



République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur de La Recherche Scientifique
Université Mohamed Cherif Messaadia- Souk Ahras
Institut des Sciences Agronomiques et Vétérinaires
Département des Sciences Vétérinaires

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de
Doctorat 3ème cycle en Sciences Vétérinaires
Spécialité : Physiologie Animale

Intitulée

**L'IMPACT DES PESTICIDES SUR LA REPRODUCTION
ET LES PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES CHEZ LE
LAPIN**

Présentée Par :
Rebahi Samia

Membres de jury :

1. Berghiche Amine	MCA Université de SoukAhras	Président
2. Alouani Abdelouaheb	MCA Université de SoukAhras	Directeur de thèse
3. Meguini Mohamed Nadir	MCA Université de SoukAhras	Co-directeur de thèse
4. Benoune Omar Prof	Prof Université de Batna1	Examineur
5. Dadda Anes	MCA Université de SoukAhras	Examineur
6. Adili Nizer	MCA Université de Batna1	Examineur
7. Saoudi Hani	MCA Université d'El Taref	Examineur

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciement

Je souhaite tout d'abord remercier **ALLAH**, le Tout-Puissant, qui m'a accordé le courage, la patience et la volonté nécessaires Pour accomplir ce travail avec succès.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à mon directeur de thèse, M. Alouani Abdelouaheb, pour ses précieux conseils, Son expertise et son soutien continu tout au long de cette expérience. Ses conseils éclairés et sa disponibilité ont été déterminants pour l'avancement de cette thèse.

Je remercie également mon co-directeur, **M.Meguini Nadir**, pour ses encouragements, sa patience et ses suggestions constructives.

Un grand merci à mes collègues docteurs : **F. Amin, A. Hafiza, Ch. Maria** et **B. Assma** pour leur aide précieuse durant la période de recherche, ainsi que pour leur soutien constant.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à **M. Kh. Tarek** et à **M. R. Djallel Eddine** pour leurs conseils avisés, ainsi que pour l'accueil chaleureux et l'assistance précieuse qu'ils m'ont apportés tout au long de la réalisation des coupes histologiques. Je souhaite aussi adresser ma gratitude à l'ensemble du personnel des laboratoires pédagogiques, ainsi qu'au président de ma thèse, **M. Berghich Aymen**, Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à **M. Benhnia Karim**, pour ses précieux conseils.

et au responsable du laboratoire, **M. Yacine**, Pour leur présence et les multiples services qu'ils m'ont fournis pendant la réalisation de ce travail.

Enfin, Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce travail. Que ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus chaleureux leur parviennent.

Dédicace :

Je tiens à dédier ce travail à ma famille, dont le soutien inébranlable a été présente à chaque étape de mon parcours académique. Leur confiance, leurs encouragements et m'ont offert l'opportunité d'évoluer dans des conditions idéales possibles. J'espère que ce travail saura répondre à leurs attentes et rendre hommage à leur investissement constant.

*Un grand merci, avec une pensée toute particulière, à mon père **Rezki** et à ma mère **Radhia**, dont l'amour, le soutien indéfectible et les conseils avisés ont été pour moi une source constante de force et d'encouragement tout au long de ce parcours.*

*À mon mari, **M. Abdelhamid**, dont la présence bienveillante et les encouragements ont joué un rôle déterminant dans la réussite de ce projet. Je le remercie chaleureusement pour son soutien moral et financier tout au long de cette aventure.*

*En plus, à ma fille **Noursin**, qui est ma plus belle source d'inspiration.*

*Je ne saurais oublier de dédier ce travail à mes chers frères (**Sami, Wassim, A. Rahim, A. Moneem, Nassim et Mohamed**) et sœurs (**Tassnim et Wissam**), dont l'amour, l'encouragement et la compréhension ont été une source inépuisable de motivation.*

*Je remercie également mes chères grands-mères **Kherfya et Hadda**, pour leurs prières et leur soutien indéfectible, qui m'ont aidée à rester forte et motivée.*

*Je n'oublie pas mes cousines **Iness et Zahra**, pour leur soutien, leurs encouragements et leur constante présence dans ma vie.*

*Un merci tout particulier à mes amies **Houda, Mounira, Hafiza, Maria, Aziza, Ibtissam et Khawla**, pour leur amitié précieuse, leur soutien moral et leur présence bienveillante tout au long de cette aventure.*

Résumé

Notre objectif est d'analyser en profondeur les effets délétères de l'herbicide Clodinafop Propargyl sur la reproduction (fonction et la structure des testicules), L'étude vise également à évaluer l'effet négatif sur certains paramètres physiologiques des lapins, comme la masse corporelle, le poids et la morphométrie des organes cibles de la toxicité (foie, reins, rate, testicule), ainsi que sur des paramètres hématologiques (FNS). Pour atteindre cet objectif, un échantillon de vingt-quatre lapins domestiques mâles adultes (*Oryctolagus cuniculus*), âgés de 5 à 6 mois, a été exposé à un protocole expérimental à moyen terme. Les animaux ont été divisés en quatre groupes. par assignation aléatoire, chaque groupe comprenant six animaux. Trois groupes expérimentaux, étiquetés G1, G2 et G3, ont reçu des doses croissantes de Clodinafop Propargyl (1, 4 et 20 mg/Kg/jours, respectivement) pendant une durée de quatre semaines. Le groupe témoin constituait le quatrième groupe. Le poids corporel a été mesuré quotidiennement, des analyses hématologiques et hormonales ont été effectuées, ainsi que l'évaluation des caractéristiques morphométriques, telles que le poids, la longueur, la largeur et l'épaisseur des testicules, du foie, des reins et de la rate. Un spermogramme a été effectué afin d'évaluer la fonction des testicules, Des examens histologiques ont également été réalisés sur des échantillons testiculaires et épидидymaires afin de détecter d'éventuelles altérations histologiques. Les résultats ont révélé un changement du comportement alimentaire dès la deuxième semaine d'administration de l'herbicide, ce qui entraîne une diminution du la prise de poids et GMQ (gain moyen quotidien) chez les lapins traités En comparaison avec le groupe témoin.

Le dosage de FNS a révélé une augmentation du nombre de globules blancs dans les groupes traités avec des doses de 1 mg et 4 mg/kg de Clodinafop Propargyl. En revanche, une diminution des globules blancs a été constatée dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée de 20 mg/kg.

De plus, une baisse du nombre des GR(Hématies), de l'hémoglobine, des plaquettes et de l'hématocrite a été constatée dans les groupes traités respectivement aux doses de 4 mg/kg et 20 mg/kg (groupe 2 et groupe3). Une diminution limitée a été observée sur le Groupe1 (1mg/kg), mais des impacts relatifs ont été notés dans le Groupe 2. De plus, une baisse significative ($P < 0,05$) des mesures morpo métriques des testicules, et des poids a été enregistrée après l'administration de l'herbicide, notamment dans le Groupe 3. Cependant, une augmentation du poids et des mesures morphométriques du foie, des reins et de la rate a été

observée. Un effet nuisible sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, entraînant une baisse significative des concentrations sériques d'hormones sexuelles (testostérone) notamment chez le (G3). Ces déséquilibres hormonaux ont entraîné une diminution des indicateurs biologiques du sperme, tels que la concentration, la mobilité et la vitalité. Au sein des groupes soumis au traitement par Clodinafop Propargyl notamment à la plus forte dose, Comparé au groupe témoin, comme l'indique le spermogramme. En outre, des altérations significatives de l'histologie testiculaire des lapins soumis au traitement ont été observées chez les lapins traités, comparativement au groupe témoin. Les altérations observées étaient caractérisées par la dégénérescence des tubes séminifères, comme le montre la présence d'atrophie, de déformation, d'un épithélium irrégulier et d'une réduction des cellules germinales. Le composé expérimental Clodinafop Propargyl présente un effet négatif sur les paramètres physiologique des lapins traité et une toxicité considérable envers les testicules des lapins domestiques mâles, entraînant une réduction significative de la fertilité en raison de dommages structurels et fonctionnels profonds.

Mots clé : Clodinafop Propargyl, toxicité, testostérone, lapin, reproduction, spermogramme, histologie

Abstract

The objective of this study was to conduct an in-depth analysis of the deleterious effects of the herbicide Clodinafop Propargyl on reproduction, particularly on testicular function and structure. The study also aimed to evaluate its negative effects on certain physiological parameters in rabbits, such as body mass, as well as the weight and morphometry of target organs of toxicity (liver, kidneys, spleen, and testes), in addition to hematological parameters (complete blood count, CBC). To achieve this objective, a sample of twenty-four adult male domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), aged 5–6 months, was subjected to a medium-term experimental protocol. The animals were randomly divided into four groups, each consisting of six rabbits. Three experimental groups, labeled G1, G2, and G3, received increasing doses of Clodinafop Propargyl (1, 4, and 20 mg/kg/day, respectively) for a period of four weeks, while the fourth group served as the control. Body weight was measured daily. Hematological and hormonal analyses were performed, along with the assessment of morphometric characteristics such as weight, length, width, and thickness of the testes, liver, kidneys, and spleen. A sperm analysis was conducted to evaluate testicular function. In addition, histological examinations of testicular and epididymal samples were carried out to detect potential histological alterations.

The results revealed a change in feeding behavior starting from the second week of herbicide administration, leading to a reduction in body weight gain and average daily gain (ADG) in treated rabbits compared with the control group. CBC analysis showed an increase in white blood cell count in groups treated with 1 mg/kg and 4 mg/kg of Clodinafop Propargyl, whereas a decrease in white blood cells was observed in the group receiving the highest dose (20 mg/kg). Furthermore, a reduction in red blood cells (RBCs), hemoglobin, platelets, and hematocrit was observed in the groups treated with 4 mg/kg and 20 mg/kg (Groups 2 and 3). A limited decrease was noted in Group 1 (1 mg/kg), while more pronounced effects were observed in Group 2. In addition, a significant decrease ($P < 0.05$) in testicular weight and morphometric measurements was recorded following herbicide administration, particularly in Group 3. In contrast, an increase in the weight and morphometric parameters of the liver, kidneys, and spleen was observed. A harmful effect on the hypothalamic–pituitary axis was also noted, resulting in a significant decrease in serum sexual hormone levels (testosterone), especially in Group 3. These hormonal imbalances led to a decline in sperm biological indicators, including concentration, motility, and viability, particularly in rabbits exposed to the highest dose of Clodinafop Propargyl, as shown by sperm analysis. Moreover, significant alterations in testicular histology

were observed in treated rabbits compared with the control group. These alterations were characterized by degeneration of the seminiferous tubules, including atrophy, deformation, irregular epithelium, and a reduction in germ cells.

In conclusion, the experimental compound Clodinafop Propargyl exerts negative effects on the physiological parameters of treated rabbits and shows considerable toxicity toward the testes of male domestic rabbits, leading to a significant reduction in fertility due to profound structural and functional damage.

Keywords: Clodinafop Propargyl, toxicity, testosterone, rabbit, reproduction, sperm analysis, histology.

يهدف هذا العمل هو تحليل الآثار الضارة لمبيد الاعشاب Clodinafop Propargyl على التكاثر بشكل عميق، كما تهدف الدراسة إلى تقييم التأثيرات السلبية على بعض المعايير الفسيولوجية للأرانب، مثل وزن الجسم، وزن وأبعاد الأعضاء المستهدفة للتسمم (الكبد، الكلى، الطحال، الخصيتين)، وكذلك على المعايير البيولوجية للدم (FNS) لتحقيق هذا الهدف، تم تعريض عينة من أربعة وعشرين أرنبًا من الذكور البالغة (*Oryctolagus cuniculus*) والتي تتراوح أعمارها بين 5 إلى 6 أشهر لبروتوكول تجريبي متوسط المدى. تم تقسيم الأرانب عشوائيًا إلى أربع مجموعات، كل مجموعة تضم ستة حيوانات. تلقت ثلاث مجموعات تجريبية، تم تصنيفها كـ G1 و G2 و G3، لجرعات متزايدة من Clodinafop Propargyl (1 مجم/كجم/يوم، 4 مجم/كجم/يوم، و 20 مجم/كجم/يوم على التوالي) لمدة أربعة أسابيع، أما الرابعة G4 فكانت مجموعة الشاهد. تم قياس الوزن الجسماني يوميًا، وتم إجراء تحاليل هيماطولوجية وهرمونية، وكذلك تقييم الخصائص المورفومترية مثل الوزن والطول والعرض والسكك للخصيتين والكبد والكلى والطحال. تم إجراء فحص للحيوانات المنوية لتقييم وظيفة الخصيتين، كما تم إجراء دراسة نسيجية لعينات من الخصيتين والبربخ للكشف على أي تغييرات نسيجية محتملة. أظهرت النتائج تغييرًا في سلوك التغذية بدءًا من الأسبوع الثاني من إعطاء المبيد الحشري، مما أدى إلى انخفاض في الزيادة اليومية المتوسطة (GMQ) لدى الأرانب المعالجة مقارنة بالمجموعة الشاهد. كشفت تحاليل FNS عن زيادة في عدد خلايا الدم البيضاء في المجموعة الأولى المعاملة بجرعة 1 مجم/كجم من Clodinafop Propargyl بالمقابل لوحظ انخفاض في عدد خلايا الدم البيضاء في المجموعة التي تلقت أعلى جرعة وهي 20 مجم/كجم. علاوة على ذلك، تم ملاحظة انخفاض في عدد خلايا الدم الحمراء، والهيموغلوبين، والصفائح الدموية، والهيماتوكريت في المجموعات الثانية والثالثة المعالجة بجرعات 4 مجم/كجم و 20 مجم/كجم. تم تسجيل تأثير محدود على المجموعة 1، لكن لوحظت تأثيرات نسبية في المجموعة 2. بالإضافة إلى ذلك، تم تسجيل انخفاض كبير ($P < 0.05$) في القياسات المورفومترية للخصيتين والأوزان بعد إعطاء المبيد الحشري، خصوصًا في المجموعة 3. كذلك تم ملاحظة زيادة في وزن وقياسات الكبد و الكلى و الطحال المورفومترية. تم ملاحظة تأثير ضار على المحور تحت السرير العصبي - النخامي، مما أدى إلى انخفاض كبير في تركيزات الهرمونات الجنسية (التستوستيرون) في الدم، خاصة في المجموعة 3. أدت هذه الاختلالات الهرمونية إلى انخفاض في مؤشرات الحيوانات المنوية البيولوجية مثل التركيز، والحركة، والحيوية، حيث أظهرت زيادة في نسبة الحيوانات المنوية الميتة وانخفاض في نسبة الحيوانات المنوية الحية في المجموعات المعالجة بـ Clodinafop Propargyl، خاصة في أعلى الجرعة، مقارنة بالمجموعة الضابطة، كما هو موضح في فحص الحيوانات المنوية، علاوة على ذلك، تم تسجيل تغييرات هامة في النسيج المخبري للخصيتين لدى الأرانب التي خضعت للمعاملة مقارنة بالمجموعة الشاهدة. كانت التغييرات التي لوحظت تتمثل في التنكس في الأنابيب المنوية، كما يظهر من خلال وجود ضمور وتشوه، وظهور الظهارة غير المنتظمة وتقليل في الخلايا الجرثومية. حيث كانت هذه التغييرات ملحوظة بشكل خاص والتي تتمثل في انخفاض عدد الحيوانات المنوية عند الجرعات العالية (G3).

يظهر المركب التجريبي Clodinafop Propargyl تأثيرًا سلبيًا على المعايير الفسيولوجية للأرانب المعاملة، كذلك هناك تأثير سام تجاه الخصيتين لدى الأرانب الذكور المحلية، مما يؤدي إلى انخفاض كبير في الخصوبة بسبب الأضرار الهيكلية والوظيفية العميقة.

الكلمات الدالة: Clodinafop Propargyl، التسمم، التستوستيرون، الأرنب، التكاثر، فحص الحيوانات المنوية، علم الأنسجة.

Sommaire

Résumés

Liste des figure

Liste des tableaux

	Page
Introduction.....	01

Partie bibliographique

Chapitre01 : Les pesticides

1.1. Définition.....	05
1.2. Classification.....	05
A. Les herbicides.....	05
B. Les fongicides.....	06
C. Les insecticides.....	06
1.3. La toxicité.....	06
1.4. Les Voies d'exposition.....	08
1.4.1. Exposition directe (primaire).....	08
1.4.2. Exposition indirecte (secondaire).....	08
1.5. Utilisation.....	09
1.6. Avantages de l'utilisation.....	11
1.6.1. En agriculture.....	11
1.6.2. Dans l'industrie.....	11
1.6.3. Dans les constructions.....	11
1.6.4. En médecine.....	11
1.7. Les Herbicides.....	11
1.7.1. Définition.....	11
1.7.2. Topik 80 EC.....	12
1.7.2.1. Définition.....	12
1.7.2.2. Nom et composition.....	13
1.7.2.3. Utilisation.....	13
1.7.2.4. Toxicité générale de Topik 80 EC.....	13
A. Toxicité aiguë.....	13
B. Toxicité ciblée.....	13
C. Classification carcinogène et effets sur la reproduction.....	14
D. Exposition et risques pour l'opérateur.....	14

Chapitre 02 : L'animal : Le Lapin

2.1. Histoire du Lapin	14
2.1.1. Origine.....	14
2.1.2. Domestication.....	15
2.1.3. Taxonomie.....	16
2.1.4. Caractéristiques des lapins de la souche locale.....	17
2.2. Rappels sur l'appareil génital mâle	17
2.2.1. Définition	17
2.2.2. Anatomie	18
2.2.2.1. Les testicules.....	18
2.2.2.2. Voies génitales.....	19
A. L'épididyme.....	19
B. Le Conduit déférent.....	19
2.2.2.3. Les Glandes annexes.....	20
2.2.2.4. Pénis (Verge).....	20
2.3. Physiologie de l'appareil reproducteur mâle	21
2.3.1. Développement pondéral.....	21
2.3.2. Maturation sexuelle.....	21
2.3.2.1. Phase infantile.....	21
2.3.2.2. Phase pré-pubertaire.....	21
2.3.2.3. Phase pubertaire.....	21
2.3.2.4. Maturité sexuelle.....	21
2.3.2.4.1. Spermatogenèse.....	21
2.4. Contrôle hormonal du développement postnatal	22
2.4.1. Hormones sécrétées par l'hypophyse.....	22
2.4.1.1. Gonadostimulines.....	22
2.4.2. Hormones sécrétées par les gonades.....	22
2.4.2.1. Androgènes.....	22
2.4.2.2. AMH.....	22

Chapitre03 : Mécanismes et organes impliqués dans la détoxification des pesticides chez le lapin (particularité)

