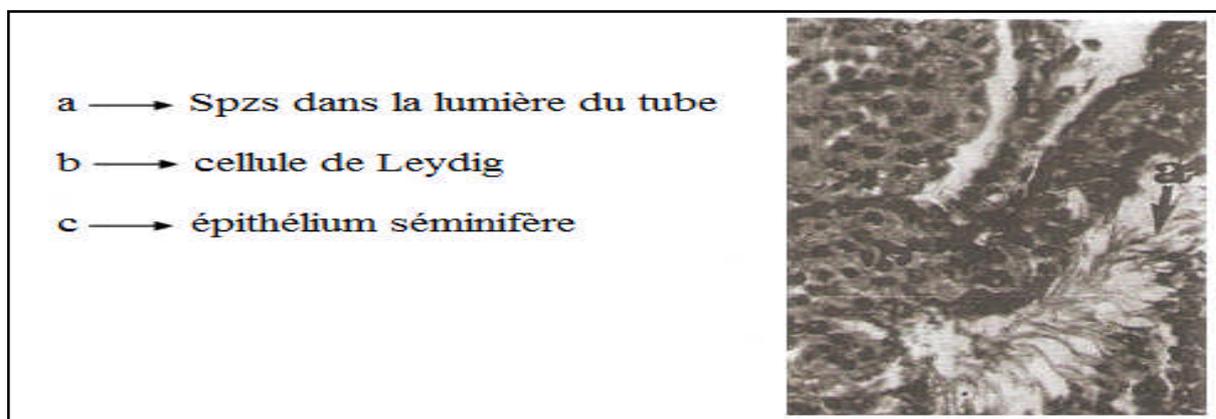


Figure 02 : coupe transversale du tube séminifère (Arvyl et More, 1974).

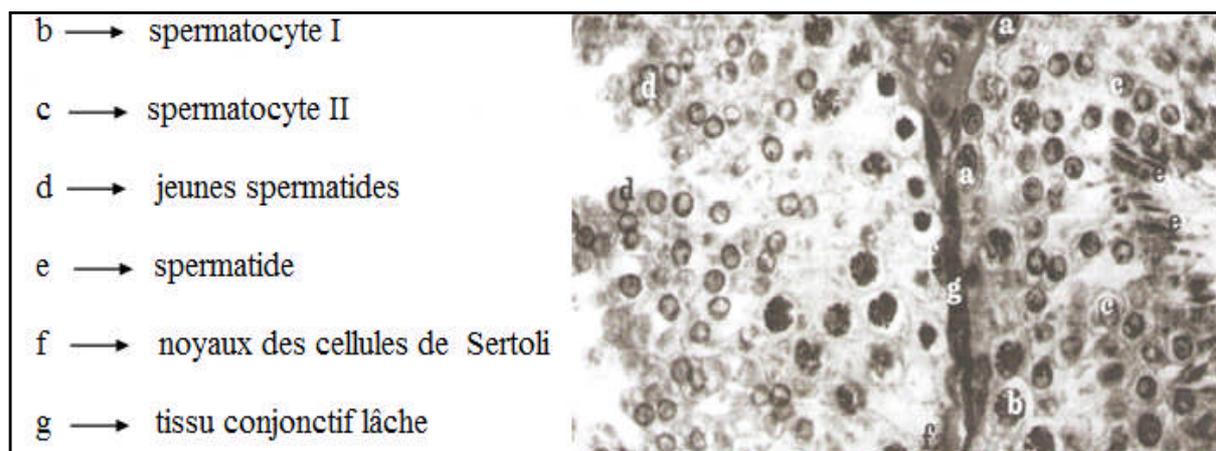


Figure 03 : coupe de tubule séminifère. (Arvyl et More, 1974).

II-1-2- Les glandes annexes :

II-1-2-1- La vésicule séminale : sont enveloppées par deux couches musculaires lisses interne et externe, son épithélium est pseudostratifié et fait de cellules cylindriques dont le pôle apical contient des grains de sécrétion. Il est supporté par un mince chorion conjonctif. La lumière des glandes est remplie par le liquide séminal qui contribue à la nutrition des spzs. (Arvyl, More, 1974; Goemaere-vanneste, Santa Maria-Gonzalez, 1984).

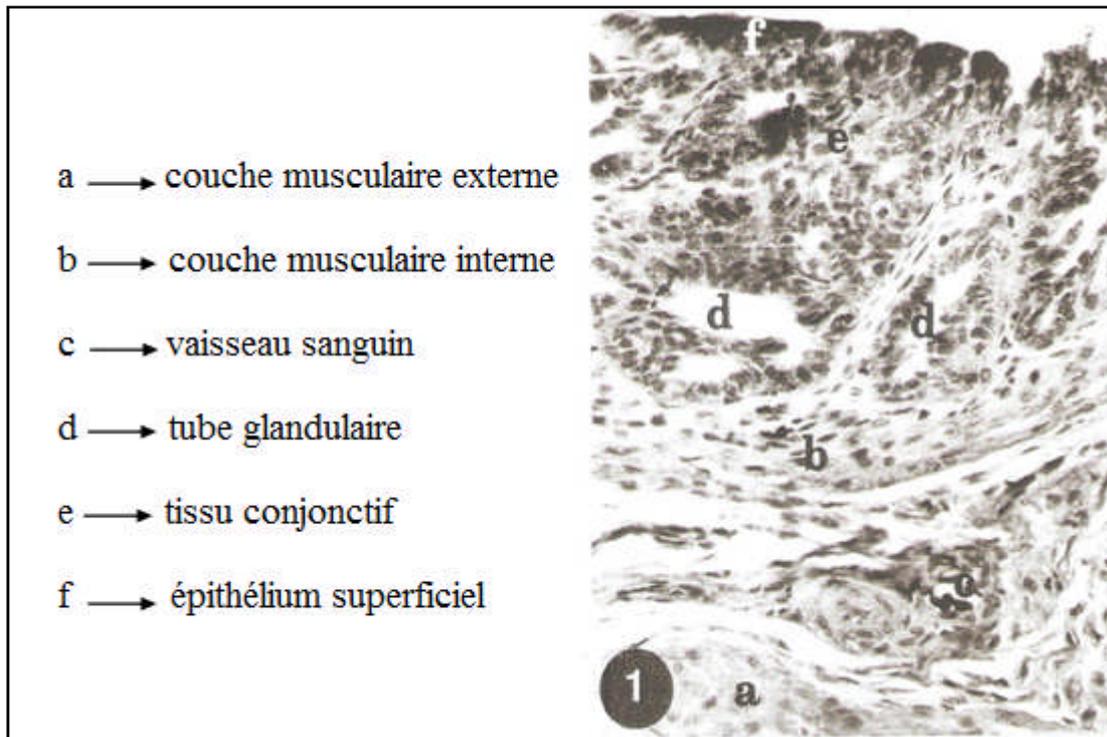


Figure 04: coupe oblique de vésicule séminale (Arvyl et More, 1974).

II-1-2-2- La prostate : Elle est pourvue d'une mince enveloppe propre riche en fibres élastiques. (Barone, 1990). Elle est de texture également tubuloacineuse bordées par un épithélium glandulaire cubique ou cylindrique unistratifié selon l'état d'activité de la glande qui est stimulée par la testostérone et secrète une liquide légèrement acide protégeant les spzs, il est riche en acide citrique et fibrinolysine qui liquéfie le liquide séminale. (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984).

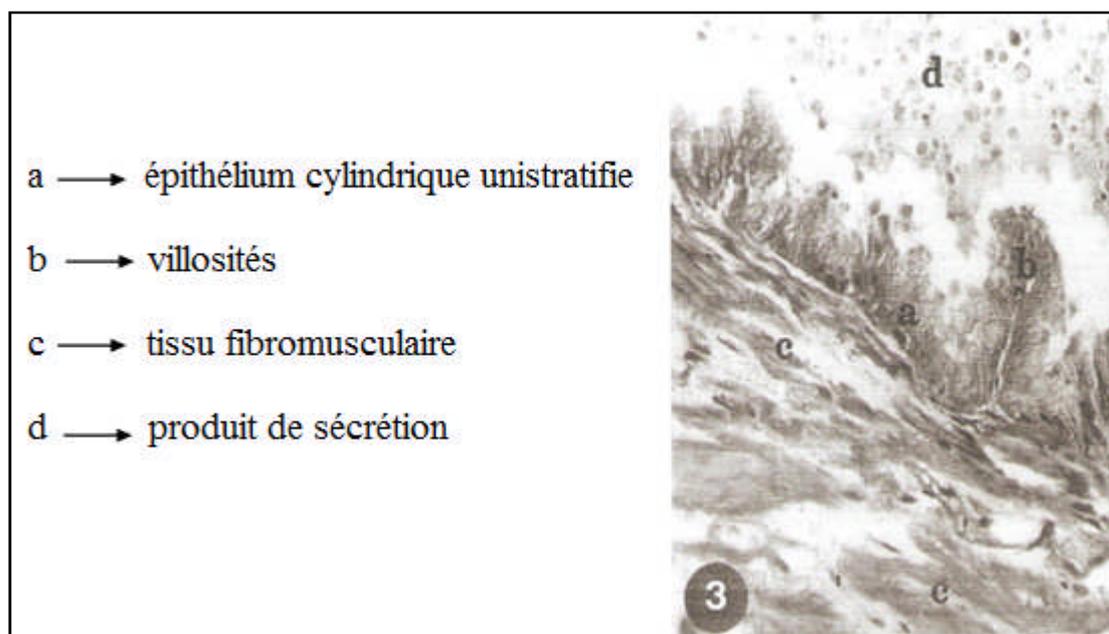


Figure 05 : coupe transversale de la prostate (Arvyl et More, 1974).

II-1-2-3- Les glandes bulbo-urétrales : sont des glandes acinus bordées par un épithélium cubique. Dans le stroma on trouve des fibres musculaires strié. (Arvyl et More, 1974).

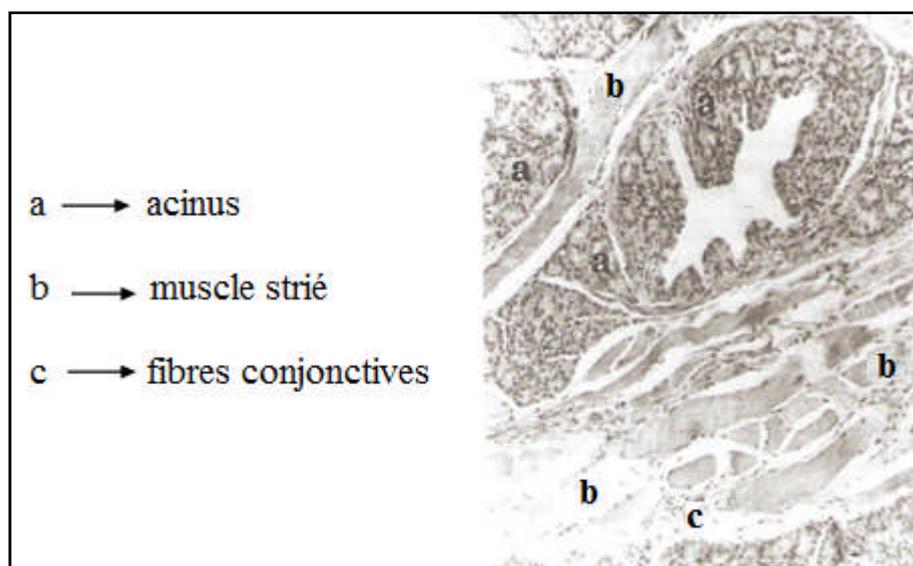


Figure 06 : coupe transversale se la glande bulbo-urétrale (Arvyl,et More, 1974).

II-2- La partie tubulaire :

II-2-1- L'épididyme : du point de vue histologique l'épididyme est enveloppé par une capsule conjonctive, albuginée, il comporte deux portions différentes :

II-2-1-1- Les canaux efférents : correspondant à la tête, dont la paroi est faite d'un épithélium cylindrique de cellules ciliées et non ciliées. (Arvyl et More, 1974).

II-2-1-2- Le canal épидidymaire : correspondant au corps et à la queue. La lumière de ce canal est tapie par un épithélium cylindrique simple fait de cellules de remplacement et de cellules prismatiques caractérisées par la présence sur leur pôle apical de longues microvillosités appelées stériocils. Le rôle de ces dernières serait la réabsorption des fluides en excès qui accompagnent les spzs. Cet épithélium comporte de cellules principales, d'une ou plusieurs couches de cellules musculaires lisses dont la contraction aide la progression des spzs présents dans la lumière, un tissu conjonctif interstitiel riche en fibroblastes et abondamment vascularisé.(Arvyl et More, 1974; Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984).