3.1. Le foie	23
3.1.1. Mécanismes de la détoxification.....	23
3.1.2. Phase I.....	23
3.1.3. Phase II	23

3.1.4. Transporteurs hépatiques et excrétion.....	23
3.2. Les reins.....	24
3.2.1. Mécanismes de la détoxification.....	24
3.2.1.1. Filtration glomérulaire et métabolisme.....	24
3.2.1.2. Transporteurs rénaux et excrétion.....	24
3.2.1.3. Stress oxydatif et lésions rénales.....	24
3.3. Particularités de la détoxification hépatique et rénale chez le lapin.....	25
3.3.1. Réponse hépatique et rénale aux pesticides.....	25
3.3.2. Toxicocinétique des pesticides chez le lapin.....	25
3.4. La rate : études et impacts.....	26

Partie Expérimentale

1. Matériel et méthodes

1.1. Matériel.....	27
1.1.1. Matériel biologique.....	27
1.1.1.1. Condition et Conditions d'élevage.....	27
1.1.2. Matériel Non Biologique.....	28
1.1.2.1. Produit chimique.....	28
1.1.2.2. Matériel de Laboratoire.....	29
1.2. Protocole expérimental.....	30
1.3. Méthodes de dosage.....	34
1.3.1. Dosage des paramètres hématologiques et hormonaux.....	35
1.3.1.1. Dosage de la formule de numération sanguine (FNS).....	35
1.3.1.2. Dosage hormonal de la testostérone.....	35
1.3.1.3. Prélèvement du sperme.....	36
1.3.1.3.1. Etude de la biologie des spermatozoïdes.....	36
1.3.1.3.2. Etude microscopique du sperme.....	37
1.3.1.3.3. La concentration des spermatozoïdes.....	41
1.3.1.3.4. Collecte des tissus et évaluation morphométriques.....	42
1.3.1.3.5. Etude histologique.....	43
1.4. Analyse Statistique.....	46

2. Résultats

2.1. Impact du Topik80 EC sur le poids corporel.....	47
2.2. L'impact du Topik80 EC sur FNS.....	48
2.3. L'impact du Topik80 EC sur le poids et la morphométrie du Foie.....	56
2.3.1. Poids du foie.....	56
2.3.2. Largeur du foie.....	57
2.3.3. Longueur du foie.....	58
2.3.4. Épaisseur du foie.....	60
2.3.5. Volume du foie.....	61
2.4. L'impact du Topik80 EC sur le poids et la morphométrie de la Rate.....	63
2.4.1. Le poids de la rate.....	63
2.4.2. Largeur de la rate.....	64
2.4.3. Longueur de la rate.....	65
2.4.4. Épaisseur de la rate.....	66
2.4.5. Volume de la rate.....	67
2.5. L'impact du Topik80 EC sur le poids et la morphométrie du Rein.....	69
2.5.1. Le poids du rein.....	69
2.5.2. Largeur du rein.....	70
2.5.3. Longueur du rein.....	72
2.5.4. Épaisseur du rein.....	73
2.5.5. Volume du rein.....	74
2.6. L'impact du Topik80 EC sur les paramètres de la reproduction	76
2.6.1. Le Testicule.....	76
2.6.1.1. Étude macroscopique.....	76
2.6.1.2. Étude morphométrique.....	77
A. Poids du testicule.....	77
B. Longueur des testicules.....	79
C. Largeur testiculaire.....	81
D. Épaisseur testiculaire.....	83
2.7. L'étude histologique.....	85
2.8. Spermogramme.....	88
2.8.1. La mobilité.....	88
2.8.2. La vitesse.....	91
2.8.3. La concentration des spermatozoïdes.....	93
2.8.4. La Vitalité.....	95
2.9. Dosage de testostérone.....	97

3. Discussion

3.1. Impact du Topik80 EC sur le poids corporel.....	99
3.2. Impact du Topik80 EC sur l'hématologie.....	100
3.3. Impact du Topik80 EC sur le foie.....	101
3.4. Impact du Topik80 EC sur les reins.....	103
3.5. Impact du Topik80 EC sur la rate.....	105
3.6. Impact du Topik80 EC sur le système endocrinien.....	105
3.7. Impact du Topik80 EC sur la reproduction (testicules, épидидyme, spermatogenèse, sperme).....	107
Conclusion.....	111
Perspectives.....	112
Références bibliographiques.....	113
Annexe.....	134
Production scientifique	

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
Figure 01	Évolution des importations de pesticides en Algérie (1975-2007) en tonnes.	10
Figure 02	Classification taxonomique du lapin <i>Oryctolagus cuniculus</i> au sein des Lagomorphes	16
Figure 03	Le système reproducteur du lapin mâle : une analyse anatomique	18
Figure 04	Structure anatomique des testicules chez le lapin	19
Figure 05	Les lapins expérimentaux (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	27
Figure 06	Structure chimique du clodinafop propargyl	28
Figure 07	Matériel de laboratoire	31
Figure 08	Préparation des solutions	33
Figure 09	Hématologie Automate	34
Figure 10	Lecteur ELISA	36
Figure 11	Prélèvement du sperme par méthode du flot up (incision)	36
Figure 12	Analyse du sperme	37
Figure 13	Coloration vitale (Eosine, Nigrosine) des spermatozoïdes (frottis)	40
Figure 14	Microphotographie connecté à un ordinateur	41
Figure 15	Quantification des spermatozoïdes par la méthode de comptage dans la cellule de Malassez.	42
Figure 16	Étude des paramètres morphométriques du testicule ; conservation pour l'étude Histologique	43
Figure 17	Lames histologiques préparées des testicules et de l'épididyme	45
Figure 18	Évolution du masse corporel (Kg) chez les lapins témoins(G4) et traités (G1, G2 et G3) durant 30 jours de traitement	48
Figure 19	Impact des trois doses de Topik80 sur les variations des RBC ($\times 10^{12}/L$) chez les lapins.	49
Figure 20	Impact des 3 doses de Topik80 sur les variations WBC ($\times 10^9/l$) chez les lapins.	50
Figure 21	Impact du Topik80 sur les variations des HGB g/dl .	51
Figure 22	La variation des hématocrites HCT %	52
Figure 23	La variation des PLT ($\times 10^9/L$)	53

Table des figures

Figure 24	La variation des LYM ($\times 10^9$)/l.	54
Figure 25	La variation des GRAN ($\times 10^9$)/l.	55
Figure 26	La variation de poids du foie (g).	57
Figure 27	La variation de la largeur (cm) du foie.	58
Figure 28	La variation de la longueur (cm) du foie.	59
Figure 29	La variation de l'épaisseur (cm) du foie.	60
Figure 30	La variation de volume (ml) du foie.	61
Figure 31	La variation de poids (g) de la rate.	63
Figure 32	La variation de la largeur (cm) de la rate.	64
Figure 33	La variation de la longueur (cm) de la rate.	65
Figure 34	La variation de l'épaisseur (cm) de la rate.	66
Figure 35	La variation de volume (ml) de la rate.	67
Figure 36	La variation de poids du rein.	70
Figure 37	La variation de la largeur (cm) du rein.	71
Figure 38	La variation de la longueur (cm) du foie.	72
Figure 39	La variation de l'épaisseur (cm) du rein.	73
Figure 40	La variation de volume du rein.	75
Figure 41	Comparaison de l'apparence macroscopique des testicules chez les lapins du groupe témoin et des groupes traités	76
Figure 42	Répartition des valeurs du poids testiculaire en fonction des traitements	78
Figure 43	Répartition des valeurs de la longueur testiculaire en fonction des traitements	80
Figure 44	Répartition des valeurs de la largeur testiculaire en fonction des traitements	82
Figure 45	Répartition des valeurs de l'épaisseur testiculaire en fonction des traitements	84
Figure 46	Photomicrographies des coupes transversales des testicules du groupe témoin	86
Figure 47	Photomicrographie des testicules des lapins traités	87
Figure 48	Photomicrographie des testicules des lapins traités	87
Figure 49	Photomicrographie des testicules des lapins traités	88
Figure 50	Photomicrographie de l'épididyme des lapins traités	88
Figure 51	La mobilité des spermatozoïdes (%)	89
Figure 52	La vitesse des spermatozoïdes ($\mu\text{m/s}$)	92
Figure 53	La concentration des spermatozoïdes (spz /ml)	94
Figure 54	Résultat d'observation microscopique des spermatozoïdes (concentration)	95

Table des figures

Figure 55	La vitalité des spermatozoïdes (%)	96
Figure 56	présentant la coloration vitale des spermatozoïdes. vivants (non colorés) et morts (colorés). au grossissement de 40× et 100× .	97
Figure 57	La variation du taux plasmatique de Testostérone (nm/l)	98

Liste des Tableaux :

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Impact de l'utilisation des pesticides sur les rendements agricoles dans différents pays.	09
Tableau 2	Modes d'action des herbicides	11
Tableau 3	La variation des GR ($\times 10^{12}$)/l chez les lapin traité et témoin.	52
Tableau 4	La variation des GB ($\times 10^9$)/l	53
Tableau 5	La variation des HGB g/dl.	54
Tableau 6	La variation des HCT %	55
Tableau 7	La variation des PLT ($\times 10^9$)/L	56
Tableau 8	La variation des LYM ($\times 10^9$)/L	57
Tableau 9	La variation des GRAN ($\times 10^9$)/L	58
Tableau 10	La variation de poids du foie	59
Tableau 11	La variation de la largeur (cm) du foie	60
Tableau 12	La variation de la longueur (cm) du foie	62
Tableau 13	La variation de l'épaisseur (cm) du foie	63
Tableau 14	La variation de volume du foie	64
Tableau 15	La variation de poids de la rate	66
Tableau 16	La variation de la largeur (cm) de la rate	67
Tableau 17	La variation de la longueur (cm) de la rate.	68
Tableau 18	La variation de l'épaisseur (cm) de la rate	69
Tableau 19	La variation de volume de la rate	70
Tableau 20	La variation de poids du rein	72
Tableau 21	La variation de la largeur (cm) du rein	73
Tableau 22	La variation de la longueur (cm) du rein	74
Tableau 23	La variation de l'épaisseur (cm) du rein.	76
Tableau 24	La variation de volume du rein	77

Listes des tableaux

Tableau 25	L'impact du Topik80EC sur les paramètres morphométriques des testicules chez les lapins (le témoin et les groupes traités)	79
Tableau 26	Post Hoc de Poids testiculaire	80
Tableau 27	Post hoc de longueur des testicules	82
Tableau 28	Post hoc de la largeur testiculaire	84
Tableau 29	Post hoc de l'Épaisseur testiculaire.	87
Tableau 30	La mobilité des spermatozoïdes (%)	93
Tableau 31	La vitesse des spermatozoïdes ($\mu\text{m/s}$)	95
Tableau 32	La concentration des spermatozoïdes (spz/ml).	97
Tableau 33	La vitalité des spermatozoïdes (%)	99
Tableau 34	La variation du taux plasmatique de Testostérone (nm/l).	101

Liste des abréviations

- ✓ **ABC** : ATP-Binding Cassette
- ✓ **ACTA** : Association de Coordination Technique Agricole
- ✓ **ALAT** : Alanine Alanine transférase
- ✓ **AMH** : Hormone Anti Müllérienne
- ✓ **ANOVA** : Analysis of Variance One-Way
- ✓ **AOEL** : Acceptable Operator Exposure Level (Niveau d'Exposition Accepté pour l'Opérateur)
- ✓ **ASAT** : Aspartate Aminotransférase
- ✓ **EC** : European Commission
- ✓ **ECHA** : European Chemicals Agency
- ✓ **EDTA** : Ethylene Di-amine-Tetra-acetic Acid
- ✓ **EFSA** : European Food Safety Authority
- ✓ **EPA** : Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential
- ✓ **EPI** : Equipements de protection individuelle
- ✓ **FNS** : Formule de Numération Sanguine
- ✓ **GRAN** : Granulocytes
- ✓ **HCT** : Hématocrite
- ✓ **HGB** : Hémoglobine
- ✓ **LYM** : Lymphocytes
- ✓ **NOAEL** : No-Observed-Adverse-Effect Level (Niveau Sans Effet Indésirable Observé)
- ✓ **OAT** : Organic Anion Transporters
- ✓ **OCT** : Organic Cation Transporters
- ✓ **OEHHA** : Office of Environmental Health Hazard Assessment
- ✓ **OMS** : Organisation mondiale de la Santé
- ✓ **ORP** : Observatoire des Résidus de Pesticides
- ✓ **PLT** : Plaquettes
- ✓ **RBC** : Globules rouges
- ✓ **WBC** : Globules blancs

Introduction

Introduction :

Dans les pays en développement, l'usage des pesticides, qu'ils soient d'origine naturelle ou chimique, se généralise de plus en plus. Cette pratique vise à limiter les effets néfastes des ravageurs et à augmenter la production alimentaire (**Severi-Aguiar et al., 2014**). Cependant, derrière ces avantages apparents, se cachent des conséquences insidieuses, notamment en termes d'écosystème, de la qualité des cultures agricoles et du bien-être sanitaire des individus. En outre, les effets mutagènes et cancérigènes des pesticides sur les animaux de laboratoire sont largement documentés, et plusieurs études ont révélé que l'exposition prolongée à de faibles doses de ces produits peut entraîner des mutations (**Fawole OA et al., 2010**), comme ils peuvent affecter la reproduction ; notamment la spermatogenèse en modifiant les hormones ou en provoquant des dommages génotoxiques (**toppari et al., 1996**). Ainsi, une recherche a montré une réduction notable du nombre et de la qualité des spermatozoïdes chez des employés Exposés au pesticide organochloré Chlordécone (**Taylor et al., 1978**). Ces produits peuvent être obtenus à partir de plantes ou fabriqués par synthèse. Ce rapport se concentre sur les pesticides de synthèse, qui, selon **la FAO (1981)**, constituent un danger pour la santé publique

L'Algérie, en tant que pays consommateur de produits phytosanitaires, n'échappe pas à ces effets néfastes. L'utilisation annuelle de ces produits varie entre 6 000 et 10 000 tonnes, ce qui représente environ 15 à 20 % des besoins normatifs. En Algérie, les fongicides, insecticides et herbicides sont les produits les plus couramment employés. L'usage de fongicides et d'insecticides est particulièrement élevé dans les régions de l'ouest du pays, tandis que dans les régions de l'est, ce sont principalement les herbicides qui sont utilisés (**Lagadic et al. 1997**).

Les herbicides, qui entrent dans la catégorie des pesticides, sont utilisés pour gérer la prolifération indésirable des plantes dans les environnements agricoles. Cependant, la sur utilisation de ces substances peut entraîner une pollution de l'eau et des sols, présentant des risques importants pour le bien-être des humains, des animaux et des plantes (**Bordjiba, 2009**). De nombreuses recherches ont révélé les effets nuisibles des herbicides, qui se sont avérés induire une génotoxicité et avoir un impact négatif sur la reproduction. La reproduction est un processus biologique fondamental, assurant la perpétuation et la diversité des espèces. Chez les mammifères, ce mécanisme est principalement pris en charge par les testicules, qui ont deux fonctions principales : la production de spermatozoïdes (spermatogenèse) et la production d'hormones stéroïdes (stéroïdogénèse).

La spermatogenèse consiste à produire des spermatozoïdes fonctionnels, tandis que la stéroïdogenèse correspond à la production de stéroïdes responsables du développement des organes génitaux ainsi que de l'établissement et du maintien des caractères sexuels secondaires (Muczynski, 2011). Les conséquences des herbicides comprennent des perturbations de la spermatogenèse, une réduction de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes, ainsi que des altérations du cycle œstral chez les femelles (Benbrook, 2016 ; Ferdinand *et al.*, 2017 ; Al-Hamdani et Yajurvedi, 2017). Ces résultats ont été attribués à l'exposition aux herbicides.

Le Topik80 EC est un herbicide parmi ceux recommandés pour le contrôle des mauvaises herbes dans le blé et est largement utilisé en Algérie. Il est reconnu pour son efficacité à contrôler les biotypes de *Phalaris minor* résistants à l'isoproturon (Singh *et al.*, 2002) et a permis d'obtenir des rendements en grains nettement plus élevés (Chhokar et Malik, 2002). Chen *et al.* (2005) ont rapporté que le TOPIK80 EC, un herbicide classé comme un aryloxyphénoxypropionate et comprenant du clodinafop propargyl, est efficace pour gérer les mauvaises herbes graminées dans les cultures céréalières. Malgré son utilisation extensive et son succès commercial important, des inquiétudes persistent quant à ses effets néfastes potentiels sur l'environnement et la santé humaine, Les implications environnementales et sanitaires potentielles de l'inhibition de l'enzyme acétyl-coenzyme-A-carboxylase à l'aide de clodinafop-propargyl et de produits chimiques apparentés sont un sujet de préoccupation, car elles peuvent affecter la synthèse des acides gras. De nombreuses études sur plusieurs espèces animales ont montré des niveaux de toxicité significatifs, caractérisés par des phénomènes tels que l'hypertrophie des hépatocytes, la nécrose des tissus, l'atrophie thymique et une association plausible avec la cancérogénicité chez l'homme (Bhushan *et al.*, 2003).

La littérature suggère une corrélation entre l'exposition aux herbicides et une série de complications liées à la reproduction, notamment une altération de la qualité et de la motilité des spermatozoïdes, des anomalies au niveau des structures et des tissus reproducteurs, ainsi que des perturbations dans la régulation hormonale (Roeleveld et Bretveld, 2008 ; Clementi *et al.*, 2008 ; Foster *et al.*, 2008). Les preuves scientifiques disponibles établissent un lien entre l'exposition aux herbicides et les problèmes de reproduction. Cependant, Il existe peu d'études scientifiques portant spécifiquement sur les impacts du TOPIK80 EC. En raison de ses effets néfastes potentiels sur la reproduction, le Topik80 EC suscite une attention particulière. Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est d'examiner les impacts de ce produit sur le système reproducteur des lapins domestiques mâles, en évaluant notamment la taille, le poids, la largeur

et l'épaisseur des testicules, ainsi que par le biais d'analyses histologiques. L'étude vise également à analyser les effets négatifs de Topik80 EC sur certains paramètres physiologiques des lapins, tels que le poids corporel, la morphométrie et le poids des organes cibles de la toxicité (foie, reins, rate, testicules), ainsi que sur certains paramètres hématologiques (FNS). Chez le lapin mâle *Oryctolagus cuniculus* de la population locale, qui sert à la fois d'animal de laboratoire et d'animal de production. Il peut être exposé accidentellement aux herbicides, que ce soit par l'herbe, l'eau contaminée ou une alimentation contenant des résidus. Cette population locale se distingue par une bonne fertilité et une capacité à se reproduire tout au long de l'année, y compris pendant les étés chauds du nord de l'Algérie (Zerrouki N., 2006).

La problématique de notre étude porte sur l'impact de l'herbicide TOPIK80EC, fréquemment utilisé dans notre pays, sur les populations non cibles

Après une introduction générale présentant les objectifs de ce projet, Notre travail est organisé en trois sections :

Dans la première section, nous abordons en profondeur, à travers une étude bibliographique exhaustive, la définition des pesticides, ainsi que leur utilisation générale dans différents domaines, notamment l'agriculture, la santé publique et la gestion de l'environnement. Nous détaillons également les diverses voies d'exposition aux pesticides, qu'elles soient directes ou indirectes, et leur impact potentiel sur les organismes vivants. Après avoir présenté les pesticides en général, nous concentrons notre attention sur l'herbicide spécifique utilisé dans cette étude (Topik80 EC). Nous en précisons la composition chimique, son mode d'action, ainsi que son application dans différents contextes. De plus, nous discutons des effets de cet herbicide sur les organismes cibles, en mettant en lumière sa toxicité et ses conséquences pathologiques. Cette section se poursuit par un chapitre dédié à l'animal utilisé dans l'expérience, en l'occurrence le lapin mâle (*Oryctolagus Cuniculus*), avec une description détaillée de ses caractéristiques biologiques et physiologiques. Nous consacrons ensuite une partie à l'analyse anatomique et physiologique de l'appareil reproducteur masculin de cet animal, en mettant en évidence les spécificités de sa structure et de son fonctionnement. De plus, nous abordons la régulation hormonale de la fonction reproductive chez le lapin mâle, en expliquant les mécanismes de contrôle et d'équilibre hormonal qui interviennent dans le maintien de la fertilité. Enfin, une analyse bibliographique permet de mettre en lumière les organes et les mécanismes impliqués dans la détoxification des pesticides, en particulier chez le lapin.

La deuxième section de cette thèse est consacrée à l'étude expérimentale. Nous y décrirons les méthodologies utilisées, en commençant par la gestion de l'élevage des lapins pour garantir des conditions optimales de santé et de bien-être animal. Nous préciserons ensuite la préparation des doses de l'herbicide Topik80 EC, ainsi que les modalités d'administration et de traitement. Nous expliquerons également les méthodes de prélèvement des échantillons pour l'analyse des paramètres hématologiques et hormonaux, ainsi que pour l'étude morphométriques des organes ciblés (foie, reins, rate, et testicules). Une attention particulière sera portée à l'analyse histologique des organes reproducteurs et à l'évaluation de la qualité du sperme, en mettant l'accent sur la concentration, la vitesse, la motilité et la vitalité des spermatozoïdes.

Dans la deuxième partie de l'étude expérimentale, Nous présentons les résultats à travers des tableaux, des histogrammes et des microphotographies des paramètres examinés.

Ensuite, dans la troisième section, intitulée "Discussion", on analysera et interprétera en profondeur les résultats obtenus, en les confrontant aux connaissances scientifiques existantes. On adoptera une méthodologie rigoureuse et objective, en mettant en œuvre une approche analytique basée sur des données probantes. Cette discussion s'appuiera sur une bibliographie abondante et à jour, permettant de contextualiser les résultats dans un cadre théorique solide et de les mettre en relation avec les travaux de recherche les plus récents sur le sujet.

Enfin, nous conclurons par une synthèse générale accompagnée de perspectives de recherche, suivie des références bibliographiques.

Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Les Pesticides

Chapitre 1 : Les Pesticides

1.1. Définition

Les pesticides regroupent un ensemble de substances chimiques synthétiques utilisées principalement en agriculture (Acero *et al.*, 2008). Leur objectif est de prévenir ou de contrôler les nuisances causées par des organismes parasites, qu'ils proviennent du règne animal ou végétal (Multigner *et al.*, 2008). Ces substances sont appliquées pour limiter les dégâts ou autres effets indésirables pendant les différentes étapes de la fabrication, la transformation, l'entreposage, la distribution et la vente des produits agricoles et alimentaires. (FAO, 2003).

Les pesticides représentent l'une des classes de composés xénobiotiques les plus largement utilisés et libérés dans l'environnement, et ils sont largement appliqués sur une grande variété de cultures (Amiard, 2011). Bien qu'ils contribuent à l'augmentation de la productivité agricole, l'emploi de ces produits comporte également les dangers éventuels pour la santé humaine et pour l'environnement (OCDE, 2008). L'Algérie figure parmi les pays les plus gros utilisateurs de pesticides. D'après l'Association Algérienne pour la Protection de l'Environnement, « L'Algérie consomme une quantité importante de pesticides, avec 30 000 tonnes utilisées chaque année ». (Chiali, 2013).

1.2. Classification

La classification des pesticides repose sur les types de ravageurs qu'ils visent et sur leur structure chimique. Parmi les principales catégories de pesticides, on distingue les insecticides, les fongicides et les herbicides, qui sont les plus utilisés à l'échelle mondiale (ACTA, 2006).

- A. **Les herbicides** : sont les plus couramment employés à l'échelle mondiale pour toutes les cultures. Leur rôle principal est d'éliminer les plantes compétitives, les adventices, qui nuisent aux cultures. Les herbicides agissent de différentes manières, telles que le blocage de la régulation de certaines hormones de croissance comme l'auxine, la perturbation du processus de production d'énergie des plantes, ainsi que l'inhibition de la multiplication des cellules, de la synthèse des acides aminés, des lipides ou de la cellulose. (ACTA, 2006).
- B. **Les fongicides** : Ces produits sont utilisés pour lutter contre les champignons parasites des plantes. Leur mode d'action varie, certains inhibent le système respiratoire des champignons, d'autres perturbent la division cellulaire ou la biosynthèse de composés

essentiels comme les stérols, l'ARN polymérase ou l'adénosine désaminase (**Freedman, 1995**).

- C. **Les insecticides** : Ces substances sont conçues pour protéger les plantes répulsives contre les insectes nuisibles. Elles agissent en éliminant les insectes ou en perturbant leur mécanisme de reproduction. Les insecticides peuvent être divisés en plusieurs groupes, dont les neurotoxines, ceux qui affectent la respiration des insectes, et ceux qui interfèrent avec la formation de la cuticule (**ACTA, 2006**).

En outre, plusieurs autres types de pesticides existent pour des ravageurs spécifiques, Des produits chimiques tels que les agents anti-acariens, les traitements contre les nématodes, les substances anti-rongeurs, les produits destinés à éliminer des taupes, les traitements répulsives pour les limaces et les escargots, ainsi que ceux visant à lutter contre les oiseaux nuisibles (**Freedman, 1995**). Ces produits peuvent également être catégorisés en fonction de leur structure chimique. Parmi ceux-ci, on trouve des organochlorés, des organophosphorés, des organostaniques, des carbamates, des benzimidazoles, des triazoles, des pyréthriinoïdes de synthèse, et des pyrimidines, entre autres (**Freedman, 1995**).

1.3. La toxicité

La toxicologie des pesticides examine les effets néfastes de ces substances chimiques, principalement en raison de leur faible sélectivité vis-à-vis de leur cible, ce qui entraîne une large gamme d'impacts environnementaux et sanitaires. Les pesticides peuvent être absorbés par les animaux via plusieurs voies, telles que l'eau, la nourriture, l'air ou la peau. Une fois dans l'organisme, ces substances franchissent diverses barrières biologiques pour atteindre les sites métaboliques ou y être stockées. La toxicité d'une substance chimique est souvent mesurée par la dose nécessaire pour provoquer un effet particulier chez la moitié de la population exposée, notamment la dose létale 50 (DL50) pour les effets mortels (**Severn et Ballard, 1990**). Pour les pesticides liposolubles, leur bioaccumulation dans les organismes dépend de leur coefficient de partage octanol-eau (Kow), et une faible vitesse de dégradation peut entraîner une accumulation croissante le long de la chaîne trophique, augmentant ainsi leur dangerosité pour l'environnement (**Cooper, 1991**). Concernant l'impact sur la santé humaine, les pesticides présentent des risques variés, en particulier lorsqu'ils sont utilisés à faible dose sur le long terme. En plus de leur toxicité directe, ces substances sont associées à des effets chroniques, tels que des risques carcinogènes, neurotoxiques, immunodépresseurs, mutagènes et tératogènes (**Hayes, 1991**). Des études récentes ont montré que les pesticides peuvent altérer le système

immunitaire (**Culliney et al., 1992**) et perturber les régulations hormonales, entraînant des symptômes divers chez l'homme et l'animal (**Leblanc, 1995**). Des liens ont également été établis entre l'exposition à des pesticides « perturbateurs endocriniens » Ainsi que l'augmentation de certains types de cancers, en particulier ceux du sein, de la prostate et des testicules, ainsi que des troubles de la reproduction, comme l'infertilité et des malformations congénitales et à une réduction du nombre de spermatozoïdes (**Hileman, 1994 ; Davis et Bradlow, 1995 ; Kelce et al., 1995**). Les effets aigus des pesticides, bien que rarement observés dans la population générale, sont plus fréquents chez les professionnels exposés à de fortes doses. Ces effets peuvent inclure des brûlures oculaires, des lésions cutanées, des troubles neurologiques et hépatiques, ainsi que des symptômes respiratoires, digestifs et rhino-pharyngiques (**OMS, 1991 ; ORS Bretagne, 2001**). Ces incidents sont souvent liés à un non-respect des consignes de sécurité. En revanche, les effets à long terme résultant d'expositions répétées à de faibles doses sont beaucoup plus fréquents et plus largement documentés (**OMS, 1991 ; Baldi, 1998 ; Even et al., 2002**). Les agriculteurs, par exemple, semblent être particulièrement vulnérables au cancer par rapport à d'autres professions (**Baldi, 1998**). D'autres pathologies associées à une exposition prolongée aux pesticides Cela englobe des affections neurologiques comme la maladie de Parkinson, ainsi que des dysfonctionnements reproductifs, des perturbations du système endocrinien, des troubles immunitaires et des problèmes ophtalmologiques. Ces effets soulignent la nécessité de mieux comprendre la toxicité chronique des pesticides, souvent insuffisamment étudiée malgré les risques récemment identifiés, et plaident pour une stricte limitation des expositions au nom du principe de précaution.

1.4. Les Voies d'Exposition

Les produits chimiques peuvent pénétrer dans l'organisme humain par diverses voies, et leur exposition peut être directe (primaire) ou indirecte (secondaire), selon le contexte d'utilisation et les pratiques d'application. Ces différentes formes d'exposition peuvent entraîner des risques sanitaires variés.

1. **Exposition directe (primaire)** : Cette forme d'exposition survient Lors de la gestion et de l'emploi des pesticides, principalement par les agriculteurs et les professionnels. Elle se produit lors des périodes de traitement, et les individus sont exposés à des doses plus concentrées de pesticides, que ce soit sous forme pure ou diluée. Les quatre principales voies d'exposition sont :

- **La voie respiratoire** : inhalation de gaz, de vapeurs de produits volatiles ou d'aérosols.
- **La voie cutanée** : contact direct avec la peau, notamment par les mains et les pieds.
- **La voie oculaire** : contact direct avec les yeux.
- **La voie orale** : ingestion accidentelle de substances, souvent par les mains souillées ou les aliments contaminés (**Tadeo et al., 2019; Deepa et al., 2011**).

La voie cutanée est la plus courante, car certains pesticides Ils peuvent traverser les vêtements, et les produits liposolubles, étant particulièrement pénétrants, peuvent provoquer une intoxication systémique en plus des effets sur la peau (**Ayadi Haji, 2012**). De plus, le stockage inapproprié des produits phytosanitaires à domicile peut entraîner une contamination accidentelle, notamment pour les jeunes enfants (**ORP**).

2. **Exposition indirecte (secondaire)** : Cette forme d'exposition concerne la population générale, découlant de la contamination de l'environnement et des aliments par des résidus de pesticides. L'exposition peut résulter de l'accumulation de pesticides qui se dégradent lentement dans l'organisme, atteignant un seuil critique de concentration au fil du temps. Certains produits, plus rapidement éliminés, peuvent cependant entraîner des effets sous-cliniques et irréversibles. Les principales sources d'exposition secondaire sont l'alimentation (fruits, légumes) et l'eau. Des populations spécifiques, comme les femmes enceintes et les nourrissons, sont particulièrement vulnérables, car les pesticides peuvent traverser la barrière placentaire et se retrouver dans le lait maternel, exposant ainsi le fœtus et le bébé à des risques de contamination ORP (**Ayadi Haji, 2012**). Ces différentes voies d'exposition soulignent la nécessité d'une gestion rigoureuse des pesticides, tant pour protéger les applicateurs que pour prévenir les risques pour la santé publique à long terme.

1.5. Utilisation

Les statistiques révèlent une relation entre les rendements agricoles et la quantité de pesticides employés. (**Zeboudji, 2005**).

Tableau1: Utilisation des Pesticides et principaux rendements de certains pays (Moussaoui *et al.*, 2001)

Zone géographique	Quantité appliquée (kg/ha)	Position mondiale de l'utilisation	Production par hectare (tonnes/ha)	Position mondiale de la production
Japon	10,08	1	5,5	1
Europe	1,90	2	3,4	2
USA	1,50	3	2,6	3
Amérique latine	0,22	4	2	4
Océanie	0,20	5	1,6	5
Afrique	0,13	6	1,2	6

- **En Algérie**

L'usage des pesticides en Algérie s'est largement développée avec la croissance de l'agriculture et les efforts de lutte contre les ravageurs. Ces produits, Bien qu'ils aient favorisé l'augmentation de la productivité agricole et la gestion des nuisibles, ils ont aussi généré de nouveaux risques pour l'environnement et la santé publique.

L'industrie algérienne des pesticides a évolué au fil des ans. Initialement, la fabrication était assurée par des entités telles qu'Asmidal et Moubydal, mais avec l'ouverture du marché, de nombreuses entreprises se sont orientées vers l'importation de pesticides, notamment d'insecticides. Actuellement, environ 400 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie, avec une quarantaine d'entre eux largement utilisés par les agriculteurs, pour le traitement des cultures et la lutte contre les rongeurs. La législation en vigueur, régie par la loi n° 87-17 du 1er août 1987, a mis en place un cadre réglementaire pour assurer une gestion sécurisée des pesticides, couvrant des domaines tels que L'homologation, l'importation, la production, la distribution, l'étiquetage, l'emballage et l'utilisation. Malgré cette législation, l'utilisation des pesticides a continué de croître, notamment dans le secteur agricole où les agriculteurs utilisent une grande quantité de produits chimiques, dont des pyréthrinoides, des organophosphorés et des carbamates, pour protéger les cultures et augmenter les rendements (**Bouziati, 2007**).

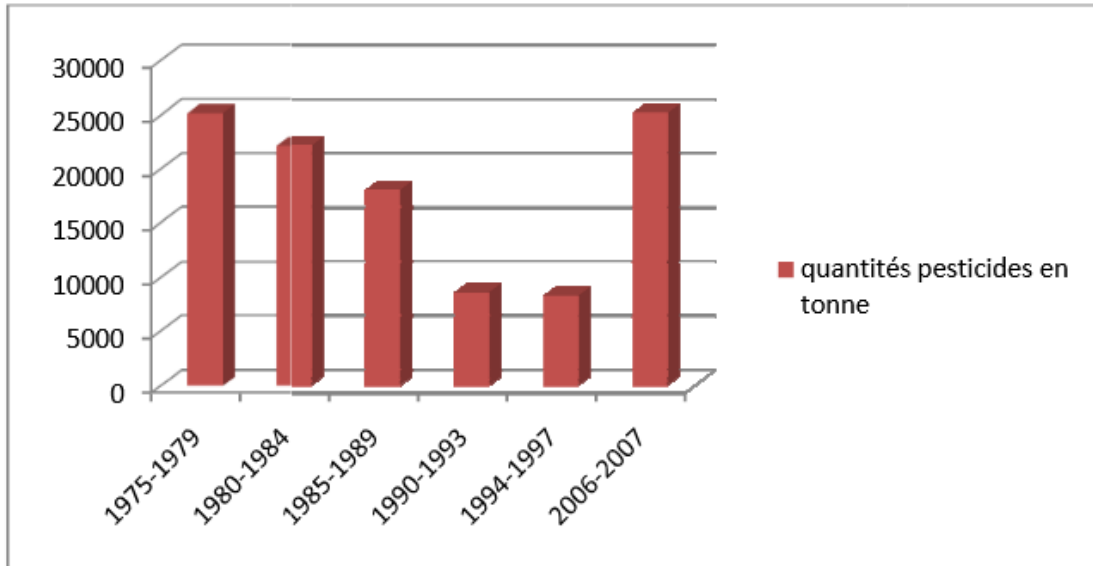


Figure01 : Évolution des importations de pesticides en Algérie (1975-2007) en tonnes.

(Moussaoui *et al.* ,2001).

1.6. Avantages de l'utilisation

- **Dans le secteur agricole:** Les produits pesticides sont employés pour éliminer les insectes, les parasites, les champignons et les mauvaises herbes nuisibles à la production et à la préservation des cultures, ainsi qu'à traiter les équipements agricoles.
- **Dans l'industrie :** Ils sont utilisés pour la conservation des produits en cours de fabrication (textiles, papiers), la prévention des moisissures dans les circuits de refroidissement, la lutte contre les algues, et pour la désinfection des locaux.
- **Dans les constructions :** Les pesticides servent à protéger le bois et d'autres matériaux contre la dégradation.
- **En médecine :** Ils sont employés pour lutter contre des maladies comme le paludisme, la malaria, le typhus, et d'autres épidémies.

1.6.Les Herbicides

1.6.1. Définition

Les herbicides sont des pesticides agricoles largement utilisés à l'échelle mondiale pour éliminer les végétaux concurrents des cultures, en inhibant leur croissance. Leur utilisation est courante non seulement pour la gestion des mauvaises herbes dans les champs, mais aussi pour l'entretien des routes et dans le jardinage domestique. Ces produits agissent par différents

mécanismes, notamment en perturbant la régulation de l'auxine, une hormone responsable de l'élargissement des cellules, en affectant la photosynthèse, ou encore en inhibant des processus tels que la division cellulaire, la synthèse des lipides, de la cellulose ou des acides aminés (**El-Mrabet, 2008 ; Merhi, 2008**). Un herbicide est habituellement constitué de deux composants principaux : la matière active et les adjuvants. Le choix d'un herbicide doit être fait en fonction de plusieurs critères. notamment la nature des adventices à combattre, le moment d'application, le coût par hectare et la disponibilité du produit sur le marché (**Hamadache, 2001b**).

Les herbicides, peuvent être classés selon leur mode d'action sur les organismes nuisibles (voir Tableau2).