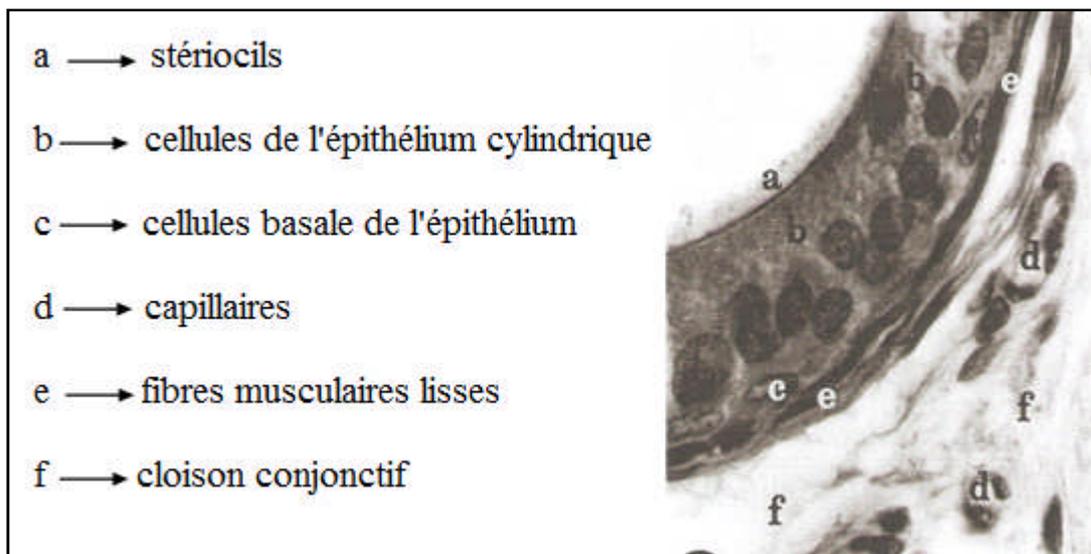


Figure 07: coupe transversale de la tête de l'épididyme (Arvyl et More, 1974).

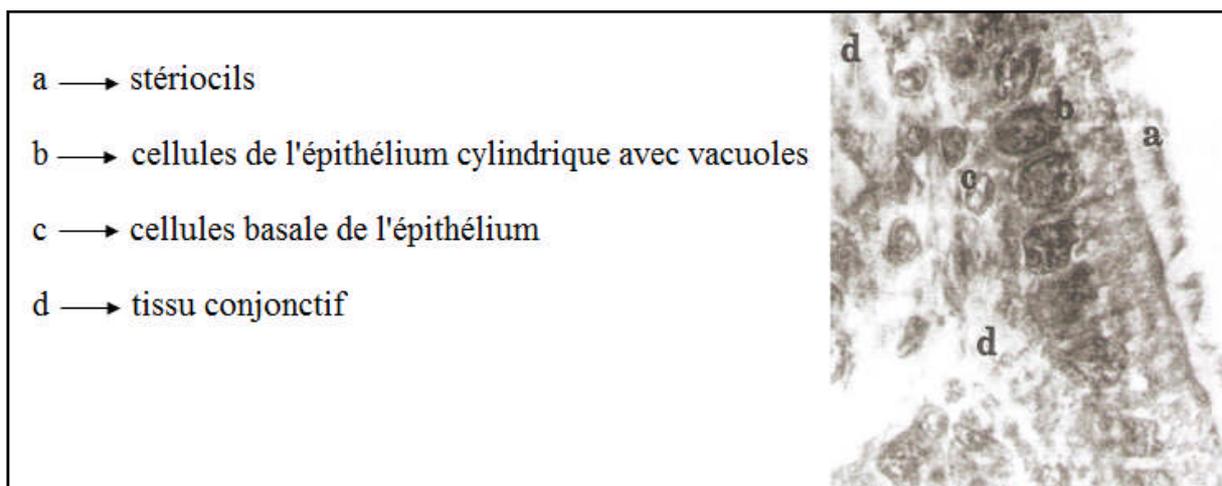


Figure 08 : coupe transversale de la queue de l'épididyme (Arvyl et More, 1974).

II-2-2- Les canaux déférents : selon (Goemaere-vanneste et Santa Maria-Gonzalez, 1984), le canal déférent est un conduit à paroi musculaire épaisse, de l'intérieur vers l'extérieur formé de trois couches :

- **La muqueuse** : un épithélium cylindrique simple et un chorion conjonctif riche en fibres élastiques.
- **Une musculuse** : faite de fibres musculaires lisses disposées en 3 couches : une couche longitudinale interne, une couche circulaire moyenne (médiane), une couche longitudinale externe.
- **Un adventice** : Elle est formée par un tissu conjonctif lâche qui contient de nombreux vaisseaux sanguins, lymphatiques et des nerfs.

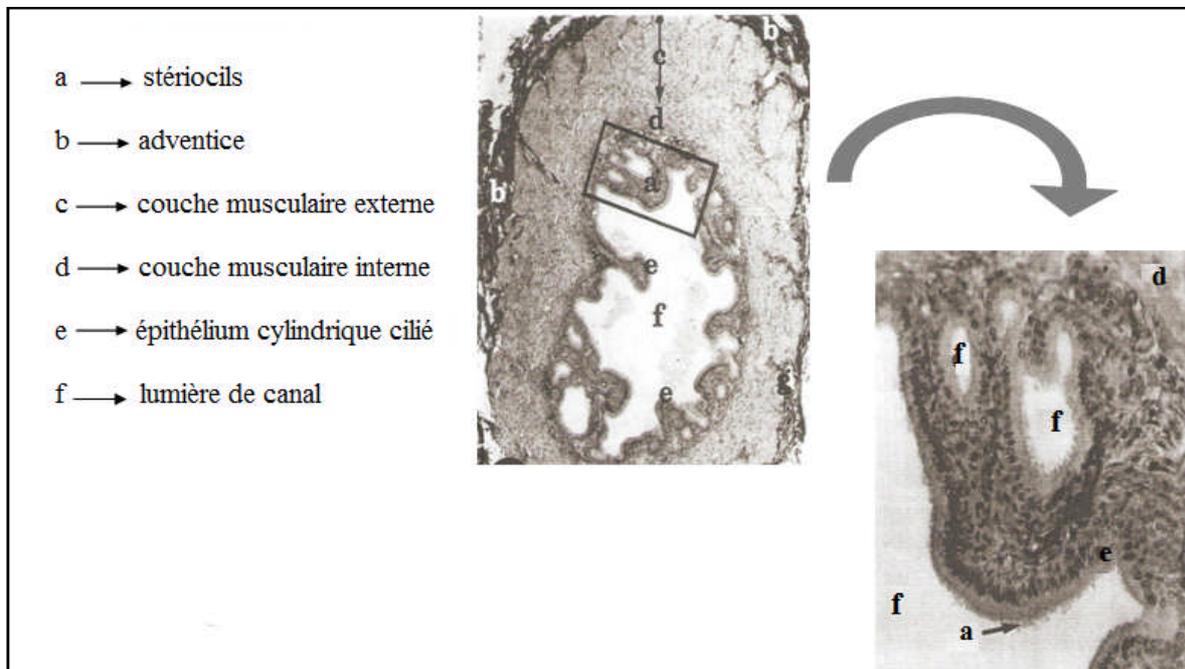


Figure 09 : coupe transversale de canal déférent (Arvyl et More, 1974).

III-1- La spermatogenèse :

Est la série d'événements qui permettent d'obtenir un spz mature à partir d'une cellule souche. Elle se déroule dans le testicule, plus particulièrement au niveau des tubes séminifères (figure 10). Ce processus débute vers l'âge de 6 semaines. Cependant, les mâles ne sont mis à la reproduction qu'à partir de l'âge de 20 semaines. (Boussit, 1989 ; Anne et Mickael, 2001). La durée de la spermatogenèse est de 45 jours (Thibault, 1969).

La cellule souche (sg) subit des mitoses pour donner une sg de type A et une sg de type B. la sg A reste près de la lame basale pour perpétuer la lignée des cellules germinales. La sg B est poussée vers la lumière du tube, où elle se transforme en un spermatocyte de premier ordre qui subit une division (méiose I) pour donner un spermatocyte de deuxième ordre. Ce dernier subit rapidement la méiose II pour donner une spermatide qui ne se divise plus mais subit des transformations pour donner un spz, c'est la spermiogenèse (figure 11), qui comprend différents étapes :

- L'appareil de Golgi forme une grande vésicule, la vésicule acrosomiale qui s'applique à un pôle du noyau pour former l'acrosome.
- Le noyau s'allonge progressivement.
- Les centrioles distal et proximal migrent dans le cytoplasme du côté opposé à l'acrosome et forment le flagelle.
- Les mitochondries se disposent en spirale autour de la partie proximale du flagelle.
- Le cytoplasme résiduel sera expulsé et phagocyté par les cellules de Sertoli.

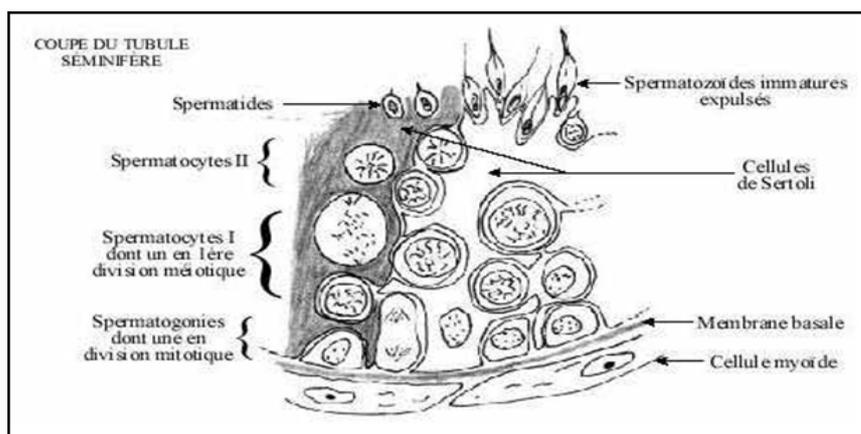


Figure 10 : spermatogenèse (Skinner, 1967).

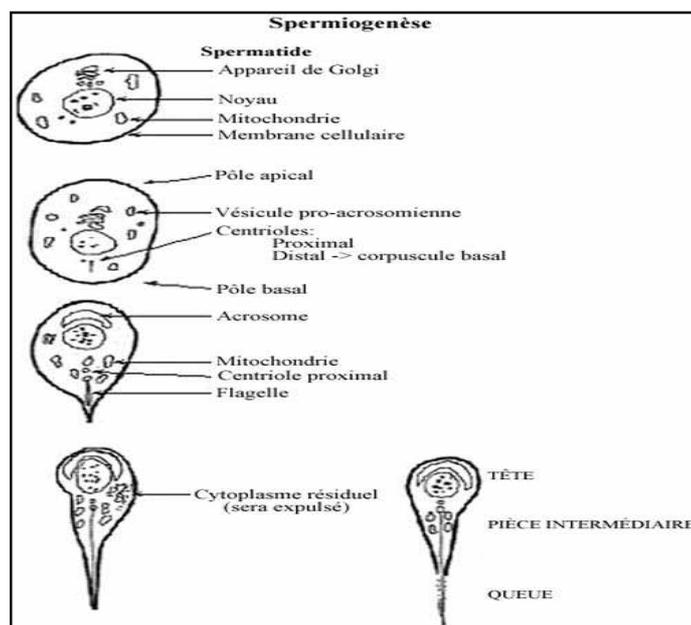


Figure 11 : spermiogénèse (Ploen, 1971).

Les spzs produits par les testicules sont immatures. Ils subissent certaines modifications déterminantes pour sa maturation épидидymaire. Dans la partie proximale de la tête de l'épididyme, l'acrosome des spzs est large. Ces derniers présentent une gouttelette cytoplasmique sur la pièce intermédiaire. Au cours du transit, l'acrosome se raccourcit et l'épaississement marginal gonfle. La gouttelette cytoplasmique glisse le long de la pièce intermédiaire (figure 12) et la densité des spzs s'accroît (Bedford, 1963). Dans la queue de l'épididyme, les spzs ont un acrosome réduit et n'ont plus de gouttelette cytoplasmique.

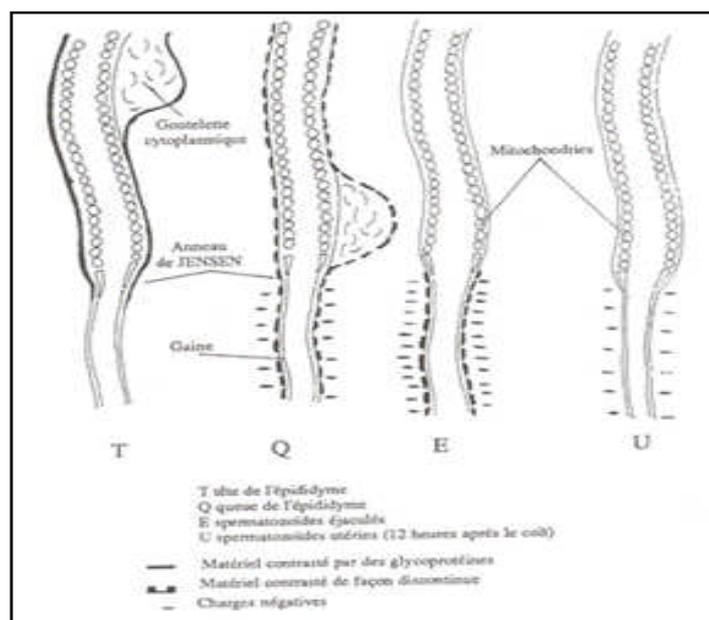


Figure 12 : modification des spermatozoïdes au cours du transit épидидymaire (Flechon, 1973).