Tableau 2 : Modes d'action des herbicides Source

(<http://www.mddep.gouv.qc.ca/pesticides/apropos.htm>)

Herbicide	Mode d'action
De contact	Agit uniquement sur les parties de la plante qu'il touche directement.
Systémique	Absorbé par la plante, il se déplace à l'intérieur pour atteindre l'ensemble de celle-ci.
Sélectif	N'affecte que certaines plantes parmi celles qui sont traitées.
De prélevée	Intervient sur la graine pour en empêcher la germination.
De post-levée	Affecte les plantes déjà émergées.
Non-sélectif	Contrôle toutes les plantes qu'il touche, sans distinction.
Résiduaire	Se dégrade lentement, permettant de contrôler les plantes pendant une période prolongée.
Non-résiduaire	Devient rapidement inactif après application, ne contrôlant les plantes que sur une courte durée.

Parmi les herbicides récemment approuvés en Algérie, on peut mentionner le clodinafop-propargyl + cloquintocet-mexyl (**Topik 80 CE**), introduit en 2000. Cet herbicide se montre efficace contre le Vulpin, la Folle avoine et le Ray-grass lorsqu'il est appliqué au stade des 2 à 3 feuilles des adventices (**Citron et al., 1998**).

1.6.2. Herbicide (Topik 80 EC)

1.7.2.1. Définition

est un herbicide sélectif systémique utilisé principalement pour le contrôle des mauvaises herbes dans les cultures de céréales telles que le blé, le seigle, le triticale et le blé dur. Il est composé de deux ingrédients actifs : le clodinafop-propargyl (80 g/l) et le cloquintocet-mexyl (20 g/l). Le clodinafop-propargyl, un herbicide de la famille des aryloxyphénoxypropionates, agit en inhibant la synthèse des acides gras, ce qui bloque la production de lipides essentiels pour la croissance cellulaire des plantes sensibles (**Chen *et al.*, 2005**). Ce composé chimique est également connu sous le nom commun de 2-propynyl-(R)-2-[4-(5-chloro-3-fluoro-2-pyridinyloxy)-phénoxy] propionate (**OEHHA., 2011**).

1.7.2.2. Nom et Composition

- **Clodinafop** est le nom ISO pour l'acide (R)-2-[4-(5-chloro-3-fluoro-2-pyridyloxy) phenoxy] propionique (IUPAC).
- **Clodinafop-propargyl** est un dérivé de clodinafop, et son nom ISO modifié est **prop-2-ynyl (R)-2-[4-(5-chloro-3-fluoro-2-pyridyloxy) phenoxy] propionate (IUPAC)**.

1.7.2.3. Utilisation

Topik80 EC est appliqué généralement en post-levée, c'est-à-dire après que les mauvaises herbes aient germé mais avant qu'elles n'atteignent une taille trop importante. L'application est souvent effectuée par pulvérisation, ce qui permet une couverture uniforme des plantes cibles. Il est appliqué pour contrôler efficacement les mauvaises herbes dans les cultures céréalières (**Hamada *et al.*, 2013**).

1.7.2.4. Toxicité Générale de Topik80 EC

La toxicité de matière active a été établie en se basant sur les documents de référence suivants : SANCO/221/2000-rev. 10-final (**Commission Européenne, 2003**), SANCO/10597/2003-rev. 10.1 (**Commission Européenne, 2012**), le guide sur l'absorption dermique (**EFSA PPR Panel, 2012**), le guide sur l'exposition des opérateurs, travailleurs, résidents et spectateurs (**EFSA, 2014**) et le guide sur l'application des critères CLP (**ECHA, 2017**) :

A. Toxicité aiguë

Clodinafop-propargyl présente une toxicité aiguë faible à modérée, que ce soit par voie orale, dermique ou inhalée. Aucun effet irritant sur la peau ou les yeux n'a été observé, mais un potentiel de sensibilisation cutanée a été identifié. Il est classé en tant que Tox - aiguë 4, H302 "dangereux en cas d'ingestion" et Sensibilisation cutanée 1, H317 "peut provoquer une réaction allergique cutanée".

B. Toxicité ciblée (organes) et effets à long terme

Lors d'expositions à court et long terme chez les rats et les chiens, une toxicité des organes cibles a été observée, notamment au niveau du foie et du sang, avec des modifications hématologiques indiquant une anémie. La NOAEL critique à court terme a été déterminée à 0,92 mg/kg/jour. À long terme, la NOAEL critique a été fixée à 0,03 mg/kg/jour chez les rats mâles, basée sur l'apparition de carcinomes de la prostate. Des tumeurs bénignes et malignes au foie ont été observées dans des études à long terme chez les rats et les souris, suggérant un mécanisme d'action spécifique aux rongeurs lié à la prolifération des peroxyosomes, ce qui indique que ces tumeurs sont peu pertinentes pour les humains.

C. Classification carcinogène et effets sur la reproduction

Clodinafop-propargyl pourrait être classé comme carcinogène de catégorie 2, H351 "susceptible de provoquer le cancer", en raison des tumeurs malignes observées dans la prostate des rats. Toutefois, il n'est pas classé comme toxique pour la reproduction. Des effets ont été observés sur les testicules, les glandes mammaires et d'autres organes endocriniens, mais ces effets ne sont pas considérés comme liés au traitement, bien qu'un mode d'action hormonal ne puisse être exclu (lacune de données).

D. Exposition et risques pour l'opérateur

L'absorption dermique de la formulation représentative Topik 100 EC a été estimée à 2% pour la formulation concentrée, 33% pour une dilution de pulvérisation de 0,6 g/L, et 40% pour une dilution de 0,2 g/L. Selon le modèle POEM du Royaume-Uni, l'exposition des opérateurs dépasse l'AOEL (358% de l'AOEL), même avec l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI). Cependant, selon le modèle allemand et le calculateur EFSA, l'exposition des opérateurs reste inférieure à l'AOEL si des EPI sont utilisés.

Chapitre2 : l'animal : le lapin

Chapitre 2 : l'animal : le lapin

2.1. Histoire du lapin

2.1.1. Origine

Oryctolagus Cuniculus, le seul mammifère domestiqué d'origine paléontologique en Europe occidentale. trouve à l'origine en Andalousie, où les fossiles les plus anciens de cette espèce datent d'environ 6,5 millions d'années (Callou, 2003 ; Carneiro et al., 2011). Il y a environ 2 millions d'années, deux sous-espèces distinctes ont émergé : **O. c. algirus**, au sud-ouest de la péninsule ibérique, de petite taille (environ 1 kg) et au pelage sombre, et **O. c. cuniculus**, au nord-est, plus grand (environ 2 kg) et avec un pelage de type agouti. Bien que ces sous-espèces aient initialement évolué séparément, des échanges génétiques ont eu lieu pendant les périodes interglaciaires et après la fin de la dernière glaciation.

O. cuniculus est à l'origine des populations de l'ouest de l'Europe situées au nord des Pyrénées, ayant colonisé la France durant le Pléistocène moyen (entre -800 000 et -128 000 ans). Du Pléistocène supérieur (à partir de -100 000 ans) au Néolithique (jusqu'à -3 300 ans), l'aire de répartition de l'espèce se limitait à la péninsule ibérique, au sud de la France et, vers la fin de cette période, à l'ouest de l'Afrique du Nord. Le lapin représentait une source de gibier privilégiée pour les humains du Paléolithique et du Mésolithique dans ces régions, constituant même la principale source de viande en Provence il y a 7 000 à 8 000 ans. Entre l'âge de bronze (environ 2 000 av. J.-C.) et le Ve siècle après J.-C., la répartition d'**O. cuniculus** a peu évolué, mais l'espèce a été introduite par l'Homme sur plusieurs îles de la Méditerranée occidentale, telles que les Baléares et l'île de Zembra. Les Phéniciens, qui ont rencontré le lapin en Espagne vers 1 000 av. J.-C., auraient confondu cet animal avec les damans, d'où le nom « Espagne » (Rougeot, 1981).

À partir du Moyen Âge, la répartition du lapin a connu un bouleversement majeur, s'étendant au-delà de son aire d'origine méditerranéenne et aquitaine. Dès le IXe siècle, la Loire a été franchie, permettant à l'espèce de se répandre dans toutes les directions. La diffusion, d'abord lente (environ 500 m/an), s'est accélérée, atteignant 4 km/an vers l'Europe du Nord et jusqu'à 8 km/an lors du passage en Angleterre (fin XIe-début XIIe siècle). Cette expansion rapide, sans précédent dans l'histoire de l'espèce, témoigne de l'intervention humaine, indispensable pour franchir les obstacles naturels tels que les grands fleuves et la Manche.

2 .1.2.Domestication

Les premières références écrites à l'élevage du lapin remontent à Varon (116-27 av. J.-C.), qui recommandait l'utilisation de *leporaria*, des enclos fermés destinés à faciliter la chasse au lapin et à d'autres gibiers. À cette époque, les Romains avaient adopté la pratique ibérique de consommer des "laurices", c'est-à-dire des lapereaux encore nouveau-nés ou des fœtus. Des vestiges témoignant d'une exploitation intensive du lapin, principalement de jeunes individus de moins de 6 mois, ont été retrouvés sur un site gallo-romain datant du premier siècle, près de Montpellier.

Au Ve siècle, Grégoire de Tours évoque la consommation de laurices par les moines pendant le Carême, un aliment permis car considéré comme "d'origine aquatique" (**Zeuner, 1963**). Cette demande de laurices aurait poussé les moines à élever des lapines en captivité, faisant ainsi des couvents les premiers à pratiquer l'élevage en claustration. Des échanges de couples de lapins entre couvents au XIIe siècle témoignent de l'extension de cette pratique.

En dehors des monastères, les lapins étaient élevés dans des "garences", héritières des *leporaria*, par la noblesse. Ces enclos, initialement simples, furent progressivement aménagés pour faciliter le creusement de terriers. Les dégâts causés par les lapins échappés des garences ont conduit les rois de France, au XIVE et XVe siècles, à instaurer des réglementations pour contrôler leur prolifération. Bien que la gestion des populations de lapins dans les garences ait anticipé l'élevage, elle est davantage considérée comme une forme de cynégétisation que de domestication (**Callou, 2003**).

Bien que les moines soient souvent considérés comme les précurseurs de la domestication en raison de leur intérêt pour les laurices et la fabrication de nids artificiels, cette pratique est restée limitée et exceptionnelle (**Callou, 2003**). La domestication est un processus souvent transitoire et réversible (**Digard, 1990**). Parallèlement aux garences, les clapiers ont permis un élevage contrôlé, notamment des femelles (**Callou, 2003**).

Au XVIe siècle, Agricola mentionne l'existence de lapins de différentes couleurs, et Aldrovandi s'émerveille de la taille des lapins domestiques de Vérone. **Olivier de Serres (1605)** distingue trois types de lapins : sauvages, de garence et de clapier, en fonction de leur alimentation et de leur exercice. Il consacre une large part de son ouvrage à la construction et à la gestion des garences et des clapiers, prodiguant des conseils sur la reproduction et l'élevage, notamment la

saillie post-partum.

2.1.3. Taxonomie

Le lapin, *Oryctolagus cuniculus*, fait partie de l'ordre des lagomorphes, de la famille des Leporidae et de la sous-famille des Leporinae. Cet ordre se caractérise par la présence d'une deuxième paire d'incisives supérieures et comprend plusieurs espèces, contrairement aux rongeurs. La sous-famille des **Leporinae** regroupe environ soixante espèces réparties dans une douzaine de genres, tels que **Lepus** (les lièvres) et **Sylvilagus** (les lapins américains). Le lapin européen, qu'il soit domestique ou sauvage (lapin de garenne), est la seule espèce du genre **Oryctolagus** et ne peut donc pas s'hybrider avec d'autres lagomorphes. Le nom du genre **Oryctolagus**, proposé par **Lilljeborg en 1874**, est dérivé du grec *oruktês* (fouisseur) et *lagôs* (lièvre). Quant au nom de l'espèce, **cuniculus**, il provient du latin, lui-même issu de l'ibère, et a été transcrit *ko(n) niklos* par l'historien Polybe environ 150 ans avant J.-C. (figure 02).

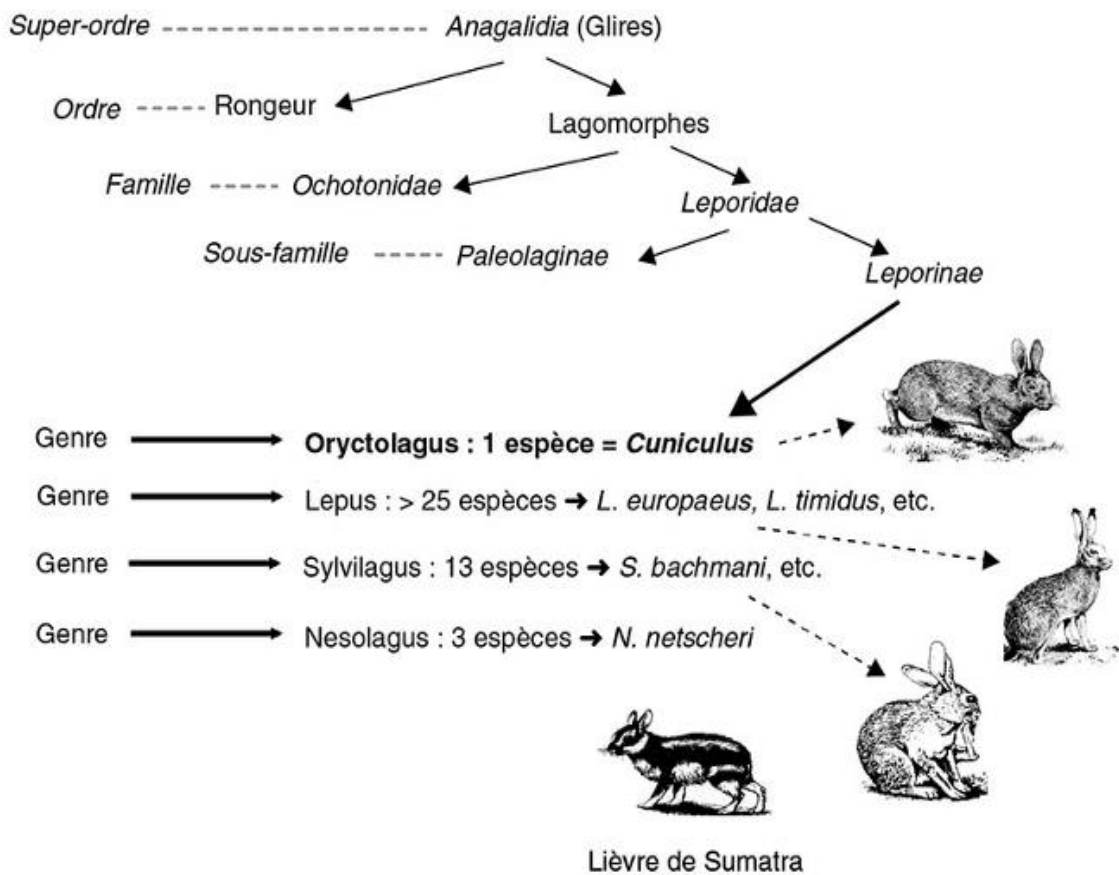


Figure 02 : Classification taxonomique du lapin *Oryctolagus cuniculus* au sein des Lagomorphes (Garreau, H., et al.,(2015))

2.1.4. Particularités des lapins de la souche locale

La population locale de lapins se distingue par une diversité phénotypique, une taille réduite et une faible prolificité. Cependant, elle présente une bonne fertilité et une capacité à se reproduire tout au long de l'année, même pendant les étés chauds du nord de l'Algérie. Le poids adulte de ces lapins est trop bas pour permettre une production rentable d'animaux de 2,3-2,4 kg, car le poids d'abattage est trop proche du poids adulte (**Zerrouki, 2006**).

2.2. Rappels sur l'anatomie génitale masculine

L'appareil reproducteur du lapin mâle, situé à l'arrière du corps, se distingue par des bourses testiculaires moins proéminentes que chez d'autres mammifères (**Boussit, 1989**). Ses fonctions principales sont doubles : la production et le transport des spermatozoïdes, assurant la fabrication des cellules reproductives mâles et leur acheminement vers les voies génitales de la femelle lors de l'accouplement, et la sécrétion d'hormones sexuelles, responsables de la régulation de la reproduction et des comportements associés (**Alvarino, 1993**). En résumé, l'appareil génital du lapin mâle joue un rôle essentiel dans la reproduction, en assurant à la fois la production des gamètes et la régulation hormonale.

2.2.1. Définition de l'appareil reproducteur mâle

L'appareil reproducteur masculin, tel que décrit par **Jardn et de fourmestraux (1984)**, englobe l'ensemble des organes et structures impliqués dans la production, la maturation et l'éjection du sperme. Ce fluide complexe, essentiel à la reproduction, est constitué de divers éléments provenant des testicules (lieu de production des spermatozoïdes), de l'épididyme (où ils acquièrent leur maturité), des canaux déférents (qui assurent leur transport), des vésicules séminales (qui contribuent à la composition du sperme), des canaux éjaculateurs (qui permettent son éjection), de la prostate (qui ajoute des sécrétions) et du pénis (organe de copulation).

2.2.2. Anatomie de l'appareil reproducteur mâle chez le lapin

L'anatomie de l'appareil reproducteur mâle se compose de deux gonades, les testicules, ainsi que d'un ensemble de voies excrétrices et génitales. Les voies génitales masculines incluent l'épididyme, le canal déférent et l'uro-spermiducte. Les glandes annexes, quant à elles, comprennent les glandes vésiculaires, la prostate et les glandes bulbo-urétrales. Chez le lapin, l'appareil reproducteur mâle est alternativement exorchide, ce qui signifie que la descente des

testicules est temporaire, et ces derniers peuvent aisément réintégrer la cavité abdominale (Lebas et al., 1996).

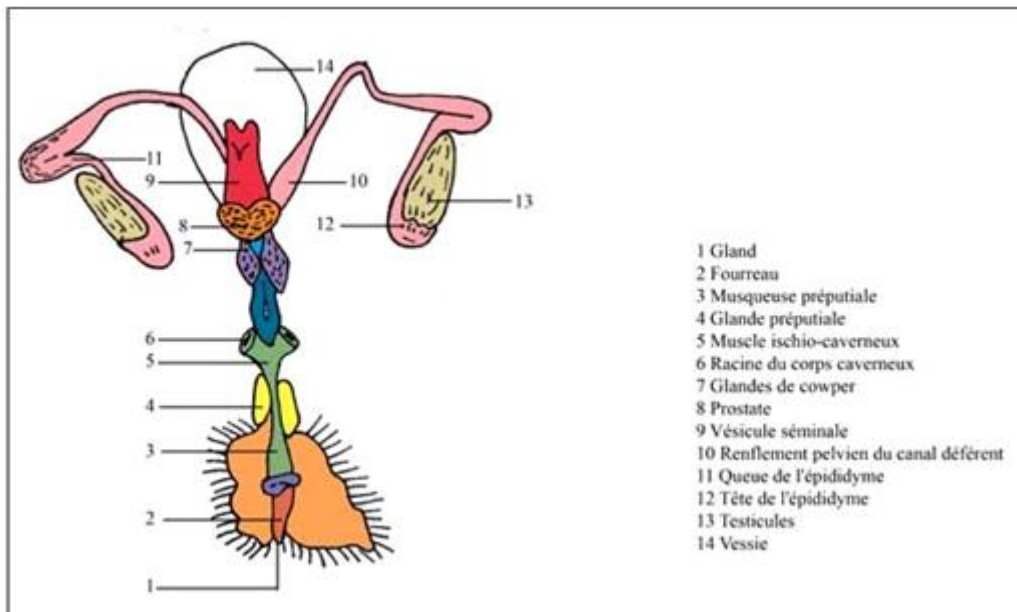


Figure 03 : Le système reproducteur du lapin mâle : une analyse anatomique (Lebas et al., 1996)

2.2.2.1. Les testicules

Les testicules du lapin sont de forme ovoïde et situés dans des sacs scrotaux mesurant environ 3 à 3,5 cm de long et 1 à 1,5 cm de large, avec un poids allant de 1,5 à 2 g (Barone, 1990). Ils demeurent en communication avec la cavité abdominale, où ils se trouvent à la naissance. En conséquence, le lapin peut rétracter ses testicules sous l'effet de la peur ou lors de combats avec d'autres mâles. Ces testicules restent dans la cavité abdominale jusqu'à environ trois mois, avant de descendre dans le scrotum par une ouverture de la paroi abdominale appelée anneau inguinal. Contrairement à de nombreux mammifères, les anneaux inguinaux du lapin restent toujours ouverts, ce qui permet aux testicules de réintégrer facilement l'abdomen. Les testicules sont situés de part et d'autre du pénis, plutôt qu'à l'arrière. En période d'activité sexuelle, le scrotum, bien que peu visible en dehors de ces moments, devient double et forme un sac volumineux et allongé, dirigé vers l'arrière sous le bassin, à proximité du prépuce, tout en restant indépendant de celui-ci. Les testicules remplissent une double fonction : une fonction exocrine par la production de spermatozoïdes, et une fonction endocrine par la sécrétion d'hormones, principalement la testostérone (Müller et al., 1997) (Figure 04).



Figure 04 : Structure anatomique des testicules chez le lapin (Maddi, 2016).

2.2.2.2. Voies génitales

Les voies génitales du lapin comprennent l'épididyme, le canal déférent et l'uro-spermiducte.

A. L'épididyme

L'épididyme du lapin présente une tête volumineuse qui enveloppe largement l'extrémité du testicule. Son corps est relativement épais, et sa queue est bien marquée, formant un appendice globulaire et mobile (Hegelen et al., 2012). À la base de cet appendice, se trouvent les ligaments propres du testicule et celui de la base de la queue de l'épididyme. Ces ligaments, longs et assez épais, contiennent des fibres musculaires lisses, similaires au gubernaculum testis, mais partiellement rétracté. L'épididyme est divisé en cinq segments, chacun ayant des fonctions spécifiques basées sur leurs sécrétions et activités enzymatiques (Abe et al., 1983 ; Abou-Haila et al., 1984 ; Johnston et al., 2005).

B. Le canal déférent

Le conduit déférent mesure entre 12 et 15 centimètres de longueur et a une consistance relativement épaisse. Il apparaît fluctuant au niveau du testicule et fait partie du cordon, auquel il est fixé par son propre méso. Après avoir pénétré dans l'abdomen, il se dirige d'abord vers le haut, puis forme un angle aigu pour contourner l'uretère et s'orienter vers le bas, juste au-dessus du col de la vessie. Il comporte une ampoule distincte d'environ deux centimètres de long, qui passe sous la vésicule séminale et se connecte à sa partie caudale par un orifice unique situé sur le colliculus séminal.

2.2.2.3. Les glandes annexes

L'appareil reproducteur mâle du lapin comprend plusieurs glandes annexes essentielles à la production et à la maturation du sperme. La prostate, localisée dans l'espace sous-péritonéal, entre la symphyse pubienne et le rectum, elle entoure l'urètre prostatique et est en contact direct avec le système urinaire. (Older et Watson, 1996 ; Walz, 2010). Les conduits déférents, issus des épидидymes, rejoignent les canaux des vésicules séminales en arrière de la vessie pour former les canaux éjaculateurs. Des glandes para prostatiques recouvrent partiellement les ampoules différentielles et, parfois, les vésicules séminales. Les glandes bulbo-urétrales, ou glandes de Cowper, bilobées et situées postérieurement à la prostate, contribuent également à la composition du sperme. Le pénis du lapin, dépourvu de gland, est enfermé dans un fourreau tégumentaire et mesure de 3 à 5 cm (Garreau *et al.*, 2015). Enfin, les vésicules séminales, ou glandes vésiculaires, bilobées et situées entre le rectum et la vessie, fusionnent avec les ampoules différentielles, elles forment le canal éjaculateur, qui s'ouvre dorsalement dans l'urètre. (Garreau *et al.*, 2015).

2.2.2.4. Pénis (verge)

L'organe sexuel du lapin mâle, le pénis, est de petite taille et normalement replié vers l'arrière, mais se déploie vers l'avant lors de l'érection (Lebas *et al.*, 1996). La disposition des différents organes reproducteurs est illustrée dans la figure 3 (Selimen et Amin, 2006). Concernant la fécondation, les spermatozoïdes conservent leur capacité à féconder pendant une période de 30 à 32 heures dans l'utérus de la lapine. Cependant, si l'ovulation survient trop tardivement, la conception peut être compromise en raison de la perte de viabilité des spermatozoïdes (Gianinetti, 1984).

2.3. Physiologie de l'appareil reproducteur mâle

2.3.1. Développement pondéral

Le développement pondéral des testicules est un processus prolongé chez le lapin, s'étendant bien au-delà de la croissance pondérale corporelle, jusqu'à l'âge de cinq mois. Le rapport entre le poids testiculaire et le poids corporel augmente progressivement, atteignant 2,86 après cinq semaines, avec une accélération de la croissance testiculaire entre deux et quatre mois (Alvarino, 2000 ; Lebas, 2009).

2.3.2. Maturation sexuelle

La maturation sexuelle du lapin se déroule en quatre phases distinctes :

2.3.2.1. Phase infantile

Cette phase, s'étendant de la naissance à 40 jours, est caractérisée par une croissance lente des testicules et des vésicules séminales, ainsi que par de faibles concentrations plasmatiques de FSH et de testostérone (**Lakabi, 2017**).

2.3.2.2. Phase pré pubertaire

Débutant à 40 jours, cette phase est marquée par l'apparition de la lumière dans les tubes séminifères, une augmentation significative des taux de testostérone et de FSH, et une accélération de la croissance testiculaire. Les cellules de Leydig, responsables de la spermatogenèse, commencent à fonctionner vers 45 jours (Boussit, 1989). Une croissance des vésicules séminales est observée à 70 jours, et à 110 jours, les niveaux d'androgènes circulants atteignent leur maximum, avec l'apparition des premiers spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères (**Skinner, 1967**).

2.3.2.3. Phase pubertaire

Les premières manifestations de comportement sexuel peuvent survenir vers 60-70 jours, avec les premières tentatives de chevauchement. La puberté, définie par la capacité des organes reproducteurs mâles capables à produire des spermatozoïdes féconds est acquise vers 4-5 mois, peu après la descente des testicules dans le scrotum (**Fortun-Lamothe et al., 2015**). La puberté précède l'apparition des spermatozoïdes dans l'éjaculat (**Macari et al., 1978**).

2.3.2.4. Maturité sexuelle

La maturité sexuelle est définie comme le stade où la spermatogenèse n'augmente plus (**Selmane et al., 2017**). Chez le lapin, l'âge d'apparition de la maturité sexuelle est davantage lié à la taille qu'à l'âge (**Teresa et al., 2008**).

2.3.2.4.1. Spermatogenèse

La spermatogenèse, qui débute à la puberté, est le processus de différenciation cellulaire aboutissant à la production de spermatozoïdes à partir des spermatogonies souches (**Charles et al., 2001**). Elle se déroule dans les tubes séminifères des testicules (**Fortun-Lamothe et al., 2015**). La spermatogenèse commence entre 40 et 50 jours, et les tubes testiculaires deviennent actifs dans l'éjaculat vers 110 jours (**Lebas et al., 1996**). Elle comprend deux phases : la phase d'élaboration dans les tubes séminifères (cycle spermatogénétique) et la phase de maturation épидидymaire. La durée de la spermatogenèse est de 42 à 48 jours (**Fortun-Lamothe et al., 2015**).

2.4. Contrôle hormonal du développement postnatal

2.4.1. Hormones sécrétées par l'hypophyse

2.4.1.1. Gonadostimulines

L'activité testiculaire est régulée par un système d'interactions avec le complexe hypothalamo-hypophysaire (**Educagri, 2005**). La spermatogenèse et la maturation des La production de spermatozoïdes est régulée par les hormones gonadotropes et les androgènes. L'antéhypophyse sécrète la FSH (hormone folliculostimulante), qui agit sur les tubes séminifères et les cellules de Sertoli, favorisant ainsi indirectement la spermatogenèse, c'est-à-dire la fonction exocrine des testicules. Elle produit également l'ICSH (hormone stimulant les cellules interstitielles), équivalente à la LH (hormone lutéinisante), qui régule la fonction endocrine des testicules en agissant sur les cellules de Leydig, stimulant ainsi la production d'androgènes, principalement de la testostérone (**Fortun-Lamothe et al., 2015**).

2.4.2. Hormones sécrétées par les gonades

2.4.2.1. Androgènes

Les androgènes, hormones sexuelles mâles dérivées du cholestérol, exercent un effet masculinisant. Ils comprennent la testostérone et l'androstènedione (**Lebas, 2003**). De la naissance à 40 jours, de faibles concentrations de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT) sont présentes dans les testicules et le plasma. À partir de 40 jours, ces concentrations augmentent jusqu'à 60 et 90 jours, puis diminuent pour atteindre les valeurs adultes (Berger et al, 1982). La testostérone, principal androgène, contrôle les caractères sexuels primaires (fonctionnement de l'appareil reproducteur) et secondaires (morphologie) (**Educagri, 2005**).

2.4.2.2. AMH

L'hormone antimüllérienne (AMH), une glycoprotéine, est libérée par les cellules de Sertoli primitives du testicule (**Françoise et al., 1950**). Chez le fœtus de lapin mâle, la testostérone stabilise les canaux de Wolff et masculinise le sinus urogénital et les organes génitaux externes, tandis que l'AMH est responsable de la régression des canaux de Müller (**Charles et al., 2001**). L'AMH est présente dès les premiers stades de la différenciation testiculaire fœtale, atteint un pic pendant la régression des canaux de Müller, et reste élevée jusqu'à la puberté (**Françoise et al., 1950**).

**Chapitre 3 : Mécanismes et organes
impliqués dans la détoxification des
pesticides chez le lapin (particularité)**

Chapitre 3 : Mécanismes et organes impliqués dans la détoxification des pesticides chez le lapin (particularité)

La détoxification est un mécanisme biologique essentiel permettant à l'organisme de neutraliser et d'éliminer les substances toxiques. Le foie et les reins sont des organes principaux dans ce processus, en métabolisant et en éliminant les toxines. Le lapin, en tant que modèle expérimental, présente des particularités biologiques influençant ces mécanismes. Ce chapitre examine les processus de détoxification hépatique et rénale chez le lapin, en mettant en lumière les particularités physiologiques de cet animal et l'impact de l'exposition aux pesticides.

3.1. Le foie

Le foie joue un rôle central dans la détoxification, en métabolisant les substances toxiques et en facilitant leur élimination. Ce processus se déroule en deux phases : la phase I (modification) et la phase II (conjugaison).

3.1.1. Mécanismes de la Détoxification

3.1.2. Phase I : Modifications des Composés Toxiques

La phase I de la détoxification implique des enzymes telles que les cytochromes P450 (CYP), qui modifient les toxines, les rendant plus solubles pour leur élimination. Ces enzymes sont responsables de l'oxydation, de la réduction et de l'hydrolyse des toxines, les rendant moins toxiques et plus facilement excrétables. **Iyanagi (2007)** a expliqué que ces enzymes sont cruciales pour transformer les toxines lipophiles en formes hydrophiles, facilitant leur élimination par le foie. **Shimada et al. (2023)** ont montré que ces enzymes jouent un rôle clé dans la détoxification des toxines, notamment les pesticides, chez le lapin.

3.1.3. Phase II : Conjugaison et Excrétion

La phase II implique l'ajout de groupes hydrophiles aux métabolites produits par la phase I, ce qui facilite leur excrétion. Les enzymes de la phase II, telles que les glutathion-S-transférases (GST), les sulfotransférases (SULT), et les UDP-glucuronosyltransférases (UGT), rendent les produits de la dégradation des toxines plus solubles dans l'eau et donc facilement éliminables par la bile ou le sang (**Grant, 1991**). Selon **Blondet et al. (2018)**, cette phase est cruciale pour éliminer les toxines sans risque d'accumulation.

1.3. Transporteurs Hépatiques et Excrétion

Les transporteurs hépatiques, notamment ceux de la famille ABC (ATP-binding cassette), facilitent l'excrétion des métabolites dans la bile ou la circulation sanguine. Ces transporteurs jouent un rôle crucial dans l'élimination des métabolites des pesticides et d'autres substances chimiques. **Patel et al. (2016)** ont montré que les transporteurs hépatiques sont responsables de l'élimination des toxines métabolisées par le foie, y compris celles présentes dans les pesticides. **Shimada et al. (2023)** ont observé que l'expression de ces transporteurs chez le lapin est fondamentale pour l'élimination efficace des toxines.

3.2. Les reins

Les reins, en tant qu'organes d'élimination, filtrent les métabolites toxiques issus du foie, ce qui en fait un autre lieu crucial de détoxification.

3.2.1. Mécanismes de la Détoxification

3.2.1.1. Filtration Glomérulaire et Métabolisme

Les reins filtrent les toxines du sang par la filtration glomérulaire. Les produits filtrés sont ensuite modifiés dans les tubules rénaux pour être excrétés. **Miners et al. (2017)** ont expliqué que les reins sont responsables de l'élimination des métabolites hydrosolubles produits par le foie. Toutefois, cette fonction peut être altérée par des substances toxiques, comme celles issues des pesticides, ce qui pourrait entraîner une accumulation de métabolites dans l'organisme.

3.2.1.2. Transporteurs Rénaux et Excrétion

Les transporteurs rénaux, tels que les OAT (organic anion transporters) et les OCT (organic cation transporters), jouent un rôle crucial dans l'élimination des métabolites toxiques dans l'urine. **Lash (2005)** a décrit l'importance de ces transporteurs dans le transport actif des toxines et des médicaments à travers les cellules rénales. **Weyrich et al. (2022)** ont observé que l'expression de ces transporteurs chez les lapins est influencée par l'exposition aux pesticides, modifiant leur capacité à éliminer efficacement les métabolites.

3.2.1.3. Stress oxydatif et Lésions rénales

L'exposition prolongée à des toxines peut induire un stress oxydatif dans les reins, entraînant des lésions rénales. **Tsitsimpikou et al. (2013)** ont révélé que l'exposition au Diazinon, un pesticide, cause des lésions histopathologiques dans les reins des lapins, altérant leur capacité à filtrer et excréter les toxines. Ces études soulignent l'importance d'une détoxification rénale

intacte pour prévenir les effets toxiques des pesticides.

3.3 Particularités de la détoxification hépatique et rénale chez le lapin

Les mécanismes de détoxification chez le lapin présentent des caractéristiques uniques en raison de sa physiologie. Ces particularités influencent la manière dont le lapin réagit aux toxines, y compris les pesticides.

3.3.1. Réponse hépatique et rénale aux pesticides

Les études sur les effets des pesticides chez le lapin montrent que l'exposition à des substances telles que l'imidaclopride et le Diazinon provoque des modifications dans les fonctions hépatiques et rénales. **Shaikat et al. (2022)** ont observé que l'exposition aux pesticides perturbe l'activité des enzymes de détoxification et conduit à l'accumulation de métabolites toxiques dans le foie et les reins. D'autres études, comme celles de **Tsitsimpikou et al. (2013)**, ont montré que le Diazinon induit des lésions oxydatives et des changements histopathologiques dans ces organes.

3.3.2. Toxicocinétique des pesticides chez le lapin

La toxicocinétique des pesticides chez le lapin diffère de celle observée dans d'autres espèces, ce qui influence l'absorption, la distribution, et l'élimination des toxines. **Başçi et Eraslan (2015)** ont démontré que la fluméthrine et la cyphénothrine, deux pesticides, sont métabolisées et éliminées de manière unique chez le lapin. **Özen et Eraslan (2022)** ont également montré que l'absorption et l'élimination des pesticides chez les lapins dépendent de facteurs tels que la dose et la durée d'exposition.

La détoxification hépatique et rénale chez le lapin présente des particularités significatives qui influencent la manière dont cet animal réagit aux pesticides. Les processus enzymatiques de phase I et II, l'activité des transporteurs hépatiques et rénaux, ainsi que les effets des pesticides sur ces mécanismes, sont des éléments essentiels pour comprendre la toxicité des substances chimiques dans cet animal. Une étude approfondie de ces processus est cruciale pour évaluer les risques toxicologiques et pour proposer des stratégies de prévention et de traitement adaptées.

3.4. La rate : études et impacts

La Toxicité des pesticides sur la rate

Une étude menée par **Ge et al. (2021)** a examiné les effets de l'atrazine, un herbicide

couramment utilisé, sur la fonction immunitaire des rats. Les résultats ont révélé que l'exposition prolongée à l'atrazine induit une suppression des fonctions des cellules immunitaires de la rate, en induisant une apoptose (mort cellulaire) dans les cellules spléniques. Ce processus altère la capacité de la rate à produire des cellules immunitaires, ce qui affaiblit la réponse immunitaire de l'animal et le rend plus susceptible aux infections. Ces résultats soulignent la toxicité potentielle de l'atrazine pour les fonctions immunitaires de la rate.

L'étude menée par **Khayal et al. (2022)** a porté sur les impacts de l'imidaclopride, un insecticide largement répandu, sur la rate des rats adultes. . Leur recherche a montré que l'exposition à cet insecticide induisait des effets toxiques significatifs dans la rate et le thymus, notamment par l'altération de la fonction immunitaire. L'administration d'extrait de marjolaine a permis de réduire ces effets toxiques, suggérant que certains antioxydants peuvent jouer un rôle protecteur en atténuant les dommages causés par le pesticide sur la rate.