III-2- Le spermatozoïde :

Selon (Boussit, 1989), le spz mûr est divisé en deux parties (figure 13) :

III-2-1- La tête : contient le noyau renfermant les chromosomes et l'acrosome qui est aplati, couvre les deux tiers antérieurs de la tête est constitué de glycoprotéines et d'enzyme qui interviennent lors de la fécondation.

III-2-2- La queue : contient la pièce intermédiaire qui renferme la majorité des mitochondries de la cellule Pour la production énergétique nécessaire au mouvement et le flagelle qui est l'organe moteur responsable du déplacement du spz, il est divisé en deux parties : (Fawcett, 1975).

- La pièce principale, qui contient une continuité des filaments axiaux entourés par des 9 fibres.
- La pièce terminale, qui possède une structure identique à celle d'un cil.

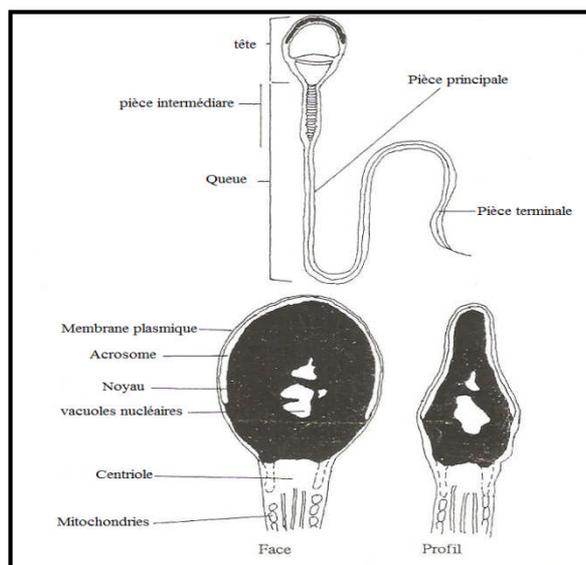


Figure 13: le spermatozoïde (Boussit. D, 1989).

Les spzs peuvent atteindre des anomalies dans ses diverses parties (Tableau 1 et figure 14).

Tableau 1 : les anomalies morphologiques de spzs (Derivaux, 1971).

Parties	Anomalies
Tête	Forme, dimension, position, macrocéphale, microcéphale, forme allongée ou irrégulière, duplication, acrosome mal formé.
Col	Mauvaise implantation de la tête, tête sans queue.
Pièce intermédiaire	Elargie, craquée, raccourcie, gouttelette cytoplasmique, mal insérée au niveau de la tête.
Flagelle	Court, épais, coudé, enroulé, double.

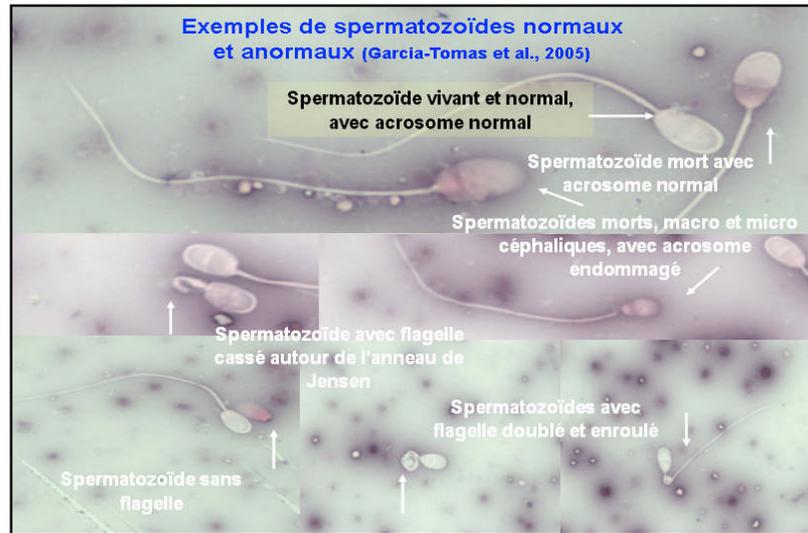


Figure 14 : les spzs normaux et anormaux (Garcia *et al*, 2005)

Nb : Il faut savoir que la production journalière de spermatozoïdes est d'environ 150 à 300 millions et la réserve épидидymaire n'est que 1 à 2 milliards de spzs au maximum. (Boussit, 1989).

III-3- Régulation hormonale de la spermatogenèse :

La régulation hormonale de la spermatogenèse et de la production d'androgènes testiculaires fait intervenir des interactions entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les testicules.

Selon (Boussit, 1989), L'hypothalamus sécrète la gonadolibérine GnRH qui régit la libération par l'hypophyse, la FSH qui agit sur les tubes séminifères et les cellules de Sertoli, active indirectement la spermatogenèse, lorsque la numération des spzs est élevée, les tubes séminifères sécrète l'inhibine qui inhibe directement la FSH et GnRH. la LH ou L'ICSH qui se lie aux cellules de Leydig et les stimule pour qu'elles secrètent la testostérone, cette dernière entre dans la circulation sanguine produit plusieurs effets :

- Responsable du développement des caractères sexuels.
- stimulent le développement du canal déférent et le fonctionnement des glandes annexes.
- responsable du développement musculaire et de l'odeur masculine, qui incite la femelle à rester immobile lors de la saillie. (Maisonneuve et Larose, 1993).

Les hormones testiculaires (testostérone et inhibine) exercent un retro inhibition sur l'hypothalamus et l'hypophyse pour assure une stabilité des productions hormonales.

Les prostaglandines PGE1 et PGE2 alpha accélèrent la fabrication des spzs par vidange des testicules et transport des spzs à travers l'appareil génital. L'ocytocine hypophysaire contrôle la production de l'éjaculation par stimulation de l'épididyme.

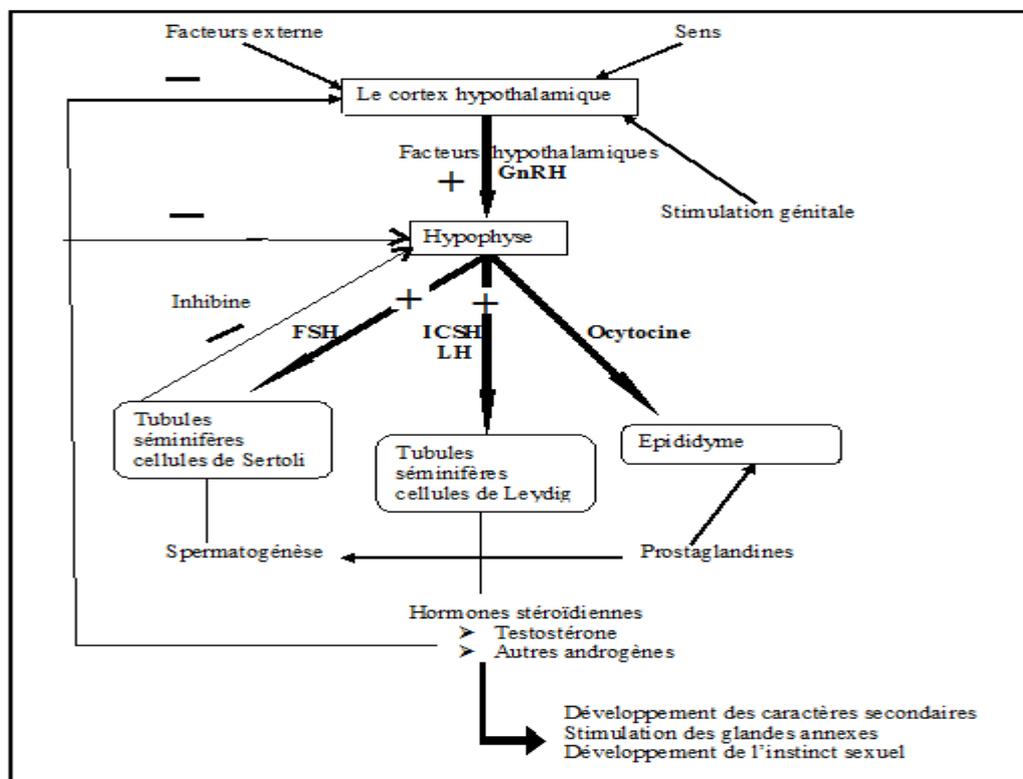


Figure 15: régulation hormonale de la reproduction chez le mâle (Boussit, 1989).

III-4- Développement des gonades et la puberté :

D'après (Martinet, 1978), dès la naissance à l'âge de 40 J, les testicules sont caractérisées par une croissance lente et les vésicules séminales se développent lentement, ainsi que les niveaux de FSH et de testostérone (présente au niveau des testicules des fœtus mâles, entre le 20 et le 30 J de gestation) circulant dans le sang sont faibles : c'est la phase dite infantile.

Vers l'âge de 40 J, une augmentation importante des niveaux de testostérone (+921%) et de FSH (+384%) se produit entre 40 et 60 J. La croissance des testicules s'accélère, les cellules de Leydig commencent à fonctionner (Martinet, 1978) entraînant les premières divisions goniales vers 45 J : c'est la phase prépubertaire.

Les premières manifestations de comportement sexuel apparaissent dès l'âge de 4 à 5 mois, où les organes reproducteurs du mâle sont capables de produire, de façon constante, des spzs aptes à féconder un ovule. (Boussit, 1

III-5- L'accouplement :

D'après (Lebas, 1996), l'accouplement chez le lapin est un comportement qui se déroule dans un laps de temps très court. Si la lapine qui est présentée à un mâle est réceptive, la saillie proprement dite commence en général 10 à 15 secondes après l'introduction de la femelle dans la cage. Si on laisse ensemble une femelle réceptive et un mâle actif, un nouvel accouplement peut être effectué dans les quelques minutes qui suivent.

L'accouplement proprement dit, avec des mouvements de va-et-vient du bassin, dure $2,6 \pm 1,5$ secondes chez des lapins Néo-Zélandais Blancs.

Dans le cadre d'une étude sur le comportement des mâles en accouplement libres et contrôlés, nous avons enregistré 20 accouplements (avec rejet final en arrière) en une demi-heure. Il va sans dire qu'à la suite de cette demi-heure d'exercice physique, le mâle et la femelle étaient "épuisés".

III-6- Le sperme : Selon (Boussit, 1989), Le sperme est un liquide produit lors de l'éjaculation, Il assure le transport des gamètes et fournit des substrats énergétiques, protectrices aux spzs. Il contient les spzs et le liquide séminal. Ce dernier est constitué par le mélange des sécrétions de l'épididyme et des glandes annexes. (Tableau 2). Le PH du plasma varie entre 6,8 et 7,3 (Kirton et Coll, 1966).

Tableau 2 : composition du plasma séminal chez le lapin (Boussit, 1989).

Substance	Concentration dans le plasma séminal	Référence bibliographique
Na	140-160 mg/100g (113)	QUINN et Coll., 1965
K	70-85 mg/100g (97)	
Ca	5-7 mg/100g (25,8)	
Mg	22-31 mg/100g (31,6)	
concentration intracellulaire des spermatozoïdes		
Fructose	40-400 mg/100ml	MANN, 1964
Glycérylphosphorylcholine	280 mg/100ml	WHITE, 1958
Glucose	Traces parfois	MANN, 1964
Inositol	30 mg/100ml	WHITE, 1958
Sorbitol	80 mg/100ml	KING et MANN, 1959
Acide citrique	110-550 mg/100ml	WHITE, 1958
Acides gras libres	0,001 meq/100ml	SCOTT et Coll., 1961
Acides gras volatils	0,134 meq/100ml	
Protéines totales	6 g/100ml	KIRTON et Coll., 1966
Catalase	27,5 mg/100ml	FOOTE, 1962

IV-1- Pesticides :

IV-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.

IV-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) (Bonnefoy, 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).

IV-1-3- Composition d'une formulation pesticide

IV-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 la (ou les) matière (s), active (s) afin d'être en mesure de remonter la filière et d'en savoir plus sur le pesticide.

IV-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.

IV-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.

IV-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).

IV-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 insouciantes 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 cancérogènes : 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).

IV-2- Généralités sur la préparation Switch (le cyprodinil et le fludioxonil) :

IV-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.

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.

IV-2-2- Propriétés physico-chimiques:

Cyprodinil:

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

Masse molaire $225,289 \pm 0,0129$ g/mol , C 74,64 %, H 6,71 %, N 18,65 %, PKa : 4,44 , T°

fusion : 75,9 °C

Solubilité : 13 mg·L⁻¹ dans l'eau à 25 °C

Pression de vapeur saturante : $3,68 \cdot 10^{-6}$ 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

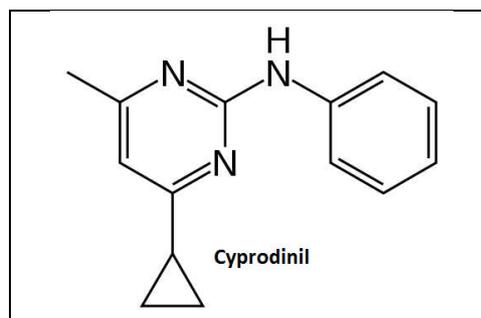


Figure 16: La structure de cyprodinil.