Une autre étude, menée par **Fathy et Abdelkader (2021)**, a examiné les effets du pesticide sulfoxaflor sur la rate des rats. L'exposition à ce pesticide a conduit à une augmentation de l'inflammation et du stress oxydatif au sein de la rate, ce qui a altéré ses fonctions immunitaires. Le stress oxydatif est un facteur clé dans les dommages cellulaires, et cette recherche a souligné le rôle crucial de l'inflammation dans les effets toxiques du sulfoxaflor sur la rate. De plus, l'administration de resvératrol a montré des effets protecteurs, réduisant ces effets délétères.

L'étude de **Liu et al. (2014)** a porté sur les effets de l'ivermectine, un antiparasitaire, sur la rate des pigeons. Bien que cette étude ne se soit pas concentrée sur les rats, elle a mis en évidence que l'exposition à l'ivermectine induisait des changements dans la fonction immunitaire et un stress oxydatif accru dans la rate. Ces résultats suggèrent que l'exposition à l'ivermectine pourrait avoir des effets similaires chez les mammifères, affectant leur système immunitaire et compromettant leur défense contre les infections.

L'étude de **Dhouib et al. (2014)** a examiné les effets du carbosulfan, un autre insecticide, sur la rate des rats. Les chercheurs ont trouvé que l'exposition au carbosulfan induisait une suppression immunitaire et un stress oxydatif dans la rate. Cependant, ils ont également observé que l'administration de N-acétylcystéine, un antioxydant, réduisait ces effets toxiques. Cela met en évidence le rôle potentiel des antioxydants pour atténuer les effets délétères des pesticides sur la rate et le système immunitaire.

L'étude de **Nishimoto et al. (2009)** a montré que l'exposition aux pesticides perturbe la réponse immunitaire chez les mammifères, affectant la rate et d'autres organes immunitaires. Cela altère la production de cellules immunitaires et leur capacité à lutter contre les pathogènes.

Partie Expérimentale

Matériel & Méthodes

1. Matériel et méthodes :

1.1. Matériels :

1.1.1. Matériel biologique :

Les animaux utilisés dans cette étude sont 24 lapins mâles (*Oryctolagus cuniculus*) âgés de 5 à 6 mois, avec un poids corporel moyen allant de 1,8 à 2 kg. Ces lapins, à la fois des animaux de rente et des modèles couramment utilisés dans divers domaines de recherche, ont servi dans cette étude.



Figure 5 : Les lapins expérimentaux (*Oryctolagus cuniculus*) (photo personnelle, 2024).

1.1.1.1. Condition et Conditions d'élevage

Notre étude expérimentale a été menée sur des lapins mâles de la souche *Oryctolagus cuniculus*, originaires de la région de Sétif. Cette espèce présente un double intérêt : d'une part, elle est couramment utilisée comme modèle animal en raison de ses caractéristiques biologiques bien établies et de son cycle de reproduction rapide, et d'autre part, elle fait partie des espèces de rente. Ces mammifères sont fréquemment employés dans les recherches, notamment pour les études toxicologiques des pesticides. La puberté chez cette espèce survient entre le quatrième et le sixième mois suivant la naissance, et tous les animaux utilisés dans cette étude étaient pubères. À leur arrivée au laboratoire, les animaux ont été logés dans des cages métalliques, avec trois individus par cage. Chaque cage était équipée de boîtes pour la nourriture

et d'un système de flacons pour l'abreuvement, disposés dans un coin. Tout au long, les de la période expérimentale, les animaux ont été nourris et abreuvés à volonté. Lapins recevaient une alimentation complète sous forme de granulés (aliments secs en cubes), principalement constituée de maïs, d'orge et d'une petite quantité de paille. Les lapins ont été répartis aléatoirement en quatre groupes, chaque groupe étant composé de six animaux identifié au début de l'expérience. Les expérimentations se sont déroulées entre les mois de février et mars, une période durant laquelle la température variait entre 20 et 25 °C en moyenne, et l'humidité oscillait entre 60 et 80 %. Le traitement par le Topik80 EC a débuté après une période d'adaptation de 15 jours.

1.1.2. Matériel Non Biologique

1.1.2.1. Produit chimique

Topik80 EC a la base de Clodinafop-propargyl *qui est* une substance active de produit *phytosanitaire* (ou produit phytopharmaceutique, ou pesticide) qui présente un effet herbicide recommandés pour le contrôle des mauvaises herbes. clodinafop-propargyl (acide aryloxyphénoxy alcanoïque). Sa nomenclature (**IUPAC**) est (R)-2-[4-(5-chloro-3-fluoro-2-pyridyloxy) phénoxy] acide propanoïque de formule chimique $C_{14}H_{11}ClFN_04$

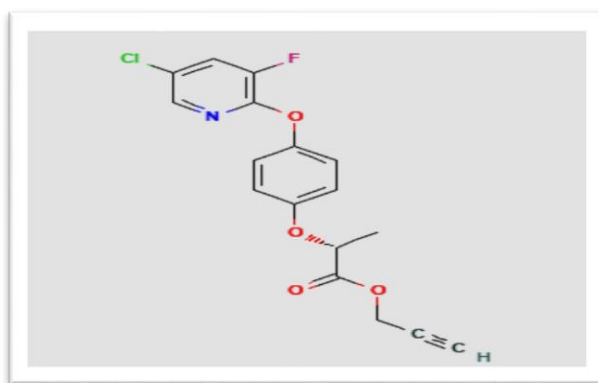


Figure 6: Structure chimique du clodinafop propargyl (Liu, et al, (2007)).

1.1.2.2. Matériel de Laboratoire

- Balance pour la pesée quotidienne des lapins
- Sonde de gavage
- Matériel utilisé pour la manipulation du dosage sanguine et hormonale (laboratoire d'analyse Dr BENAÏSSA)
- Gants à usage unique
- Micropipette a embout jetable permettent la distribution de plasma
- Appareil VIDAS, Spectrophotomètre.
- Les cartouches composées de 10 puits contenant les réactifs de réaction immunologique (pour le dosage de Testostérone) ainsi que les connes correspondants (phase solide et système de pipetage) sont à usage unique.
- Tube héparine et des eppendorff ; catheter et seringues.
- Alcool ; coton.
- Centrifugeuse

✓ **Matériel pour le spermogramme et coloration vitale**

- ✓ Cellule de malassez.
- ✓ Pipette graduée de 0,5 ml.
- ✓ Tubes #. Hémolyse de 5 ml.
- ✓ Agitateur en canne de verre de 3 mm
- ✓ Eosine (Sarb Réactif), Nigrosine (Sarb Reactif) (ou solution aqueuse d'eosine a. Solution physiologique formolée a 10 %.
- ✓ Le sperme, au laboratoire, est maintenu à 37 °C pendant 15 a minutes, pour sa liquéfaction spontané. 3
- ✓ Microscope binoculaire (G x 10 et x 40).
- ✓ Réceptacle stérile.
- ✓ Lames porte-objet.
- ✓ Graveur pour lames.
- ✓ Lamelles d'étalement.
- ✓ Verres de montre de 60 mm
- ✓ Pipettes Pasteur.
- ✓ Poires de caoutchouc
- ✓ Lamelles de recouvrement.

1.2. Protocole expérimental

Notre étude a été menée au Laboratoire des Sciences et Techniques de la Vie, situé au sein de l'Institut des Sciences Agronomiques et Vétérinaires de l'Université Mohammed Cherif Messaadia de Souk Ahras. À l'issue de la période d'adaptation (15 jours), les lapins ont été répartis aléatoirement en quatre groupes de six animaux chacun. Ils ont été traités avec le Topik80 EC pendant 30 jours selon le schéma suivant :

Groupes expérimental et témoin

- **Groupe I** : Six lapins ont été exposés quotidiennement à une dose de 1 mg/kg.
- **Groupe II** : Six lapins ont reçu une administration quotidienne de 4 mg/kg.
- **Groupe III** : Six lapins ont été soumis à une dose de 20 mg/kg/jour par gavage pendant quatre semaines.
- **Groupe témoin** : Six lapins ont reçu uniquement de l'eau physiologique et ont servi de groupe contrôle non traité pendant quatre semaines.

Le suivi quotidien de la période expérimentale inclut les opérations suivantes :

- Une pesée hebdomadaire du poids corporel des lapins de chaque groupe, exprimée en kg/semaine.
- **Sacrifice des animaux** : À la fin de la période de traitement, les lapins ont été privés de nourriture pendant une nuit. Le matin, des échantillons de sang ont été prélevés dans des tubes distincts. Par la suite, les lapins ont été sacrifiés par saignement selon la méthode halal.
 - Un tube avec EDTA, destiné au dosage des paramètres hématologiques et à la formule de numération sanguine (FNS).
 - Un tube hépariné avec gel, pour l'analyse d'hormone (Testostérone).

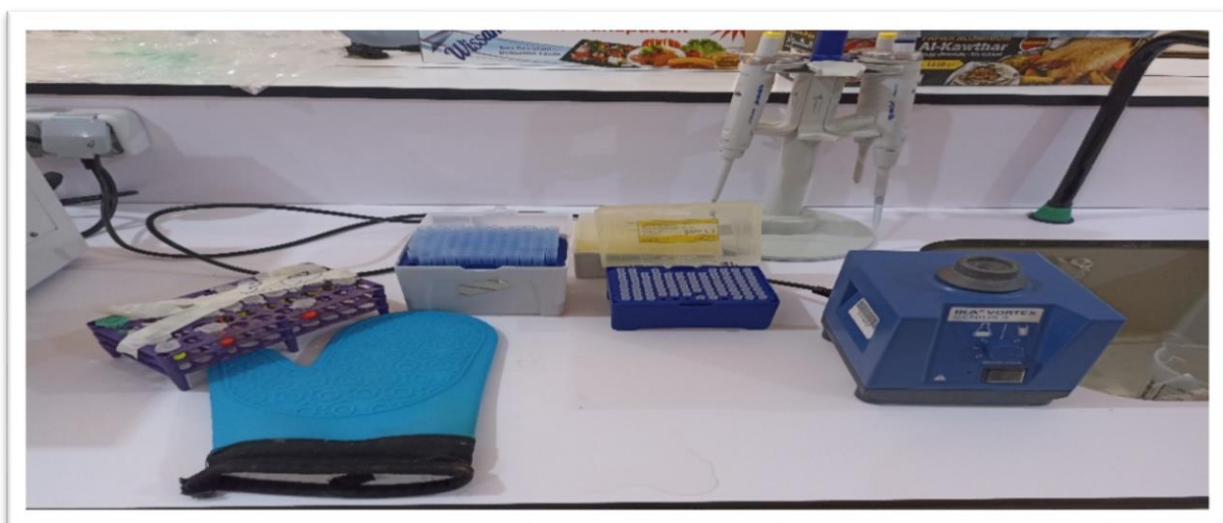


Figure7 : Matériel de laboratoire (photo personnelle, 2024)

Protocol expérimental

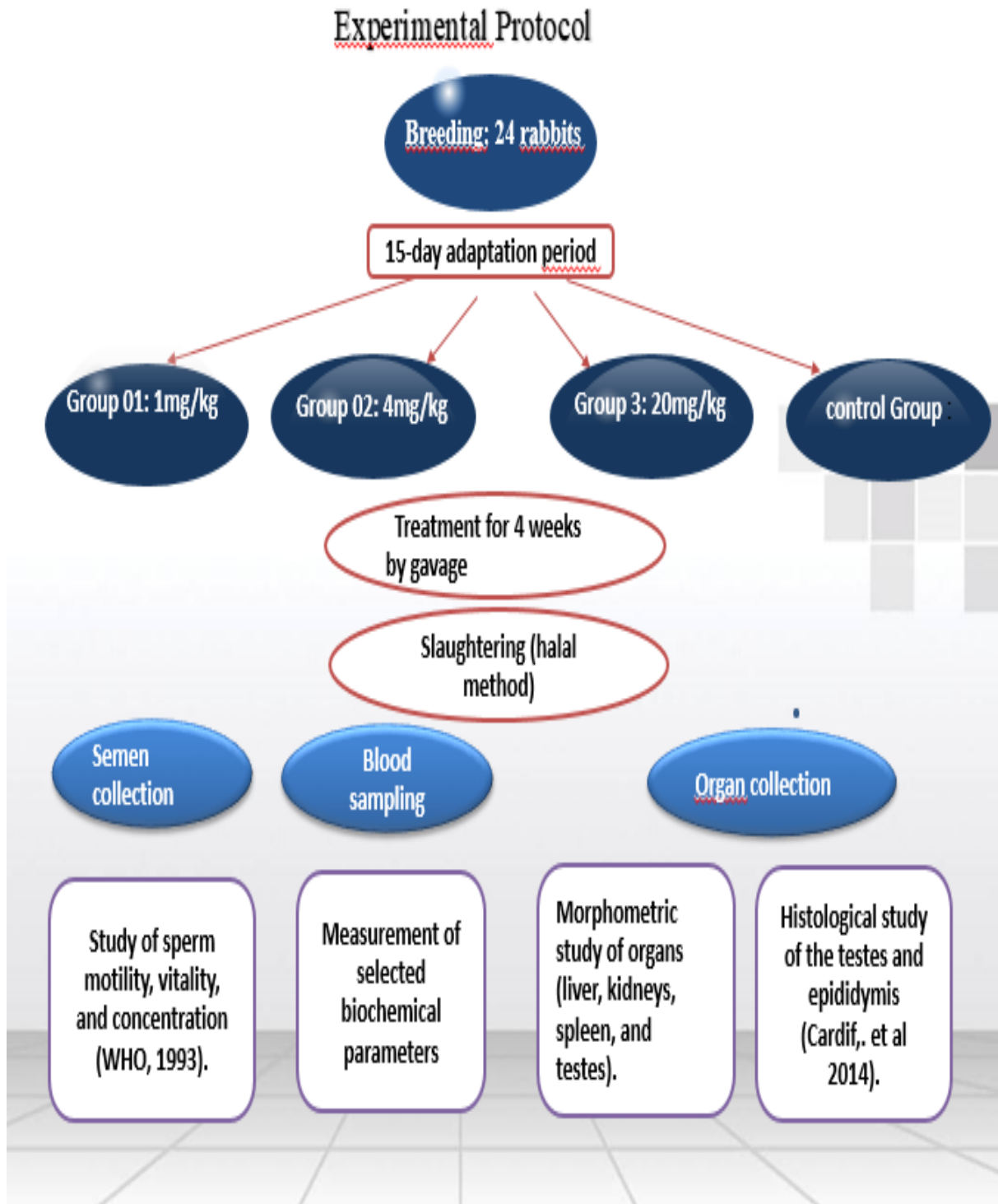


Schéma1 : Récapitulatif du protocole expérimental

Méthodologie

Préparation des doses

Le volume de **TOPIK 80 EC** que vous devez administrer dépend de la dose souhaitée pour chaque lapin. La concentration de l'herbicide est donnée en **g/L**, soit 80 g de clodinafop-propargyl par litre pour le clodinafop et 20 g de cloquintocet-mexyl par litre.



Figure 8: préparation des solutions (photo personnelle, 2024)

1.3. Méthodes de dosage

1.3.1. Dosage du paramètre hématologique et hormonal

(Au Niveau du Laboratoire Privé : **Laboratoire Des Analyses Médicales REOLAB**. Docteur Ben AISSA) Bordj Bou Arreridj.

1.3.1.1. Dosage de la formule de numération sanguine (FNS)

La numération sanguine a été réalisée à l'aide d'un automate d'hématologie. Le tube contenant le sang et du EDTA a été placé dans l'automate, et la mesure de la formule de numération sanguine (FNS) a été lancée. Après 2 minutes, les résultats ont été affichés à l'écran et imprimés. Les paramètres hématologiques mesurés incluent : les globules rouges (RBC), les globules blancs (WBC), l'hémoglobine (HGB), l'hématocrite (HCT), les plaquettes (PLT), les lymphocytes (LYM), les granulocytes (GRAN).



Figure09: Hématologie Automate vétérinaire (photo personnelle, 2024)

1.3.1.2. Dosage Hormonal de la Testostérone

La technique **ELISA** (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) pour le dosage hormonal de la testostérone: L'ELISA est une méthode immuno-enzymatique utilisée pour quantifier la concentration de testostérone dans. Cette technique repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques à la testostérone, qui permettent une détection précise et sensible de l'hormone.

✓ **Principe de la méthode**

Le test ELISA pour la testostérone utilise une plaque de microtitration en polystyrène où les anticorps spécifiques à la testostérone sont fixés à la surface. L'échantillon biologique est ajouté à cette plaque. Si la testostérone est présente, elle se lie spécifiquement à ces anticorps. Ensuite, un anticorps secondaire marqué avec une enzyme (souvent la peroxydase de radis, HRP) est ajouté. Cet anticorps secondaire se lie à la testostérone capturée, et l'enzyme produit un signal, généralement sous forme de couleur, après l'ajout d'un substrat. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de testostérone dans l'échantillon.

✓ **Procédure expérimentale**

1. **Préparation des échantillons** : Les échantillons de sérum ou de plasma sont collectés et, si nécessaire, préparés par dilutions appropriées avant d'être appliqués sur la plaque de micro titration.
2. **Incubation avec l'anticorps primaire** : Les échantillons sont incubés dans des puits contenant des anticorps spécifiques à la testostérone. Cette étape permet la fixation de la testostérone aux anticorps.
3. **Ajout de l'anticorps secondaire** : Après lavage pour éliminer les non-spécifiques, un anticorps secondaire marqué avec l'enzyme est ajouté et incubé pour permettre sa liaison avec la testostérone.
4. **Révélation enzymatique** : Un substrat est ajouté pour déclencher la réaction enzymatique, générant une coloration qui peut être mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde spécifique.
5. **Quantification** : L'intensité de la couleur est mesurée par un lecteur de microplaques, et la concentration de testostérone dans l'échantillon est déterminée à partir de la courbe de calibration obtenue à partir de solutions standard de testostérone.