Fludioxonil:

Formule : C₁₂H₆F₂N₂O₂

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

Formule brute: C₁₂H₆F₂N₂O₂;

CID PubChem : 86398

ID ChemSpider : 77916

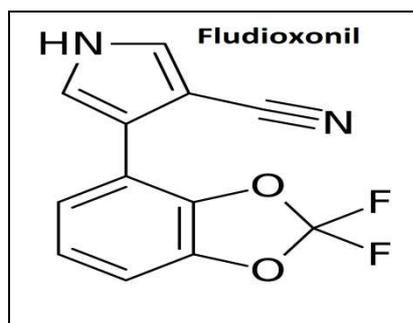


Figure 17: La structure de fludioxinil.

IV-2-2-1- Composition :

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

IV-2-2-2- Formulation :

Granulés dispersibles dans l'eau.

IV-2-2-3- Classe toxicologique :

Classe C.

IV-2-2-4- Stabilité:

Cyprodinil :

Stable dans les conditions de stockage recommandées (sigma-aldrich,.2016), et hydrolytiquement stable (Tomlin, 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, 2000).

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.

IV-2-2-5- Solubilité:

Cyprodynil :

Dans l'eau 13 mg/L (pH 7.0); 20 mg/L (pH 5.0) à 25°C (MacBean , 2008-2010)

Fludioxonil :

Dans l'eau, 1.8 mg/L à 25°C (MacBean , 2008-2010).

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.

IV-2-3- 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 anilino-pyrimidines et agit au niveau de la biosynthèse des acides aminés. Il perturbe l'activité de l'enzyme cystathionine β -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.

IV-2-4- Propriétés pharmacologiques :

IV-2-4-1 Classe thérapeutique :

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

IV-2-4-2- Indication thérapeutique et posologie :

Tableau 3 : indication thérapeutique et posologie de Switch.

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

IV-2-4-3- 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.

IV-2-5- 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/OPP, 2003)

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, 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).

IV-2-6- Toxicité

-Le cyprodinil est non susceptible d'être cancérigène pour les humains (USEPA, 2006).

-Le fludioxinil est toxique pour les poissons et autres organismes *aquatiques*. (Paranjape *et al*, 2014)

-Sur le plan de la toxicité pour l'Homme, la dose journalière acceptable (DJA) est de l'ordre de : 0,03 mg·kg⁻¹·j⁻¹. 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* (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. (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. (Register ,2001).

IV-7- Comportement Dans L'environnement :

IV-7-1- Persistence :

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 de 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.

1- MATERIEL ET METHODES :

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.

1-1 Lieu et période d'étude :

Cette étude est faite en deux parties :

- Partie expérimentale 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.

1-2 Matériel :

1-2-1 Matériel biologique :

1-2-1-1 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 systématique du lapin :

Règne : animal

Embranchement : mammifères

Ordre : lagomorphe

Famille : léporidés

Genre : Oryctolagus

Espèce : Oryctolagus cuniculus



Figure 18 : *Oryctolagus cuniculus* (photo personnelle, 2018).

1-2-2 Matériel non biologique :

Le matériel non biologique utilisé pour cette étude est composé de verreries, appareils, instruments, réactifs et produits chimiques de laboratoire et autres consommables trouvent en annexes.



Figure 19 : Switch (photo personnelle, 2018).

Tableau 4 : représente le matériel et les produits utilisés dans la partie expérimentale.

l'expérimentation animale	Analyses sanguins	La dissection	L'étude histologique
<ul style="list-style-type: none"> -Les cages -Les tétés -La balance -Des gants -L'eau de boisson -switch® 	<ul style="list-style-type: none"> -Les épicroâniens -Tubes secs -Coton - lames - Porte tubes -Centrifugeuse -micropipette -tubes Eppendorfs -boite de contention. - alcool à 70% 	<ul style="list-style-type: none"> -La trousse de dissection -table à dissection -Les épingles -boite en plastique pour les organes -Des gants -Eau physiologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Microcassette -l'automate - Distributeur de paraffine -Microtome -Bain marie - Papier absorbants -Plaque chauffante - Porte lames - Etuve -Les lames et lamelles -Microscope optique -Formol à 10% -Alcool (éthanol) à 96%,90% et 70% -Xylène - Paraffine -Hématoxyline éosine -Eukit

**Figure 20** : Trousse de dissection et la Balance magnétique (personnelle 2018)

1-3- Méthodologie :

1-3-1- partie expérimental

1-3-1-1-répartition des lots : notre étude a été réalisée sur 10 lapins males et 12 femelles qui ont été répartis en 3 groupes et chaque groupe comporte: 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° 1 : c'est le lot des lapins adultes, il comporte 1 témoin et 2 traités.

Lots n° 1 : 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.

1-3-1-2-Mode d'administration : 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 09 semaines successives (10 Mars, Avril 2018). Le nettoyage des cages est assuré chaque jour.



Figure 21 : Switch (photo personnelle, 2018).



Figure 22 : Balance automatique (photo personnelle, 2018).

1-3-1-3-le poids corporel : Durant cette étude, nous avons réalisé un suivi de l'évolution pondérale. Les pesées des lapins traités et témoins sont effectuées chaque semaine.



Figure 22 : La pesé des lapins (photo personnelle, 2018).

1-3-1-4-prélèvement du sang : après une période de 50 j de traitement, le sang est prélevé des animaux à jeunes pour effectuer l'examen hématologique.

L'animal est placée dans une boîte de contention afin de l'immobilisée. Le prélèvement sanguin s'effectue au niveau de la veine marginale de l'oreille du lapin. Le sang est récupéré dans des tubes héparines et dans des tubes secs, centrifugé.



Figure 23: Tubes héparines et secs (photo personnelle, 2018).

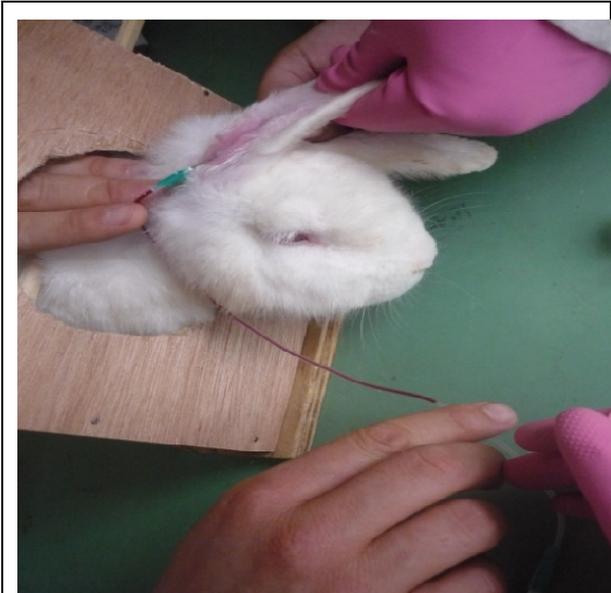


Figure 24 : prélèvement sanguin (photo personnelle, 2018)



Figure 25 : centrifugeuse (photo personnelle, 2018)

1-3-1-5- Dissection : après cette période d'expérimentation, les lapins sont abattus et disséquée d'une manière suivant :

- Fixer le lapin sur le dos, à l'aide des aiguilles enfoncées obliquement dans les pattes.



Figure 26 : Réalisation d'incision cutané (photo personnelle, 2018).



Figure 27 : L'ouverture de la ligne médiane (photo personnelle, 2018).

- Faire une boutonnière dans la peau de l'abdomen en avant de l'orifice urinaire l'engager.
- Rabattre le plan cutané et l'épingler puis faire une boutonnière dans la paroi musculaire de l'abdomen.
- Après la dissection, nous avons récupéré l'appareil génital male.

1-3-2- Les analyses biochimiques :

1-3-2-1- Prélèvements sanguin :

Après un mois et deux semaines, le sang est prélevé des lapins à jeûne à partir de la veine marginale de l'oreille par la méthode suivante :

Après avoir placé le lapin dans la boîte de contention et raser les poils sur et autour de la veine, on désinfecte la surface cutanée avec l'alcool puis on introduit l'épicrânien à l'intérieur de la veine. Après la prise de sang, on enlève lentement l'aiguille de l'épicrânien en nettoyant le point de piqure.



Figure 28: Prélèvement sanguin à partir de la veine marginale de l'oreille de lapin. (Photo personnelle, 2018).

1-3-2-2- Préparation des sérums :

Les tubes secs contenant le sang prélevé sont numérotés, enregistrés et placés en équilibre dans la centrifugeuse réglée à une vitesse de 6000 tours/minutes pendant 15 minutes.

Le sérum qui est représenté par le surnageant, est prélevé par la micropipette puis réparti dans les tubes Eppendoffs et conservé à 4°C pour les dosages biochimiques : glycémie, urémie et créatinémie qui sont réalisées dans laboratoire centrale de Bordj Menaiel.



Figure 29 : Centrifugation de sang et Récupération du sérum (photo personnelle, 2018).

1-3-3- Partie histologique:

La technique histologique passe par plusieurs opérations qui s'enchaînent. La méthode la plus utilisée, avec l'inclusion à la paraffine, comporte 6 temps principaux: (Bebsalem-Benjelloul.M, 1998).

- Prélèvement de la pièce.
- Fixation des pièces
- Lavage, déshydratation et imprégnation dans un solvant de la paraffine.
- Inclusion des pièces dans la paraffine et réalisation des blocs.
- Microtomisation et étalement des coupes.
- Coloration et le montage.

Prise des photos.

1-3-3-1- Prélèvement de la pièce : à la fin de traitement les lapins jeunes, adultes et âgés sont sacrifiés, puis disséqués. Les pièces choisies (testicules, épидидyme, glandes annexes) sont prélevées puis placées dans un pilulier remplie de fixateur (formol).

1-3-3-2- Fixation des pièces : La fixation permet de conserver les constituants tissulaires et cellulaires. Le fixateur fixe les organes d'une manière homogène, avec une rapidité de pénétration. La durée de fixation est de 6 j, après l'albuginé qui enveloppe le testicule ont été enlevée et poursuivre la fixation pendant 2 j encore.

1-3-3-3- Lavage, déshydratation et imprégnation à la paraffine : les pièces fixées sont coupées, placées dans des cassettes identifiées (figure 30), lavées à l'eau courante pendant 30 minutes puis prolongées successivement dans un automate (figure 31 , A, B, C, D).



Figure 30 : préparation des pièces dans des cassettes identifiées (photo personnelle, 2018).

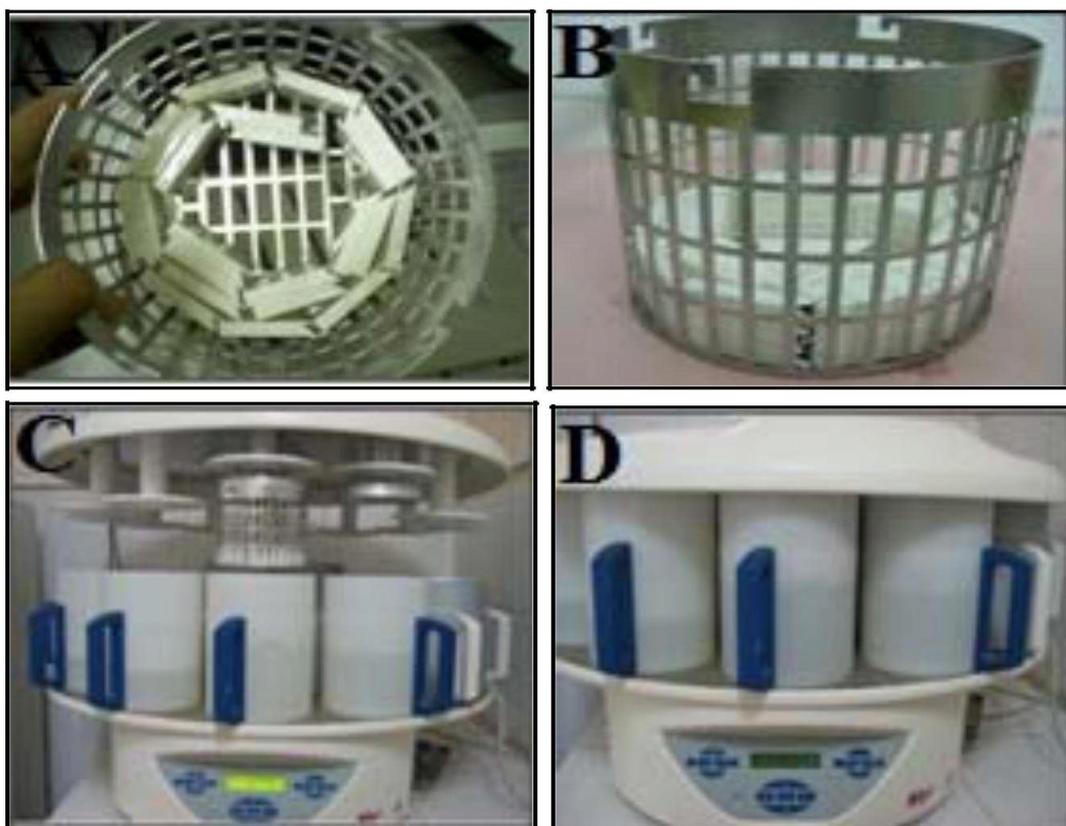


Figure 31: prolongement des pièces dans l'automate (photo personnelle, 2018).

1-3-3-4- confection des blocs : Les pièces sont placées dans les moules (figure 32 A), on finit de remplir les moules par le paraffine (figure 32 B). Les blocs ayant refroidir pendant 15 à 20 minutes (figure 32 C), ensuite ils se rétractent et se détachent du moules (figure 32 D).



Figure 32 : Confection des blocs par le distributeur (photo personnelle, 2018).

1-3-3-5- confection des coupes et l'étalement: On réalise le ruban des coupes de $5\mu\text{d}$ 'épaisseur à l'aide de microtome (figure 33 A), après les étaler par gélatine, (figure 33 B), les chauffer sur la platine chauffante à 37° (figure 33 C) et les mettre dans un étuve pendant 48h (figure 33 D).

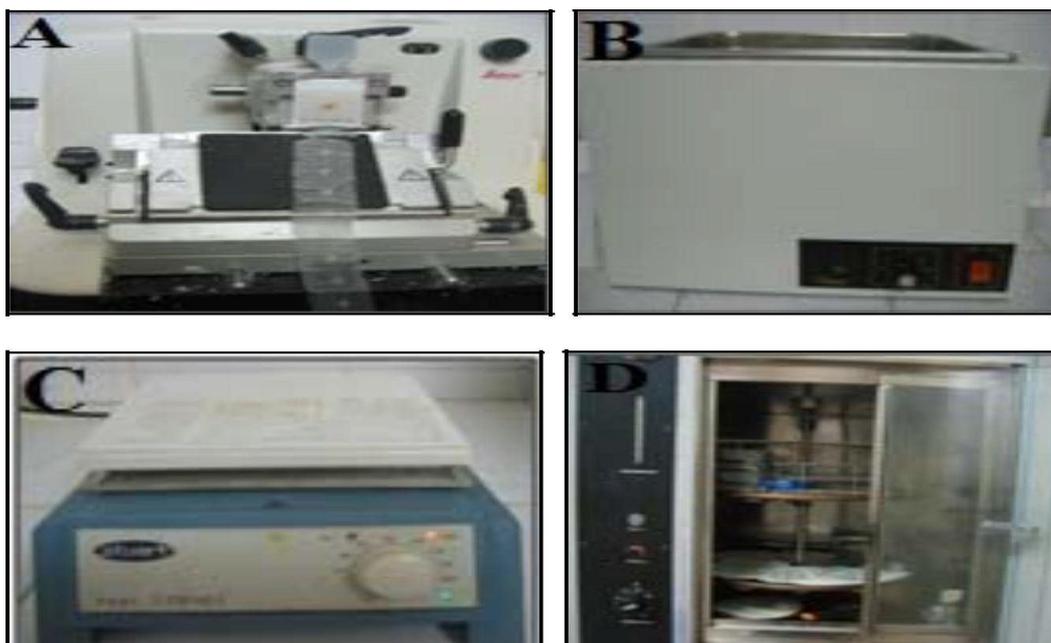


Figure 33 : Microtomisation et l'étalement des coupes (photo personnelle, 2018).

1-3-3-6- Coloration et le montage : on utilise un colorant topographique le « hématoxyline éosine (H-E) » (figure 34 A). Après on réalise le montage entre lame et lamelle par l'eukitt (figure 34)

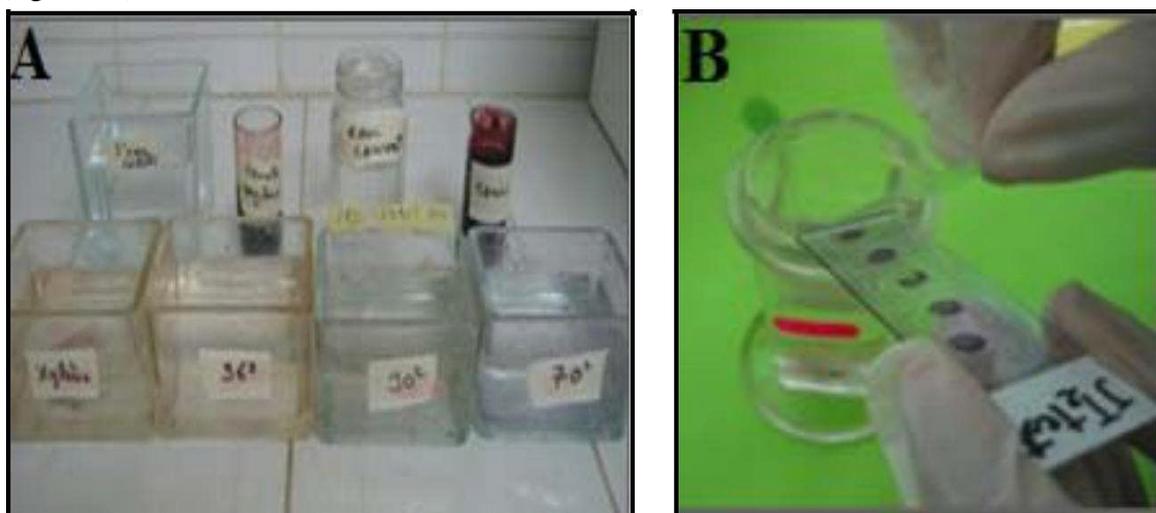


Figure 34 : Coloration des coupes et le montage (photo personnelle, 2018)

Résultats de coloration : hématoxyline colore les noyaux en brun, tandis que l'éosine conduit à un noyau teinté en noir dans un fond uniformément rose (MARTOJA R., MARTOJA M., 1967) (figure 35).



Figure 35 : Les lames pour l'observation (photo personnelle, 2018).

La prise des photos :

La lecture se fait en utilisant le microscope photonique, aux différents grossissements afin de permettre l'évaluation générale de l'histologie de testicule et de l'épididyme.

La prise des photos s'effectue à l'aide d'un appareil portable.

2- RESULTATS :

2-1- POIDS CORPOREL :

2-1-1-Poids corporel des lapins jeunes:

Tableau 5 : 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

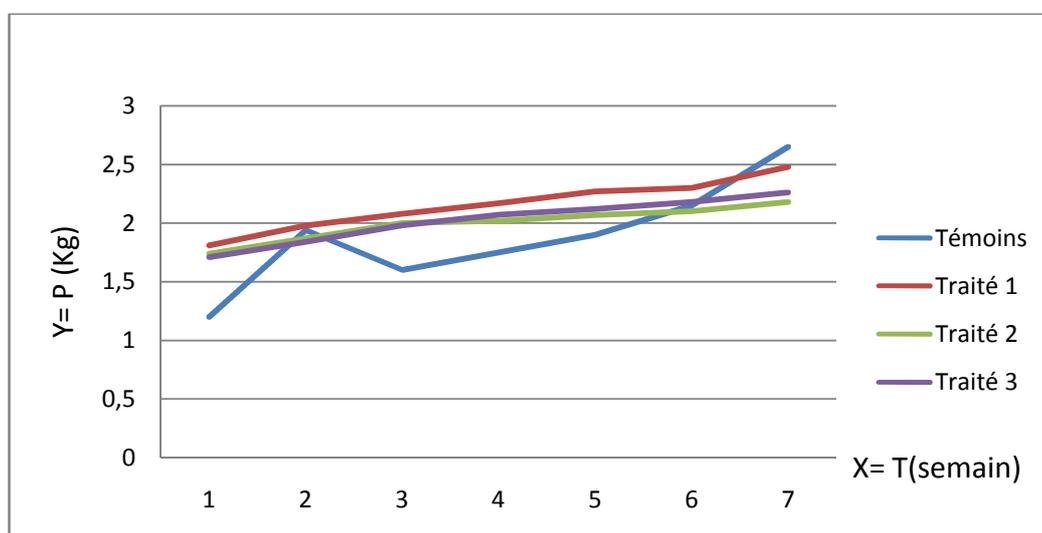


Figure 36: l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins jeunes témoins et traités peser chaque semaine.

D'après figure 36, nos résultats montrent une légère augmentation de poids corporel chez les lapins jeunes traités comparés au témoin.

2-1-2- Poids corporel des lapins adultes:

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

Semaines				4	5	6	7
Lapins	1	2	3				
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

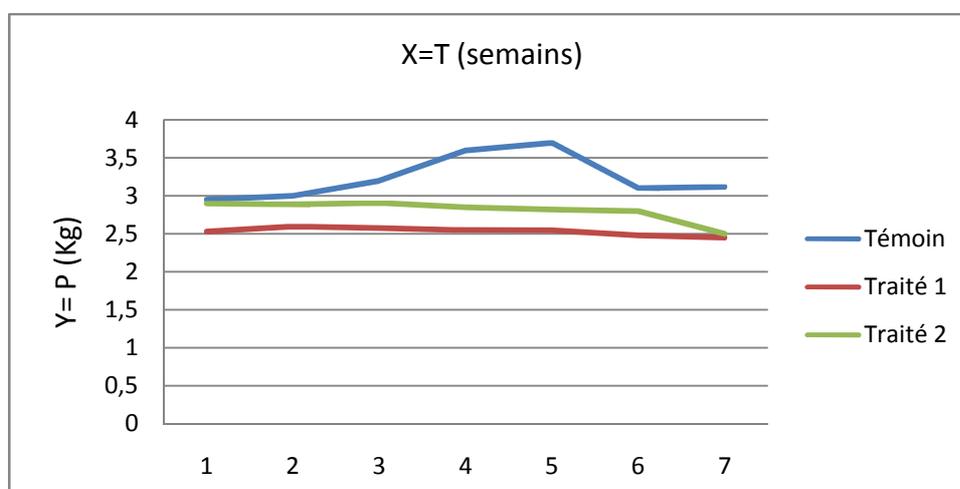


Figure 37: l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins adultes témoins et traités peser chaque mois.

Nos résultats obtenus révèlent qu'il existe une légère diminution du poids corporel chez les lapins adultes traités comparés au témoin (Figure 37).

2-1-3- Poids corporel des lapins âgés:

Tableau 5: 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

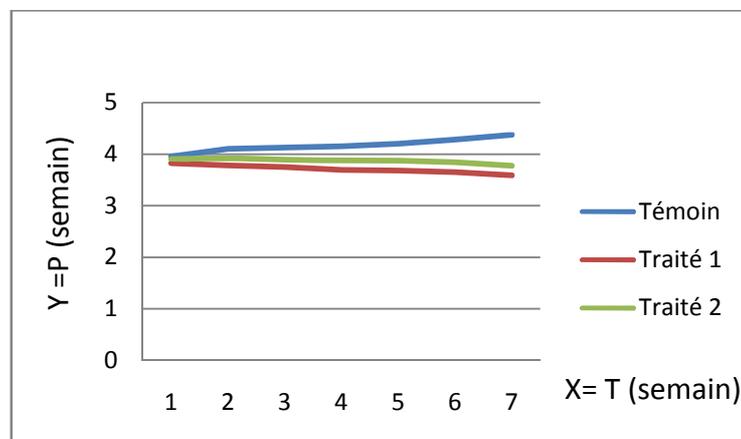


Figure 38: l'évolution du poids corporel (kg) chez les lapins âgés témoin et traités peser chaque mois.

Nos résultats obtenus montrent qu'il existe une légère diminution du poids corporel chez les lapins âgés traités comparés au témoin (Figure 38).