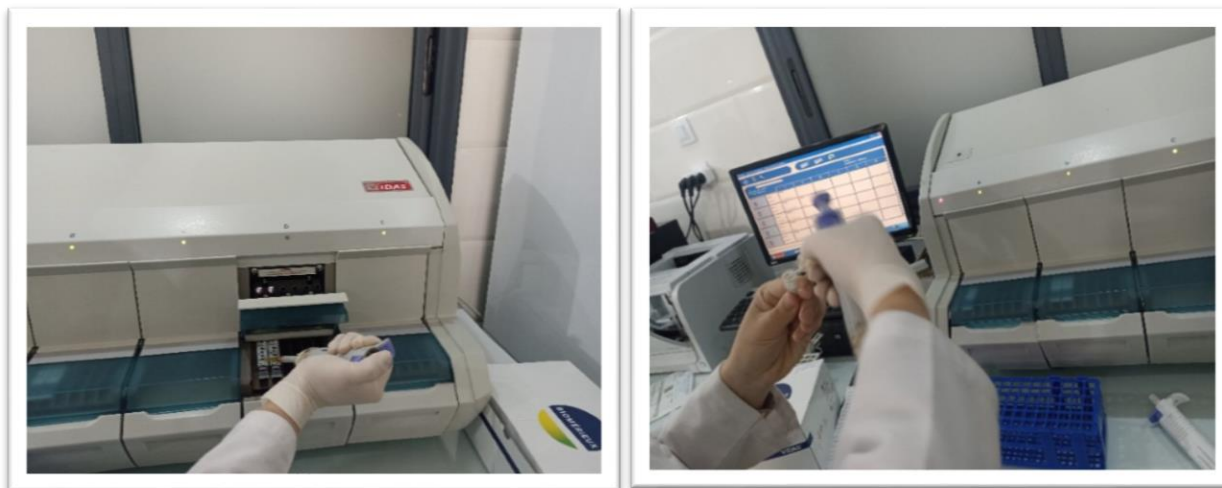


Figure 10 : Lecteur ELISA (photo personnelle, 2024)

1.3.1.3. Prélèvement du sperme

Après la dissection approfondie, la récolte du sperme fraîche est nécessaire.

Différentes méthodes de récolte du sperme post-mortem peuvent être utilisées, telles que la macération, le rinçage (flushing) ou l'incision (flot up), après le décès des animaux (**Khalil Rezk, 2009**). Ces techniques varient en fonction de l'espèce et de la taille des animaux (**Rizal, 2009 ; Martinez Pastor et al., 2006**).

1.3.1.3.1. Etude de la biologie des spermatozoïdes

Une goutte de sperme a été prélevée de l'épididyme après la mort ; dans un tube eppendorff pour l'analyse du sperme

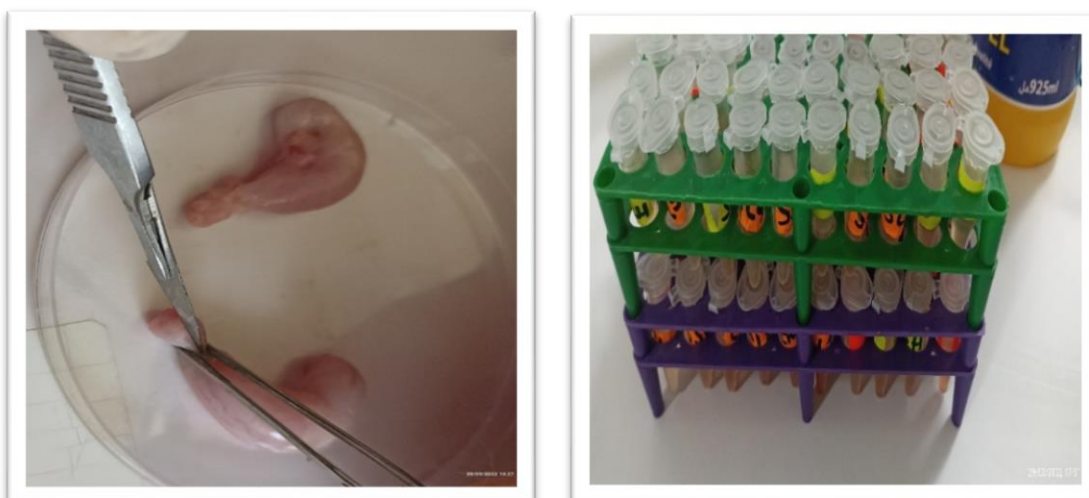


Figure 11: Prélèvement du sperme par méthode du flot up (incision) (photo personnelle, 2024)

L'étude de la biologie des spermatozoïdes selon la méthode de l'OMS (1993). Après dissection, le sperme est prélevé à partir de la tête de l'épididyme pour étudier : la concentration, la vitesse, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes. 1 μL de sperme est ajouté à 49 μL de l'eau physiologique Na Cl 0,9 % préparé au préalable.



Figure12 : Analyse du sperme (photo personnelle, 2024)

1.3.1.3.2. Etude Microscopique

Techniques d'examen du sperme Immédiatement après la récolte, les mesures suivantes sont effectuées:

✓ La mobilité des spermatozoïdes

Une goutte de sperme est déposée sur une lame, puis recouverte d'une lamelle. L'observation en microscope se fait au grossissement 400 \times . Le champ d'observation est divisé en 03, le pourcentage des spermatozoïdes mobiles est calculé pour 100 spermatozoïdes.

✓ La vitesse des spermatozoïdes

Une goutte de sperme dilué est placée sur une lame de Nageotte à l'aide d'une micropipette, puis recouverte d'une lamelle. Le temps que met un spermatozoïde pour se déplacer est ensuite mesuré. L'examen se fait à un grossissement final de 400 \times , dans des conditions de température

ambiante. Chaque lame de Nageotte est dotée de lignes horizontales espacées de 0,5 mm. Le principe consiste à chronométrer le temps nécessaire à un spermatozoïde pour parcourir la distance entre deux lignes.

La vitesse des spermatozoïdes est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$V = d/t$$

V : vitesse des spermatozoïdes ($\mu\text{m/s}$)

d : distance entre deux lignes (0,5 mm)

t : le temps nécessaire pour parcourir la distance (en secondes)

Remarque : La vitesse est calculée pour 10 spermatozoïdes

✓ Examen de la motilité

La motilité d'ensemble (motilité massale) : Évaluée par observation microscopique d'une goutte de semence brute sur lame, Les lames contenant les échantillons de sperme de chaque mâle sont ensuite placées sous le microscope optique, Et notée de 0 à 9 : elle caractérise le mouvement de la masse de spermatozoïdes. Nous nous sommes basés sur la grille de notation de Petijean (1965) pour évaluer la motilité des spermatozoïdes :

0 : Absence de spermatozoïdes

1 : Spermatozoïde immobile

2 : Quelques spermatozoïdes agités, oscillant sur place

3 : Nombreux spermatozoïdes agités sans déplacement significatif

4 : Quelques spermatozoïdes immobiles

5 : Motilité assez bonne, mais non homogène

6 : La quasi-totalité des spermatozoïdes se déplace, avec une motilité bonne et homogène

7 : Apparition de mouvements lents de type vagues

8 : Mouvements énergétiques, avec des aspects de tourbillons, motilité excellente

✓ La motilité individuelle

Notée de 0 à 4 et évaluée par observation microscopique d'une goutte de semence diluée entre lame et lamelle : elle caractérise le mouvement propre des spermatozoïdes ; le pourcentage de spermatozoïdes vivants ou mobiles individuellement, évalué en même temps que la motilité individuelle.

✓ La vitalité des spermatozoïdes

Le test de Williams : Ce test permet d'évaluer la nécospermie en déterminant le pourcentage de spermatozoïdes morts. Il repose sur une coloration vitale, qui utilise le principe selon lequel les cellules mortes, dont les membranes plasmiques sont endommagées, permettent à certains colorants de pénétrer. Voici les étapes de la procédure :

1. Préparation d'une lame vierge gravée avec le nom du lapin. Déposer une goutte de sperme au centre de la lame, puis ajouter une goutte d'éosine
2. Mélanger d'abord le sperme avec l'éosine, puis ajouter une goutte de nigrosine au mélange. (Utiliser des pipettes Pasteur distinctes pour chaque réactif).
3. Étaler ce mélange à l'aide d'une lamelle d'étalement pour réaliser un frottis sur la lame gravée.
4. Laisser sécher la lame à l'air, sans ajouter de lamelle. Lors de l'observation au microscope, deux types de spermatozoïdes seront visibles :
 - ✓ Les spermatozoïdes morts, qui, en raison de l'altération de leur perméabilité Membranaire, permettent à l'éosine de pénétrer et prennent une coloration rose.
 - ✓ Les spermatozoïdes vivants, considérés comme biologiquement intacts, apparaissent incolores.

L'observation des spermatozoïdes au grossissement de 40× permet de déterminer le pourcentage de spermatozoïdes morts. Nous comptons un total de 100 spermatozoïdes : vivants (non colorés) et morts (colorés). Le pourcentage de spermatozoïdes vivants est ensuite calculé.



Figure13: Coloration vitale (Eosine, Nigrosine) des spermatozoïdes (frottis) (photo personnelle, 2024)

-Les préparations ont été séchées avant d'être observées au microscope optique et photographiées à l'aide d'un micro objectif connecté à un ordinateur.

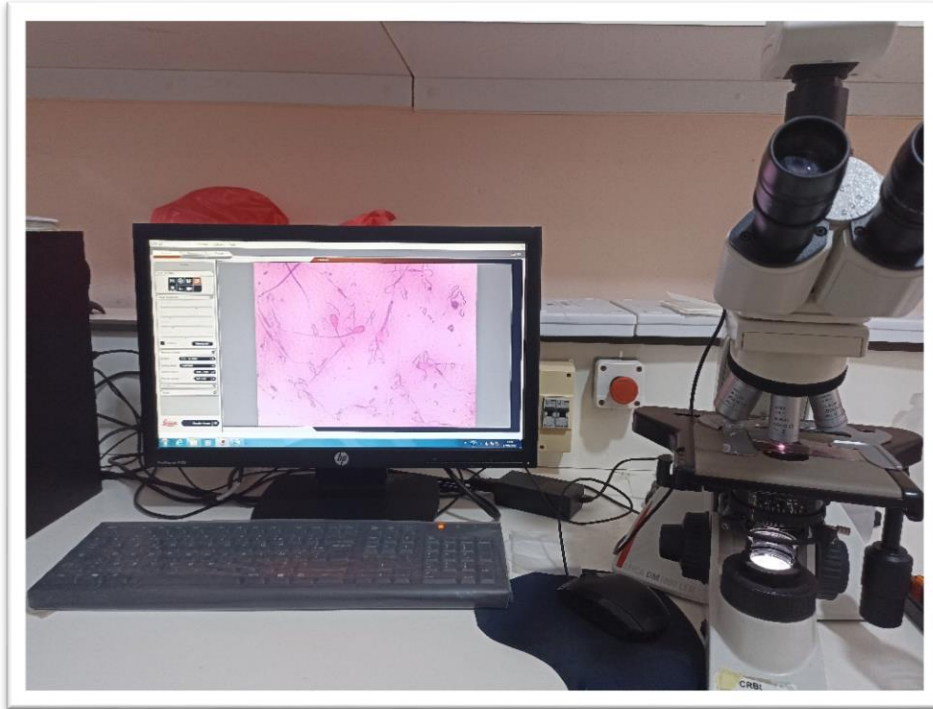


Figure14 : Microphotographie connecté à un ordinateur (photo personnelle, 2024)

La concentration de la semence en spermatozoïdes

La concentration des spermatozoïdes est déterminée à l'aide d'une cellule de Malassez. Nous procédons au comptage des spermatozoïdes dans cinq cellules, avec un grossissement de 400×.

La concentration des spermatozoïdes est calculée selon la formule suivante :

Concentration (spz. $\times 10^6/\text{ml}$) = $(D \times V \times n) / N$ (figure 14).

Où :

- D : coefficient de dilution (50)
- V : volume de la cellule de Malassez
- n : nombre de spermatozoïdes comptés dans 5 cellules
- N : nombre de petites cellules (100)

Le mode opératoire

Le mode opératoire se déroule en plusieurs étapes afin d'assurer une analyse précise de la concentration de spermatozoïdes dans la semence. Tout d'abord, il est essentiel de nettoyer soigneusement la cellule de Malassez pour garantir l'absence de toute contamination qui pourrait fausser les résultats. À l'aide d'une pipette Pasteur, on prélève précisément 1 ml de la suspension diluée contenant le sperme, puis ce volume est déposé rapidement sur la cellule de Malassez. Une fois le sperme déposé, une lame rigide est placée sur la cellule, puis elle est fermement appuyée sur les deux zones de support de la cellule pour garantir un bon maintien de l'échantillon. Cette préparation est ensuite placée sous un microscope afin d'effectuer le comptage des spermatozoïdes visibles dans la semence.

Avant de procéder à l'analyse microscopique, il est nécessaire de réaliser une dilution du sperme. Une dilution au $\frac{1}{20}$ est effectuée en mélangeant 10 μL de sperme avec 190 μL de solution Ringer. Cette dilution permet de faciliter l'observation et le comptage des spermatozoïdes. Une fois la préparation mise en place, la concentration des spermatozoïdes est calculée en tenant compte de cette dilution préalable. L'évaluation de la numération des spermatozoïdes s'effectue à l'aide de la cellule de Malassez, sous un microscope optique, avec un grossissement de 40x



Figure 15 : Quantification des spermatozoïdes par la méthode de comptage dans la cellule de Malassez (photo personnelle, 2024)

✓ Collecte des tissus et évaluation morphométriques

Lors de la dissection, le foie, les reins, la rate, les testicules et l'épididyme ont été retirés, en veillant particulièrement à leur extraction et à leur pesée à l'aide d'une balance électronique de précision. D'autres mesures morphométriques, telles que la longueur, la largeur et l'épaisseur de ces organes, ont été réalisées à l'aide de calipers de précision. Des échantillons des testicules ont ensuite été fixés dans une solution de formol à 10 % en vue de réaliser des coupes histologiques.

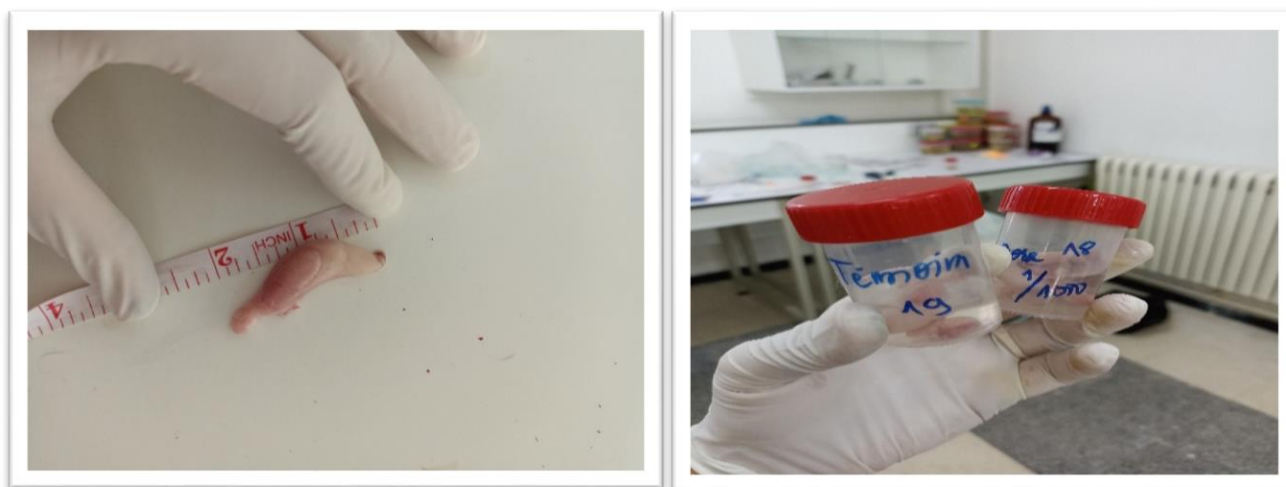


Figure16 : Etude des paramètres morpho métriques du testicule ; conservation pour l'étude Histologique. (photo personnelle, 2024)

✓ Etude histologique

Les tissus testiculaires ont été fixés dans une solution de formaldéhyde tamponné neutre à 10 % pour permettre leur analyse histologique. Après fixation, les échantillons ont été sectionnés et inclus dans de la paraffine, permettant ainsi la production de coupes de 5 μm d'épaisseur. Ces coupes ont été colorées à l'aide de l'hématoxyline et de l'éosine (H&E), ainsi que par la méthode du trichrome de Masson, suivant la procédure décrite par **Cardiff et al., (2014)**. Les échantillons colorés ont ensuite été observés au microscope optique afin d'analyser d'éventuels changements histologiques.

a. Fixation des échantillons

La fixation permet de stabiliser les structures cellulaires tout en préservant leur morphologie. Le temps de fixation est essentiel pour garantir la réussite de la technique

histologique. Cette étape a été réalisée immédiatement après la décapitation des lapins et le prélèvement des organes. Des fragments de foie (de 1 à 2 cm² et d'une épaisseur de 2 mm) ainsi que les testicules ont été immergés dans une solution de formol à 10 %. Après 48 heures de fixation, les échantillons ont été retirés du formol, rincés à l'eau distillée, puis placés dans des cassettes perforées pour permettre la circulation des liquides lors des étapes suivantes.

b. Déshydratation des échantillons

Avant l'inclusion dans la paraffine, une déshydratation complète des échantillons est nécessaire car la paraffine n'est pas miscible avec l'eau. Cette déshydratation a été réalisée à l'aide d'un automate, en immergeant les échantillons dans des bains successifs d'éthanol de concentrations croissantes (70 %, 95 %, puis 100 %). Ensuite, les échantillons ont été trempés dans du xylène, un agent éclaircissant, pour rendre le tissu plus transparent. Après cette étape, le xylène a été évaporé dans une étuve.

c. Inclusion des échantillons

Les échantillons ont ensuite été plongés dans de la paraffine liquide, qui a imprégné les tissus. Ces derniers ont été inclus dans des blocs de paraffine, permettant ainsi leur coupe. L'inclusion a été réalisée à l'aide d'un appareil spécifique qui maintient la paraffine à l'état liquide grâce à un système de chauffage, et le bloc a été rapidement solidifié à l'aide d'une plaque métallique réfrigérée. Les coupes, d'environ 5 µm d'épaisseur, ont été réalisées à l'aide d'un microtome et déposées sur des lames porte-objets, puis fixées avec de l'eau gélatineuse chauffée.

d. Confection des coupes histologiques

Les blocs de paraffine ont été taillés en coupes de 4 à 5 µm à l'aide du microtome. Les rubans de paraffine obtenus ont été étalés sur des lames porte-objets, dépliés et fixés avec de l'eau gélatineuse chauffée à 40 °C. Les lames ont ensuite été séchées dans une étuve à 100 °C pendant une heure.

e. Coloration

Les coupes ont été colorées selon la méthode Hématoxyline-Eosine (H&E), en utilisant plusieurs solutions :

- **Alcool acide** : 100 ml d'éthanol à 70 % + 50 ml d'acide HCl
- **Eau ammoniacale** : 100 ml d'eau distillée + 2 ml d'ammoniaque
- **Solution d'éosine** : 100 ml de solution aqueuse d'éosine à 3 %, 125 ml d'éthanol à 95 %, 375 ml d'eau distillée et 2 gouttes d'acide acétique

Le processus de coloration a suivi ces étapes :

- **Déparaffinage et hydratation** des lames à l'eau du robinet, puis rinçage à l'eau distillée.
- **Immersion dans un bain d'Hématoxyline de Harris** pendant 15 minutes pour colorer les noyaux en bleu violacé.
- **Différenciation des coupes** dans de l'alcool acide (1 à 2 passages), puis rinçage à l'eau du robinet et vérification de la différenciation sous microscope.
- **Passage dans un bain d'eau ammoniacale.**
- **Immersion dans un bain d'éosine** (de 15 secondes à 2 minutes) pour colorer en rose le cytoplasme des cellules.