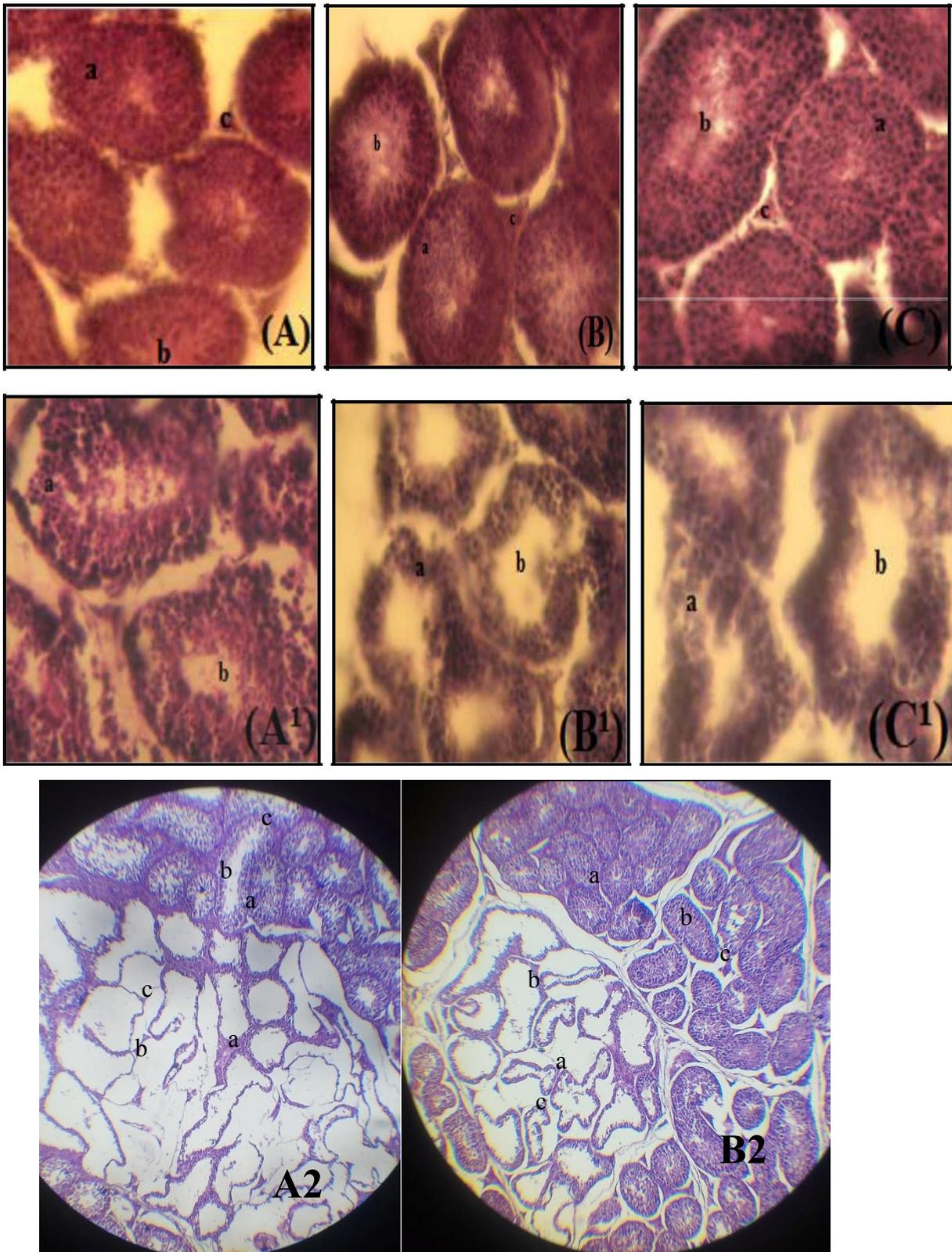


Figure 39 : Observation au microscope photonique des coupes du testicule chez les lapins témoins : jeune (A), adulte (B), âgé (C) et des coupes du testicule chez les lapins traités : jeunes (A¹, A²), adultes (B¹, B²), âgés (C¹), colorées au (H-É) (grossissement X10).

- Les testicules de différents groupes de lapins témoins (A, B, C) possèdent une structure normale, les tubes séminifères de forme cylindrique, la lumière de chaque tube est presque totalement occupée par la masse des spzs, mais la taille de tubes

séminifères et le nombre des spzs qui occupent la lumière chez les jeunes (A) est inférieur à ceux des adultes et des âgés.

- les testicules de lapin jeune témoin (A) possèdent une structure normale, la lumière des tubes séminifères est occupée par la masse des spzs, par contre chez les jeunes traités(A¹, A²), la structure du testicule est désorganisée, les tubes séminifères ont perdus leur forme et on note une diminution du volume de la masse spermatique dans la lumière.
- les coupes de testicules des adultes traités (B¹, B²) montrent une atteinte à leur organisation structurale. Les tubes séminifères présentent une lumière large vide avec absence notable des spzs, le taux des spermatides est très faible voir nul
- les testicules des âgés traités (C¹) sont constitués de tubes séminifères ayant perdus leur forme cylindrique, un tissu interstitiel altéré, lieu de localisation des cellules de Leydig, résultat qui confirme la baisse de production de la testostérone. Dans la lumière, le nombre des spermatides et spzs est diminué.

3- 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)**.

3-1- CHOIX DE L'ANIMALE:

Notre travail a été réalisé sur des lapins de race Néo-Zélandaise blanche, *Oryctolagus cuniculus* est un animal européen **(Fox, 1974)**. Selon **(Morton et al, 1993)**, il existe trois races principales utilisées dans la recherche, le hollandais, le bélier et le **Neozélandais blanc**, ce dernier est utilisé pour des études de la reproduction. **(Doe et al, 1984)**. Il est phylogénétiquement plus proche de l'homme. **(Houdebine, 1998)**.

3-2- 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.

3-3- POIDS DES LAPINS :

Pendant la durée de traitement on a suivie l'évolution de poids corporel des lapins, nos résultats montrent une augmentation de poids corporel chez les lapins jeunes témoins et traités mais cette évolution de ces derniers est moins importante chez les lapins traités par rapport aux témoins. Par contre, on a observé une diminution modérée de poids corporel chez la majorité des lapins traités âgés et adultes par rapport aux témoins ce qui signifiés que le **Switch (fludioxonil et cyprodinil)** a un effet d'amaigrissement sur les lapins.

On peut expliquer cette augmentation de poids corporels chez les jeunes lapins par rapport à leur état physiologique et leur âge, la croissance des petits lapins est élevée durant la naissance et la puberté, puis elle commence à être réduite et se stabilise à l'âge adulte. Ce qui est rapporté par **(Lebas, 2002)**.

Nos résultats montrent que le poids épидидymaire chez les lapins traités est inférieur à ceux des témoins, même résultat a été trouvée par **(Jager et al, 1999)**, après l'administration par gavage de Nonylphenol (NP) chez les rats à des doses de 250 et 400 mg/kg pc/j, ainsi selon **(Ono et al, 1996)** , l'exposition à 7500 mg/m³ de toluène 6 h/j pendant 90 j chez les rats, provoque une diminution de poids épидидymaire. D'après, **(Chapin et al, 1999)**, penchent que cette diminution est dus à des phénomènes inconnus de pharmacodynamie ou de toxicodynamie. Selon une étude de **(Gamer et al, 2000)** lors d'une étude de toxicité subchronique chez les souris et les rats où les animaux r

En accord avec nos résultats, d'après OMS (1999) plusieurs études ont montré que l'administration par voie oral une dose 60mg/kg par jour d'albendazole chez des chiens pendant 6 mois entraine une diminution de poids corporel.

Vu que on n'a trouvé aucune étude sur **Switch (fludioxonil et cyprodinil)**, on est dans l'obligation de comparer avec d'autres études soit anti fongiques ou anti parasitaires, Ainsi lors d'une étude de toxicité chronique chez le chien, dans laquelle les animaux recevaient des doses déférentes d'ipronidazole, ils ont observé chez le groupe soumis une forte dose une diminution de poids corporels. D'autre étude portant sur trois générations chez des rats recevant des doses déférentes d'ipronidazole, ils ont observé une diminution dès la croissance chez le

groupe recevant la plus forte dose. Même résultat pour une étude chez des chiens recevant des doses différentes d'ipronidazole pendant 13 semaines, ils ont trouvé perte de poids et déshydratation chez les chiens recevant une moyenne et forte dose.

Cependant, selon **(Dale, 1975)** l'administration de DMZ à des doses de 100 ou 2000 ppm (environ 10 ou 200 mg / kg pc / j) pendant environ 80j chez les rats provoque une diminution de gain du poids corporel ce qu'est en accord avec nos résultats, même résultat pour une étude chez des lapines recevant par gavage des doses différentes de DMZ pendant les jours de gestation, où ils ont trouvé une réduction de l'apport alimentaire et du gain de poids corporel chez tous les groupes traités. **(Tesh et al., 1988)**.

Une autre étude portant sur des chiens recevant des doses différentes de DMZ pendant 13 semaines, ils ont observé une diminution de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel chez le groupe recevant la plus forte dose. **(Laboratoires Salsbury 1962c)**.

3-4- POIDS TESTICULAIRE :

Nos résultats montrent que le poids testiculaire chez les lapins traités est inférieur à ceux des témoins, même résultat à été trouvé par **(Djabali et Khelili, 2009)**, après l'administration par gavage de solvant Ethylène Glycol Monométhyl Éther (EGME), 1ml /j (06 j/semaine pendant 04 semaines) chez les lapins, ainsi selon **Lee et Kinney, (1989)**, l'administration du l'EGME, chez les rats provoque une diminution de poids testiculaire. Cette diminution est due à des lésions cellulaires qui vont conduire à une atrophie testiculaire. **(Lee et Kinney, 1989)**. Une autre étude portant sur des lapins et des rats recevant des doses différentes d'Ether éthylique de l'éthylène glycol (EGEE) (6h/j, 5j par semaine pendant 13 semaines), ils ont observé une diminution significative du poids testiculaire. **(Barbee et al, 1984 ; Melnick et al, 1984)**.

Plusieurs études menées ont confirmé l'effet reprotoxique des solvants et que les testicules sont des organes cible aux produits toxiques. **(Fort et al, 2001 ; Sheiner et al, 2003)**.

3-5- POIDS EPIDIDYMAIRE :

Nos résultats montrent que le poids épидидymaire chez les lapins traités est inférieur à ceux des témoins, même résultat a été trouvée par **Jager et al,(1999)**, après l'administration par gavage de Nonylphenol (NP) chez les rats à des doses de 250 et 400 mg/kg pc/j, ainsi selon **Ono et al., (1996)** , l'exposition à 7500 mg/m³ de toluène 6 h/j pendant 90 j chez les rats, provoque une diminution de poids épидидymaire. D'après, **Chapin et al., (1999)**, penchent que cette diminution est dus à des phénomènes inconnus de pharmacodynamie ou de toxicodynamie. Selon une étude de **Gamer et al, (2000)** lors d'une étude de toxicité subchronique chez les souris et les rats où les animaux recevaient des doses différentes de Di-n-butyl-phtalate (DBP), ils ont observé une diminution significative du poids de l'épididyme ce qu'est en accord avec nos résultats.

3-6- paramètres sanguins : dans notre travail on n'a pas pu analyser les sérums sanguins, après des prélèvements sur la veine centrale et marginale des oreilles des lapins. Ainsi on a perdu nos sérums.

3-7- Etude histologique :

3-7-1testicule :

Nos résultats montrent les sections cylindriques des tubes séminifères, les lumières sont occupés par la masse des spzs. Chez les lapins témoins ; les testicules des jeunes possèdent des tubes séminifères avec une taille et un nombre réduit de spz comparés aux ceux des adultes et des âgés. ces variations microscopiques ont été utilisées comme indicateurs de maturité (**Shinckel et al, 1983 ; Tegegne et al, 1991**). Les premières manifestations de comportement sexuel apparaissent dès l'âge de 4 à 5 mois chez les lapins. (**Boussit, 1989**), sachant que nos jeunes lapins n'ont que 7 emaine. Plusieurs auteurs ont étudié le développement du diamètre tubulaire (**Schinckel et al, 1983; Iczkowski et al, 1991; Chemes, 2001**), ils ont observé un accroissement maximal de taille tubulaire au début de laspermatogenèse. A 33 semaines de vie, environ 70% des tubes séminifères présentaient de la lumière et environ 40% montraient des spermatozoïdes.

Nos résultats montrent une structure désorganisée des tubes séminifères, une diminution du volume de la masse spermatique dans la lumière comparés aux témoins.

Une étude portant sur des rats recevant dans leur régime, des doses différentes de DMZ (0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ou 1%) pendant 13 semaines, l'histopathologie a révélé une atrophie des testicules ou de dégénérescence, une atrophie sévère des tubules séminifères et l'absence de la spermatogenèse des spermatocytes primaires et secondaires dans tous les groupes traités à des doses 0,8% et 1% (**Salsbury Laboratoires, 1962a**), même résultat pour une étude à court terme chez des chiens recevant dans l'alimentation des doses différentes de même médicament pendant quatre semaines, où ils ont trouvé une toxicité testiculaire (atrophie légère des tubules séminifères, pas de spermatocytes matures et la dégénérescence modérée des spermatides) chez les chiens recevant une plus faible dose. (**Salsbury Laboratories, 1962b**).

Les travaux de **Djabali et Khelili, (2009)**, montrent que l'administration de 1ml d'EGME, 1ml /j (06 j/semaine pdt 04 semaines) par gavage chez des lapins, ainsi que l'administration du même produit chez les rats provoque une déformation des tubes séminifères et une diminution du volume de la masse spermatique (**Lee et Kinney, 1989**), cette diminution est due à des lésions cellulaires qui vont conduire à une atrophie testiculaire (**Lee et Kinney, 1989**). De même **Mallem et al (2007)** suggèrent que l'ingestion par gavage des doses différents de Manebe durant 5 semaines chez les lapins, la dose de 2 mg/kg/j cause une involution Sertolienne avec une perte de la spermatogenèse, résultat similaires trouvés avec la dose 3 mg/kg en plus une absence totale des spzs au niveau des tubes séminifères et de l'épididyme comparés aux témoins. Chez le rat les mêmes résultats ont été observés en utilisant le fongicide Carbendazim (**Lim et Miller, 1997**). Une autre étude portant sur des lapins et des rats recevant des doses différentes d'EGEE (6h/j, 5j par semaine pendant 13 semaines), ils ont observé une dégénérescence focale minime à légère de l'épithélium des tubules séminifères. (**Barbee et al, 1984**). Ainsi l'étude de (**l'US-EPA, 2003**) chez les rats exposés par voie orale aux différentes doses de Benzyle Butyle Phtalate(BBP) révèle une diminution significative du poids des testicules, des lésions testiculaires sont accompagnées d'une atrophie des tubules séminifères sont observé chez le groupe recevant la plus forte dose. Cependant, selon (**Hammond, 1987; Piersma, 2000**) plusieurs études ont montré que l'administration par voie oral des doses différentes de BBP

chez des rats entraîne une atrophie testiculaire, ce qu'est en accord avec nos résultats. Plusieurs études portant sur des rats recevant des doses différentes de BBP pendant 10 semaines, ils ont observé une diminution du compte spermatique et des lésions testiculaires. **(TNO NaFRI, 1993 ;Piersma, 1995).**

Nos résultats montrent que l'épididyme des lapins adultes et âgés témoins possède une structure normale, un épithélium épидидymaire cylindrique bien développé bordant une lumière occupée par la masse des spzs. Par contre, chez les jeunes témoins l'épididyme contient moins de réserves spermatiques et son épithélium est moins développé. La maturité sexuelle apparaisse dès l'âge de 4 à 5 mois chez les lapins. **(Boussit, 1989).**

Nos résultats chez les traités montrent que l'épididyme présente un épithélium atrophique, des lésions sont observées dans le tissu conjonctif avec une diminution des réserves spermatiques. Même résultat a été trouvée par **Jager et al, (1999)** avec l'administration par gavage de NP chez les rats à des doses de 250 et 400 mg/kg pc/j, ainsi que l'exposition à 7500 mg/m³ de toluène 6 h/j pdt 90 j des rats **(Ono et al, 1996)**. La direction de l'industrie des produits végétaux, Agriculture Canada **(DIPVAC), (1993)**, l'administration du Myclobutanil à des rats *Sprague-Dawley* à une dose de 1000 ppm dans l'alimentation, provoque une diminution du compte spermatique épидидymaire. D'après, **(Chapin et al. 1999)** cette diminution peut être due à des phénomènes inconnus de pharmacodynamie ou de toxicodynamie.

Nous avons montré l'effet de DMZ sur la production des gamètes et de testostérone résultats confirmés par l'étude histologique qui a révèle une désorganisation et une altération de la structure du testicule et de l'épididyme.

Une autre étude portant sur des rats recevant des doses différentes de BBP, ils ont observé une des dégénérescences ou des lésions au niveau des testicules, des épидидymes et une réduction de compte spermatique chez le groupe recevant la plus forte dose. **(EuropeanCommission (EC), 2004)**

REFERENCES

CHAPITRE II : PESTICIDES

INTRODUCTION

***Chapitre I : GENERALITE SUR
L'APPAREIL GENITALE MALE DU
LAPIN***

CHAPITRE III : MATERIEL E
METHODES

CONCLUSION

RESULTATS ET DISCUSSION

LA PARTIE EXPERIMENTALE

LA PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ADOUMBENE JEREMIE.** L'appareil reproducteur male de l'aulacode (*Ihryndndmysswinderianus temminck 1821*). Etude anatomo.histologique. p : 24-49. Thèse : médecine vétérinaire : Dakar. **(1991).**
2. **ALLAIN C.C., POON I.S., CHAN C.S., RICHMOND WAND FU P.C.** enzymaticdetermination of total serum cholesterol. Clin. Chem, 20 : p : 470-475. **(1974).**
3. **ALVARINO M.R.** Control de la reproduction en el conejo. 1^{ère} éd., IRYDA, Mundi-Prensa, p : 137. **(1993).**
4. **ANNE FROMONT et MICKAEL TANGUY.** L'élevage de lapin. p : 44-45. **(2001).**
5. **APVMA (AUSTRALIAN PESTICIDES AND VETERINARY MEDICINES AUTHORITY).** The reconsideration of registrations of products containingdimetridazole and their associated approved labels. **(2007).**
6. **ARVYL L., MORE J.** Atlas d'histologie du lapin. p : 227-249. **(1974).**
7. **BACCETTI B., CAPITANI S., COLLODEL G., STREHLER E., PIOMBONI P.**Recent advances in human sperm pathology, Rev. Art., Vol. 65, p: 183-287. **(2002).**
8. **BARBEE S.J., TERRILL J.B., DESOUSA D.J., CONAWAY C.C.** Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and the rabbit. Environmental Health Perspective, 57, p: 157-163. **(1984).**
9. **BARONE ROBERT.** Anatomie comparée des mammifères domestiques (tome 4 :splanchnologie II, appareil urogénitale, fœtus et ses annexes péritoines et topographie abdominale). p: 259-265. **(1990).**
10. **BARTEL H and BOHMER M.** Eine micromethode zuo kreatinin estimung. Clin.Chim. ACTA, 32 : p : 81-85. **(1971).**
11. **BEDFORD J.M.** Morphological changes in rabbit spermatozoa during passage through the epididymis. J.Reprod. Fert., 5, p: 169-177. **(1963).**
12. **BENSALEM-BENDJELLOUL M.** Techniques histologiques. P : 6-31. **(1998).**
13. **BERGER M., JEAN-FAUCHER C.H., TURCKHEIM M., VEYSSIERE G., BLANC MR, POIRIER J.C., JEAN C.L.** Testosterone, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in plasma of rabbit from birth to adulthood. Correlation with sexual and behavioural development. Acta Endocrinologica; 99: 459-465. **(1982).**
14. **BITRI L., DARRAGI W., OUERTANI L., MAUREL D., BEN SAAD M.** Effet de l'hexachlorobenzène sur certains paramètres de la fonction de reproduction mâle chez *Meriones unguiculatus*. **(2008).**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

15. **BONNEFOY, N., (2012).** Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement (Tome 1). Sénat session ordinaire de 2012-2013. N 42 : p 17 - 18.
16. **BOUSSIT DOMINIQUE.** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. p:17-19. **(1989).**
17. **BRITO L.F.C., SILVA A.E.D.F, UNANIAN M.M., DOBE MAN, BARBOSA R.T., KASTELIC J.P.** Sexual development in early and late-maturing Bos indicus and Bos indicus x Bos taurus crossbred bulls in Brazil. Theriogenology; 62: 1198-1217. **(2004).**
18. **CALLAIT M.P., GRANIER C., CHAUVE C., ZENNER L.** In Vitro Activity of Therapeutic Drugs against *Histomonas meleagridis* Poultry Science 81: p: 1122–1127. **(2002).**
19. **CHAPIN R.E., DELANEY J., WANG Y., LANNING L., DAVIS B., COLLINS B; MINTZ N., WOLFE G.** The effects of 4-nonylphenol in rats: a multigeneration reproduction study. Toxicological Sciences, 52, p: 80-91. **(1999).**
20. **CHEMES H.E.** Infancy is not a quiescent period of testicular development. Int. J. Andrology; 24: p : 2-7. **(2001).**
21. **DALE M.J.** Dimetridazole: Study of effects on reproductive performance in rats over 3 generations. Unpublished report from the Pharmaceutical Research Laboratories, May & Baker Ltd., Dagenham, Essex, RM10 7XS, England. Submitted to WHO by Rhône-Poulenc Santé, Direction Scientifique, Paris, France. **(1975).**
22. **DENNIS L.** Androgen dependency of spermatogenesis and the physiological significance of steroid metabolism in vitro by the seminiferous tubules. In: The endocrine function of the human testis. James H. T., Serio M., Martini L.I. (ed.) Academic Press, 493-523. **(1973).**
23. **DERIVEAUX.** Reproduction chez les animaux domestiques. II le mâle. Insémination artificielle. Ed. Liège Belgique. **(1971).**
24. **DJABALI N et KHELILI K.** Etude de L'effet D'un Solvant: Ethylène Glycol Monométhyl Éther (Egme) Sur Quelques Paramètres Indicateurs de la Fertilité. Masculine Chez le Lapin Oryctolagus Cuniculus. European Journal of Scientific Research. ISSN 1450-216X Vol.27 No.1, p: 93-103. **(2009).**
25. **DOE J.E.** Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. Environmental Health Perspectives, 57, p: 33-41. **(1984).**
26. **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). **(2004).**
27. **El Azzouzi, E., (2013).** Processus Physico-chimique d'élimination des pesticides dans l'environnement : Cas de l'imazéthapyr. Thèse de doctorat. Université Mohammed v - agdal. faculté des sciences. Rebat : p20-21.
28. **FABINY D.L and ERTINGSHANSEN G.** Automated reaction rate method for determination of creatinine with centrificherm. Clin. Chem., 17: p: 696-700. **(1971).**
29. **FATTORUSSO V., RITTIRO.** Vade-mecum clinique du diagnostic au traitement. Ed. Masson, Paris. P : 1745. **(1993).**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

30. **FAWCETT D.W.** Hand book of physiology. 7 vol. p: 21-55. **(1975).**
31. **FEDERAL REGISTER:** 29 décembre 2000. Fludioxonil; Tolérance aux pesticides Règle finale.
32. **FEDERAL REGISTER.** February 5, 1997. [PF-695; FRL-5584-1]
33. **FEDERAL REGISTER:** 12 septembre 2001. Fludioxonil; Tolérances de pesticides pour les exemptions d'urgence. Règle finale
34. **FICHE DE DONNEES DE SECURITE** conformément au Règlement (CE) No. 1907/2006-Version 3 - 07.09.2011 : p1/13
35. **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).**
36. **FOSTER P.M.D., CREASY D.M., FOSTER J. R., GRAY T.J.B.** Testicular toxicity produced by ethylene glycol monoethyl and monoethyl ether in the rat. *Environmental Health Perspective*, 57, p: 207-217. **(1984).**
37. **FOX R.R.** Taxonomy and genetics. In: Weisbroth S. H., Flatt R. E., Kraus A.L. (Eds), the biology of the laboratory animal medicine. Academic Press: New York, p: 1-22. **(1974).**
38. **GAMER A.O.** Di-n-butyl Phthalate. Subacute inhalation study in Wistar rats. 20 Exposures as a liquid aerosol. Confidential report from BASF Aktiengesellschaft. Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen/Rhein, Germany. Project N°4010486/98063. Dated February 09-2000. **(2000).**
39. **GARCIA TOMAS M., SANCHEZ J., RAFEL O., RAMON J., PILES M.** Variabilité et relations phénotypiques de plusieurs caractéristiques de production et de qualité du sperme chez le lapin. 11èmes Journées de la Recherche cunicole, 29-30 nov. ITAVI édit., p : 99-102. **(2005).**
40. **GENDT D.E., SWINNEN K.J.V., SAUNDERS P.T., SCHOONJANS L., DEWERCHIN M., DEVOS A., TAN K., ATANASSOVA N., CLASSENS F., LECUREUIL C., HEYNS W., CARMELIET P., GUILLOU F., SHARPE R.M., VERHOEVEN.** "A Sertoli cell-selective Knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (5): 1327-32. **(2004).**
41. **GOEMAERE-VANNESTE J., SANTA MARIA-GONZALEZ A.** Atlas d'histologie. p: 53-63. **(1984).**
42. **GORE A.C.** Environmental toxicant effects on neuroendocrine function, *Endocrine* 14. p : 235-246. **(2001).**
43. **GRAY L.E.Jr., KELCE W.R., MONOSSON E., OSTBY J.S., BIRNBAUM L.S.** « Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters : reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. » *Toxicol Appl Pharmacol* 131 (1) : 108-18. **(1995).**
44. **GRIFFIN M.** Therapeutic and prophylactic activity of dimetridazole against experimentally-transmitted swine dysentery. *Vet. Rec.*, 91, 349. **(1972).**
45. **HAMMOND B.G., LEVINSKAS G.J., ROBINSON E.C., JOHANSEN F.R.** A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health*. 3(2) p: 79-98. **(1987).**
46. **HEIJBROEK W.M.H.** Dimetridazole excretion and metabolism studies in rats. Report RES/2498 from May and Baker Ltd., Dagenham, Essex. Submitted to FAO by Rhone-Poulenc Sante, Paris. [Study evaluated by JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods, FAO Nutrition P: 41/2, year 1990; p: 25]. **(1976).**
47. **HOLTZ W., FOOT R.H.** The Anatomy of the Reproductive System in Male Dutch Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with special emphasis on the accessory sex glands. *J. Morph.*, 158: 1-20. **(1978).**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

48. **HOUEBINE L.M., DEBROER E J.W., VAN ZUYLEN M.A., VOSMEER H.A.** Comparaison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab. Anim.*, 31, P: 58-69. (1998).
49. **ICZKOWSKI K.A., SUN E.L., GONDOS B.** Morphometric study of the prepubertal rabbit testis: germ cell numbers and seminiferous tubule dimensions. *American J. Anatomy*; 190: 266-272. (1991).
50. **INGHAM B.** Assessment of DNA repair synthesis in mammalian cells following exposure to dimetridazole. Scientific report from the research laboratories of May & Baker Ltd, Essex, England. Unpublished Report no. R.Tox.69, August 1981 [MB; sub no. 174, box 87]. (1981).
51. **JAGER C., BORNMAN M.S., VANDERHORST G.** The effect of p-nonylphenol, an environmental toxicant with estrogenic properties, on fertility potential in adult male rats. *Andrologia*, 31, p: 99-106. (1999).
52. **JECFA (JOINT EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES).** Residues of some veterinary drugs in animals and foods, *FAO Food and Nutrition* p: 41/2: 16-25. (1990).
53. **J. PHILIP VOGEL.** Improve your Sex Life And Protect Against Heart Attack. *www.lef.org. Le Magazine* May (2003).
54. **KIRTON K.** *Tetal* levels of some normal constituents of rabbit semen during repetitive ejaculation. *fert.ster.*, 17, p: 204-211. (1966).
55. **KOCH R.L., GOLDMAN P.** The anaerobic metabolism of metronidazole forms n-(2-hydroxyethyl)-oxamic acid. *J Pharmcol Exp Ther* 208, p: 406-410. (1979).
56. **KRETSER DE.D.M., CATT K.J., PAULSEN C.A.** "Studies on the in vitro testicular binding of iodinated luteinizing hormone in rats." *Endocrinology* 88 (2): 332-7. (1971).
57. **LAW G.L., MANSFIELD G.P., MUGGLETON D.E.** Dimetridazole: Absorption, Excretion and Metabolism in turkeys. Scientific report from the research laboratories of May & Baker Ltd, Essex, England. (1962).
58. **LEBAS FRANÇOIS.** La biologie du Lapin. (1996).
59. **LEBAS FRANÇOIS.** La biologie du lapin. (2002).
<http://www.cuniculture.info/docs/indexbiol.htm> (Accès le 12/04/2011).
60. **LEE K.P., KINNEY L.A.** The ultrastructure and reversibility of testicular atrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) in the rat, *Toxicol. Pathol.* Vol. 17, Issue 4, p: 759-773. (1989).
61. **LIM J., MILLER M.G.** The role of benomyl metabolite carbendazim in benomyl-induced testicular toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 142, p 401- 410. (1997).
62. **MACBEAN C, ED;** e-Pesticide Manual. 15th ed., ver. 5.1, Alton, UK; British Crop Protection Council. Cyprodinil (121552-61-2) (2008-2010)
63. **MAINWARING W.I.P., HAINING S.A., HARPER B.** the functions of testosterone and its metabolites. *Hormones and their actions.* B.A. Cooke, R.J.B. King and H.J. vander Molen. Amsterdam, Elsevier: p: 169-196. (1988).
64. **MAITRE M., BLICKLE J.F.** Métabolismes hépatiques Encyclopédie médicale chirurgicale (édition scientifique et médicales ELSEVIER SAS) hépatologie. 7-005-A-1. (2008).
65. **MAISONNEUVE et LAROSE.** Le lapin. p : 44. (1993).
66. **MALLEM L., KECK G., FRANCK M., BOULAKOUD M.S.** Effets du Manèbe sur la thyroïde et la fertilité du lapin. *Revue Méd. Vét.*, 158, p : 8-9, 452-457. (2007).
67. **MARK C., RICHARD D.** Principe de médecine .Ed .Maloine, paris. P : 425. (1983).
68. **MARTINET L.** Physiologie de la reproduction du lapin. Journées d'étude CNRS-INRA, Orléans, France. (1978).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

69. **MARTOJA R., MARTOJA M.** Initiation aux techniques de l'histologie animale, EdMasson et Cie., p : 71. (1967).
70. **MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J.** « Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man. » J Clin Endocrinol Metab 58 (4) : 609-14. (1984).
71. **MEISSONNIER E., LAMBERT P.J., DEVISME P.** Dictionnaire des médicaments vétérinaires. P: 168-169. (1979).
72. **MELNICK R.L.** Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/n rats and B6C3F1 mice. Environmental Health Perspectives, 57, p: 147-155. (1984).
73. **EL MRABET, E., CHARLET, P., LALERE, B., (2008).** Les pesticides. Laboratoire national de métrologie et d'essais : p 4.
74. **MCLACHLAN R.I.** "The endocrine control of spermatogenesis." Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 14 (3): 345-62. (2000).
75. **MONTGOMERY R. CONWAY T., SPECTOR A.** Biochemistry. 5th Ed., Mosby C.V. Co, Toronto. (1990).
76. **MOORE R.W., JEFCOATE C.R., PETERSON R.E.** « 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin inhibits steroidogenesis in the rat testis by inhibiting the mobilization of cholesterol to cytochrome P450_{sc}. » Toxicol Appl Pharmacol 109 (1) : p : 85-97. (1991).
69. **MORTON D.B., JENNINGS M., BATCHELOR G.R., BELL D., BRIKE L., DAVIES K., EVELEIGH J .R., GUNN D., HEATHM., HOWARD B., KODER P., PHILLIPS., JPOOLE T., SAINSBURY A.W., SALES G. D., SMITH D. J. A., STAUFFACHER M., TURNER R. J.** Refinements in rabbit husbandry : second report of the BVA/WF / FRAME/ RSPCA/ UFAW Joint Working group on refinement. Lab. Anim. 27, p: 301-329. (1993).
77. **MULCOCK P.A., UNSWORTH J .B.** Dimetridazole metabolism studies in pigs. Report RG/1612 from May and Baker Ltd., Dagenham, Essex. Submitted to FAO by Rhone-Poulenc Sante, Paris [Study evaluated by JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods, FAO Food and Nutrition p: 41/2: 16-27, 1990]. (1973a).
78. **MULCOCK P.A., UNSWORTH J.B.** Dimetridazole excretion studies in pigs. Report RG/1613 from May and Baker Ltd., Dagenham, Essex. Submitted to FAO by Rhone-Poulenc Sante, Paris [Study evaluated by JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods, FAO Food and Nutrition p: 41/2: 16-27, 1990]. (1973b).
79. **NAGAO T, OHTA R, MARUMO H, SHINDO T, YOSHIMURA S, ONO H.** Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. Reprod Toxicol;14(6) p : 513-32. (2000).
80. **O'CONNOR J.C., FRAME S.R., LADICS G.S.** « Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying antiandrogens. » Toxicol Sci 69 (1) : p : 92-108. (2002).
81. **ONO A., SEKITA K., OGAWA Y.** Reproductive and developmental toxicity studies of toluene: II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 15, 1, 9-20. (1996).
82. **ONTARIO** (Direction de l'industrie des produits végétaux, Agriculture Canada), K1A0C5, (613) 993-4544. Myclobutanil. (1993).
83. **PASCALINE DELTOUR AURELIE.** Etude du parasitisme digestif des bovins et du porc dans le Guangxi, Chine. Thèse: doctorat vétérinaire: D'Alfort. (2000).
84. **PAYNE A.H., O'SHAUGHNESSY P.J.** Structure, function and regulation of steroidogenic enzymes in the Leydig cells. The Leydig cell. Payne A.H., Hardy M.P., Russell L.D. Vienna, IL, Cache river press: p: 260-285. (1996).
85. **PIERSMA A.H., VERHOEF A., TE BIESEBEEK J.D., PIETERS M.N., SLOB W.** Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. Reprod Toxicol;14 (5) :417-25. (2000).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

86. **PIERSMA A.H., VERHOEF A., DORTANT P.M.** Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology* 99:191-197. **(1995)**.
87. **PLOEN L., ZELFORSCH.** *Biologie animale biochimie et biophysologie.* p : 115-553. **(1971)**.
88. **READER S.C. C., SCHINGLES M.D.** Stonard, Acute testicular of 1,3-dinitrobenzene and ethylene glycol monomethyl ether in the rat: evaluation of biochemical effect markers and hormonal responses, *Fundam. Appl. Toxicol.*, Vol. 16, Issue 1, p: 61-70. **(1991)**.
89. **REIG M., TOLDRA F.** Veterinary drug residues in meat: Concerns and rapid methods for detection *Meat Science*, 78, (1-2), p: 60-67. **(2008)**.
90. **RUSSELL L.D.** Form, dimension, and cytology of mammalian Sertoli cells. *The Sertolicell*. L.D. Russell and M.D. Griswold. Clearwater, FL, Cache river press: p: 2-37. **(1993)**.
91. **SALSBURY'S LABORATORIES.** Thirteen week study in rats. Unpublished Report RST-25-62, from the Research Division. Dr Salsbury's Laboratories, Charles City, Iowa, USA. Submitted to WHO by Rhône-Poulenc Santé, Direction Scientifique, Paris, France. **(1962a)**.
92. **SALSBURY LABORATORIES.** Establish a dose range for a subacute toxicity study of RT-4051, Code No. A-6104, Dimetridazole administered in the feed in dogs. Unpublished report RST-3A-62 from the Research division, Dr Salsbury Laboratories, Charles City, Iowa, USA. **(1962b)**.
93. **SALSBURY LABORATORIES.** Study of the subacute toxicity of 1,2-dimethyl-5-nitroimidazole (Dimetridazole) RT-4051, Code No. A-6104, in dogs with specific objectives of establishing a maximum tolerated dose and an estimate of the NOEL. Unpublished report RST-3-62 from Research division, Dr Salsbury Laboratories, Charles City, Iowa, USA. **(1962c)**.
94. **SCHINCKEL A., JOHNSON R.K., PUMFREY R.A., et al.** Testicular growth in boars of different genetic lines and its relationship to reproductive performance. *J. Anim. Sci.*; 56 (5): p : 1065-1076. **(1983)**.
95. **SHECKTER C.B., MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J.** « Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary. » *J Clin Endocrinol Metab* 68 (2) : p : 397-401. **(1989)**.
96. **SHEINER E.K., SHEINER E., HAMMEL R.D., POTASHNIK G., CAREL R.** Effects of occupational exposures on male fertility: literature review, *Ind. Health.*, Vol. 41, Issue 2, p: 55-62. **(2003)**.
97. **SHIH T.S., HSIEH A.T., LIAO G.D., CHEN Y.H., LIOU S.H.** Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories, *Occup. Environ. Med.*, Vol. 57, p: 348-352. **(2000)**.
98. **SIGMA-ALDRICH;** Safety Data Sheet for Cyprodinil. Product Number: 34389, Version 5.1 (Revision Date 06/27/2014). Available from, as of June 28, 2016: <http://www.sigmaaldrich.com/safety-center.html>
99. **SKINNER J.D.** Puberty in the male rabbit. *J. Reprod. Fert.*, 14, p: 151-154. **(1967)**.
100. **TEGEGNE A., ENTWISTLE K.W., MUKASAMUGERWA E.** A quantitative histological study of testicular and epididymal development in boran and boran-x Friesian bulls in Ethiopia. *Theriogenology*; 35 (5): 991-1000. **(1991)**.
101. **TEITZ N.W.** Clinical guide to laboratory tests. 3nd ed. Saunders co. **(1999)**.
102. **TESH J.M., ROSS F.W., BAILEY G.P., WILBEY O.K., TESH S.A.** 8595 RP : Teratology study in the rabbit. Life Science Research, Suffolk, England. Submitted to WHO by Rhône-Poulenc Santé, Cedex, France. **(1988)**.
103. **THIBAUT C.** therapy. 23. P: 239-260. **(1969)**.
104. **TIRADO O.M., SELVA D.M., NORAN T., SUAREZ-QUIAN C.A., JANSEN M.** Increased expression of estrogen receptor B in pachytene spermatocytes after short-term methoxyacetic acid administration, *J. Androl.*, Vol. 25, p: 84-94. **(2004)**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 105. TNO NaFRI.** Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats: Monsanto, (1993).
- 106. TOMLIN, C.D.S. (ED.).** The Pesticide Manual - World Compendium. 10th ed. Surrey, UK: The British Crop Protection Council, 1994., p. 161
- 107. TOMLIN, C.D.S. (ED.).** The Pesticide Manual - World Compendium. 10th ed. Surrey, UK: The British Crop Protection Council, 1994., p. 162
- 108. TRINDER P.** Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann. Clin. Biochem, 6 : p : 24-26. (1969).
- 109. UNSWORTH J.B.** Dimetridazole: Absorption and Excretion Studies in the Pig. Scientific report from the research laboratories of May & Baker Ltd, Essex, England. (1972).
- 110. 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>
- 111. USEPA** Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, Science Information Management Branch: "Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential" (April 2006).
- 112. USEPA (United State Environmental Protection Agency)** «Etats-Unis». Butylbenzyl phthalate (CASRN 85-68-7). In: Integrated Risk Information System (IRIS). (2003).
- 113. USEPA/Office of Pesticide Programs;** Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues - Pesticide residues in food, Cyprodinil (121552-61-2) (2003). Available from, as of June 28, 2016: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr03.htm>
- 114. US FDA (UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION).** Department of Health and Human Services. Dimetridazole; Opportunity for hearing'. Federal Register, 51: 45244-45260. (1986).
- 115. WALKER W.H., CHENG J.** "FSH and testosterone signaling in Sertoli cells". Reproduction 130 (1): p: 15-28. (2005).
- 116. 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>.
- 117. WINDHOLZ M.E.D.** The Merck Index 10th Edition. Rahway, N.J., Merck and Co. (1983).
- 118. WROBEL K.H.** Male reproductive system. In: Textbook of Veterinary Histology, 2^{ème} éd, p: 226-243. (1990).
- 119. YAN W., SAMSON M., JEGOU B., TOPPARI J.** Bcl-w forms complexes with Bax and Bak, and elevated ratios of Bax/Bcl-w and Bak/Bcl-w correspond to spermatogonial and spermatocyte apoptosis in the testis, Mol. Endocrinol., Vol. 14, p: 682-699. (2000).

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

- **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.