Chaque bain a été suivi de lavages à l'eau du robinet, puis les préparations ont été séchées avant d'être observées au microscope optique et photographiées à l'aide d'un appareil photo.



Figure17 : Lames histologiques préparées des testicules et de l'épididyme. (Photo personnelle, 2024)

1.4. Analyse Statistique :

L'analyse statistique des différences entre les groupes a été réalisée par une analyse de variance à deux facteurs (ANOVA). Pour les comparaisons entre les groupes sur les variables macroscopiques, morpho métriques et histologiques des testicules, un test Post Hoc de Tukey HSD a été utilisé, à l'aide du logiciel R. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives lorsque la valeur de P était inférieure ou égale à 0,05.

Pour les variables hématologiques et le spermogramme, incluant la mobilité, la vitesse, la concentration et la vitalité, ainsi que l'analyse du dosage de testostérone et la morphométrie des organes (foie, rein et rate), un test post-hoc de Tamhane a été appliqué pour les comparaisons entre les groupes, en utilisant le logiciel SPSS. Les différences ont été jugées statistiquement significatives si la valeur de P était inférieure ou égale à 0,05.

Résultats

2. Résultats

2.1 .Impact du Clodinafop Propargyl sur le poids corporel

La figure 18 représente les résultats obtenus de la variation du poids corporel des lapins témoins et traités par le Clodinafop Propargyl Au cours de la période expérimentale. Le poids corporel dans le groupe témoin (L1 à L6) montre une augmentation régulière au fil des jours (de J1 à J30), ce qui indique que les animaux du groupe témoin connaissent une prise de poids naturelle sans effet de l'herbicide. Par exemple, le poids moyen passe de 1.898 g à J1 à 2.82 g à J30.

Le groupe traité par une faible dose de l'herbicide (**G1**) montre également une tendance à la prise de poids, mais on peut observer que le poids corporel à certains moments (ex. J1 à J30) est légèrement inférieur par rapport au groupe témoin.

Cela suggère que la faible dose de l'herbicide pourrait avoir un effet modéré sur la prise de poids des animaux, mais cet effet reste relativement faible comparé au groupe témoin. Dans le groupe **G2**, on remarque également une tendance à une prise de poids au fil des jours, mais avec des valeurs parfois plus faibles que dans les groupes témoin et G1, ce qui peut indiquer que l'effet de la dose moyenne de l'herbicide est plus marqué. Par exemple, à **J30**, le poids moyen des animaux du groupe G2 est souvent inférieur à celui du groupe témoin, suggérant un possible effet de l'herbicide à cette dose.

Le groupe **G3**, traité avec la dose la plus élevée, présente une réduction plus marquée de la prise de poids. Les poids corporels des animaux de ce groupe sont souvent inférieurs à ceux des groupes témoin et G1 à partir de J10 et au-delà. À **J30**, les animaux du groupe G3 montrent une prise de poids bien inférieure à celle des autres groupes, suggérant un effet inhibiteur plus fort de l'herbicide à forte dose.

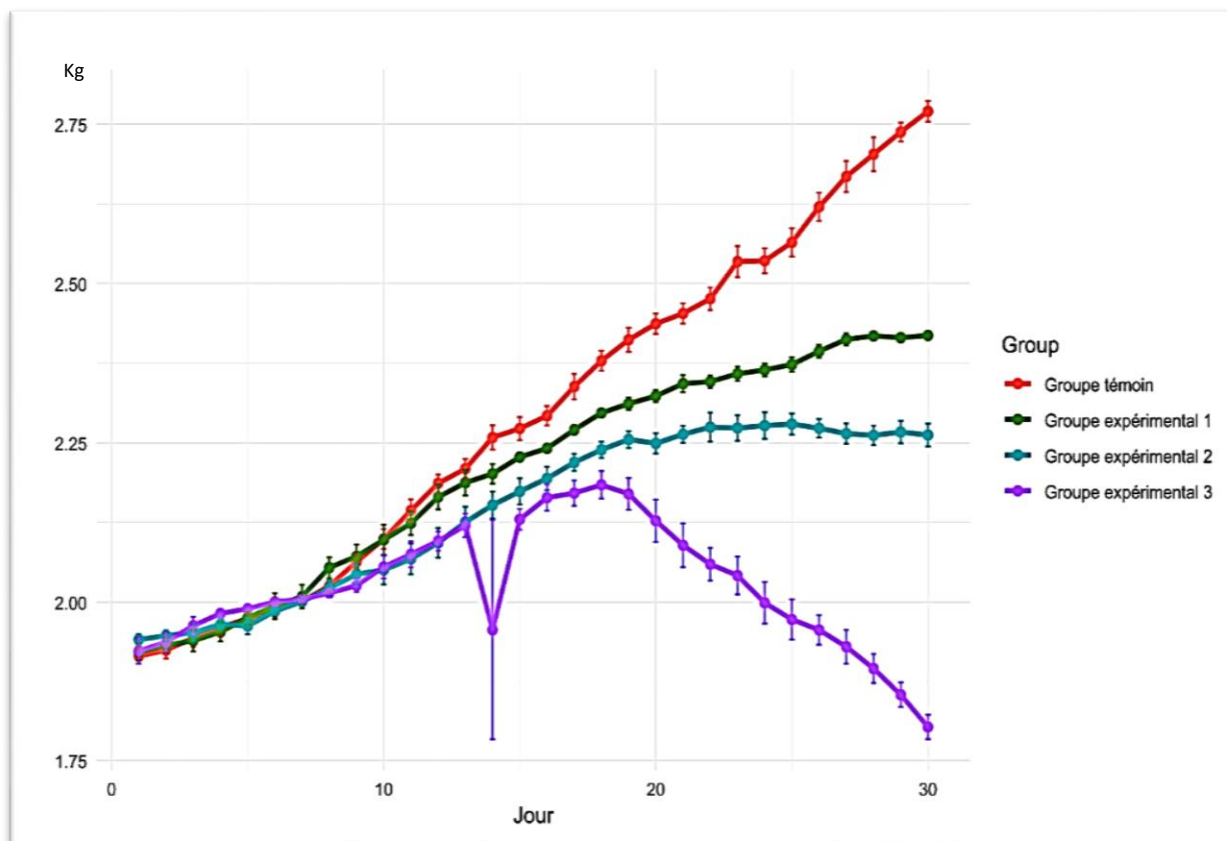


Figure18 : Évolution du masse corporelle (Kg) chez les lapins témoins(G4) et traités (G1, G2 et G3) durant 30 jours de traitement.

2.2. L'impact du Clodinafop Propargyl sur FNS :

Les résultats concernant le nombre des : (GR, GB, HGB, HCT, PLT, LYM, et GRAN), révèlent que les lapins traités avec la dose I, II et III (2, 4 et 20 mg/kg/j) du Clodinafop Propargyl présentent un profil significatif (une diminution) versus les témoins. L'analyse de la variance (ANOVA) a été réalisée pour évaluer les différences significatives entre les groupes traités sur plusieurs paramètres hématologiques, notamment les globules rouges (GR), les globules blancs (GB), l'hémoglobine (HGB), l'hématocrite (HCT), les plaquettes (PLT), les lymphocytes (LYM) et les granulocytes (GRAN).

En ce qui concerne l'ANOVA pour les globules rouges (GR), une différence significative a été observée ($p = 0,000$), suggérant que la variation des doses a un effet marqué sur les niveaux de GR. Il en est de même pour les globules blancs (GB) avec une valeur de p très significative ($p = 0,000$), démontrant également une différence importante entre les groupes. L'hémoglobine (HGB) et l'hématocrite (HCT) présentent des résultats similaires, avec des valeurs de p égales à $0,000$, confirmant des variations significatives entre les différents groupes de traitement (Tableau03-09 ; Figure19- 25).

2.2. 1. L'impact sur les globules rouges

Tableau 03 : La variation des GR ($\times 10^{12}$)/L chez les lapins témoins et traités

Les groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Écart-Type ($\times 10^{12}$)	5.94 \pm 0.70	6.22 \pm 0.42	4.36 \pm 0.61	2.99 \pm 0.53

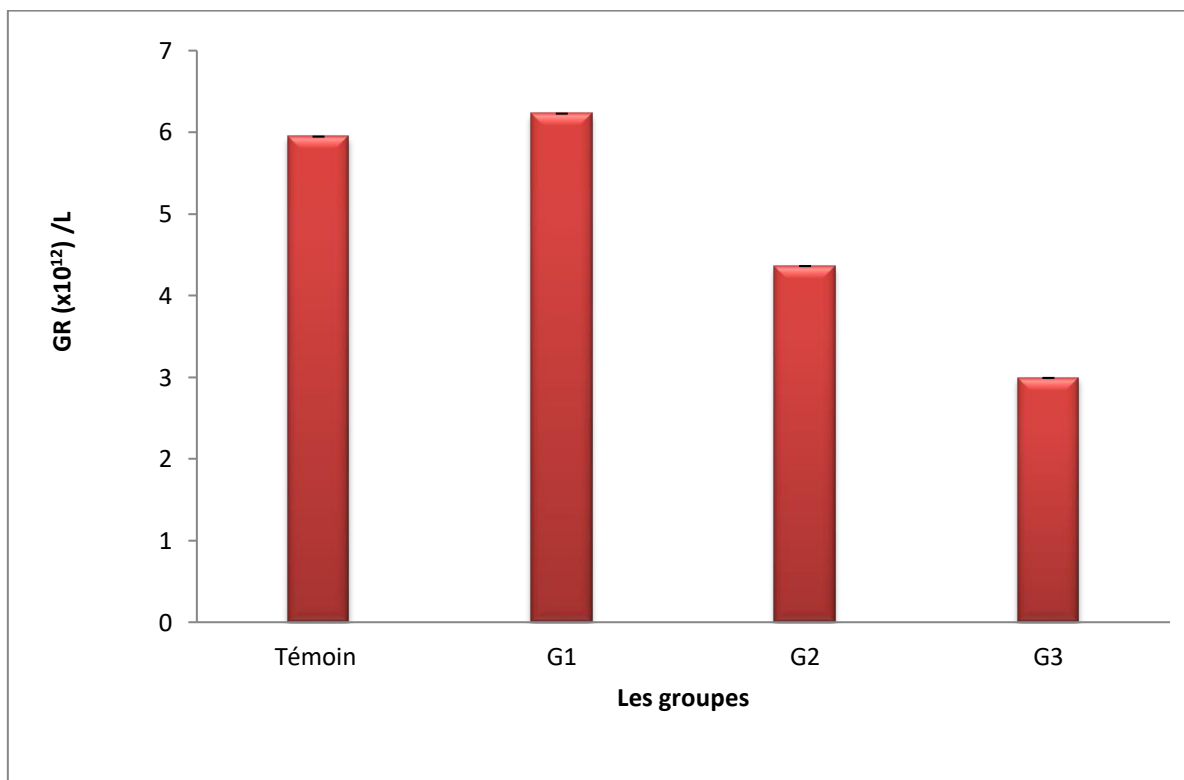


Figure19 : Impact des trois doses de Topik80 sur les variations des GR ($\times 10^{12}$ /L) ($M \pm SE$,

n=6).

2.2. 2. L'impact sur les globules blancs

Tableau04 : La variation des GB ($\times 10^9$) /l.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Écart-Type ($\times 10^9$)	11.4 \pm 0.715	19.15 \pm 1.99	17.88 \pm 2.53	4.23 \pm 0.82

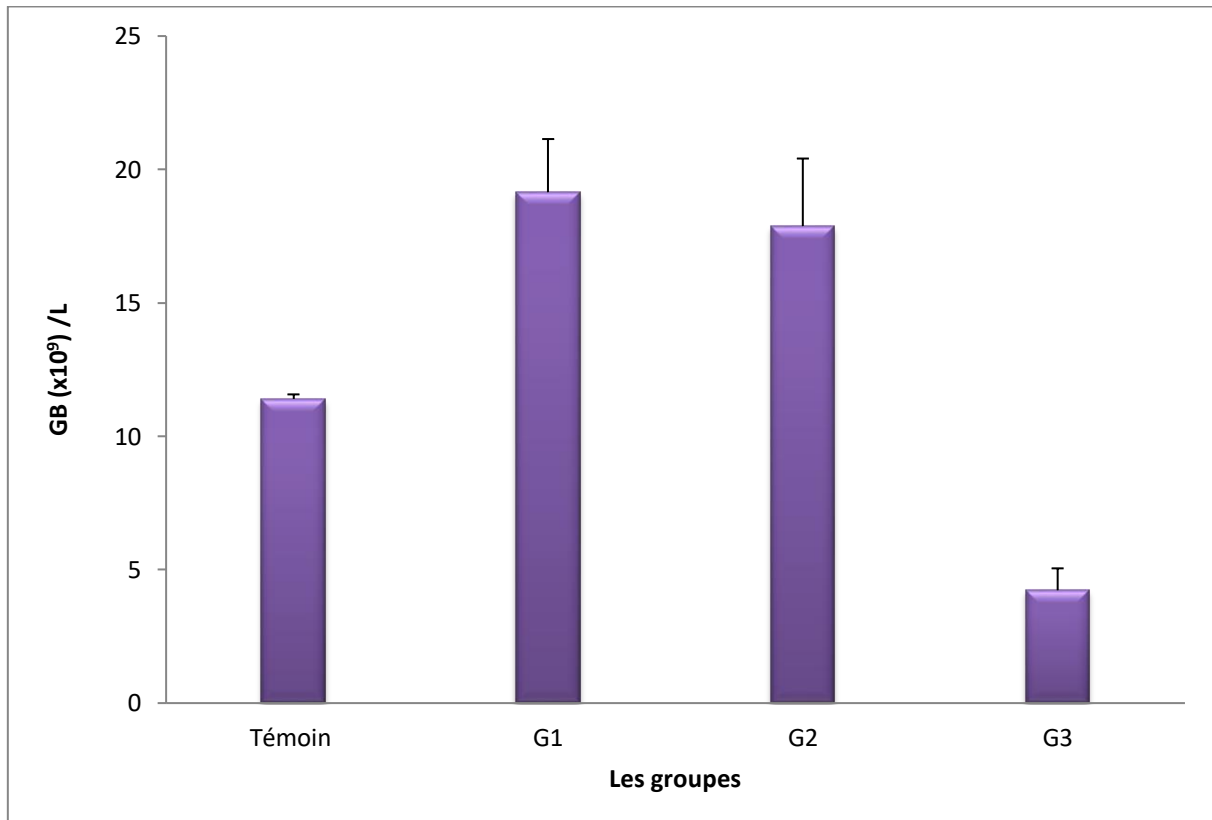


Figure20 : Impact des trois doses de Topik80 sur les variations GB ($\times 10^9$)/l chez les lapins, après 4 semaines d'expérimentation ($M \pm SE$, n=6).

2.2.3. L'impact sur l'hémoglobine

Tableau 05 : La variation des HGB g/dl

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Ecart-Type g/dl	13.45 ± 1.62	13.98 ± 1.570	11.08 ± 1.48	9.18± 1.30

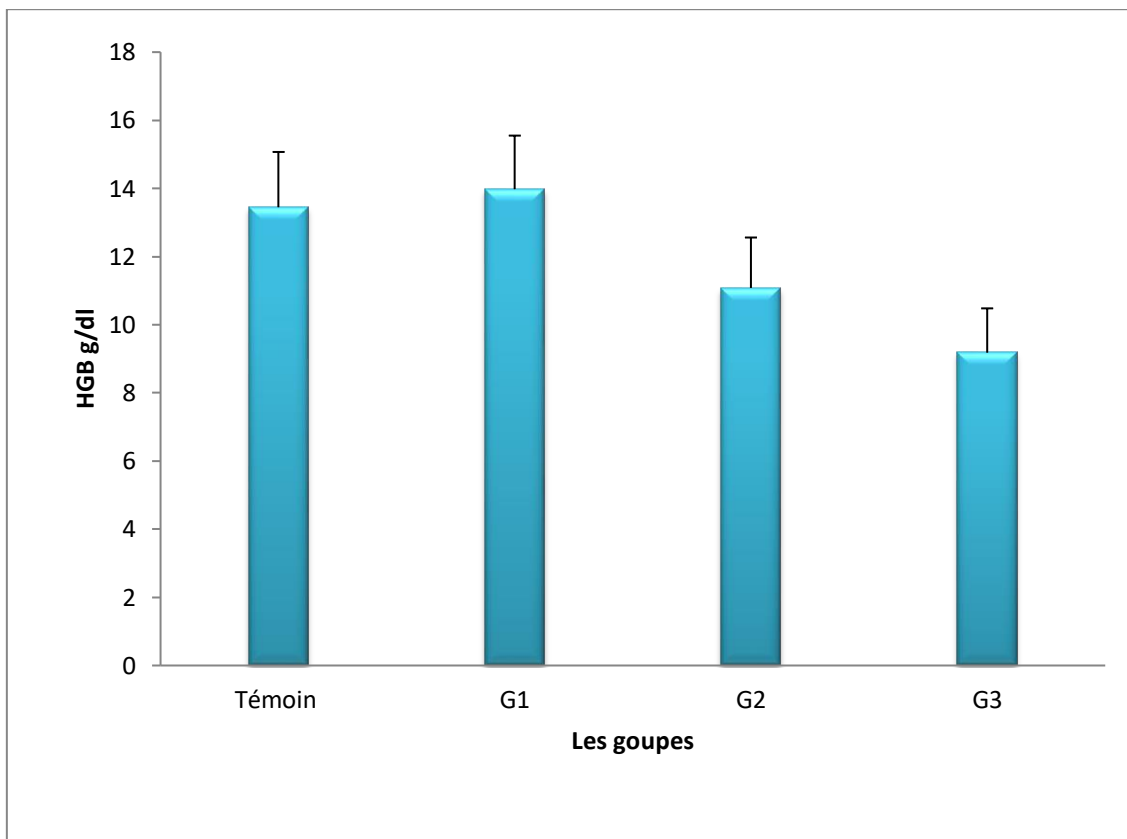


Figure21 : Impact du Topik80 sur les variations des HGB g/dl. (M±SE, n=6)

2.2.4. L'impact sur l'hématocrite

Tableau 06 : La variation des HCT %.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Ecart-Type %	39.30 ± 5.51	41.43 ± 5.14	35.88 ± 4.40	27.20 ± 3.041

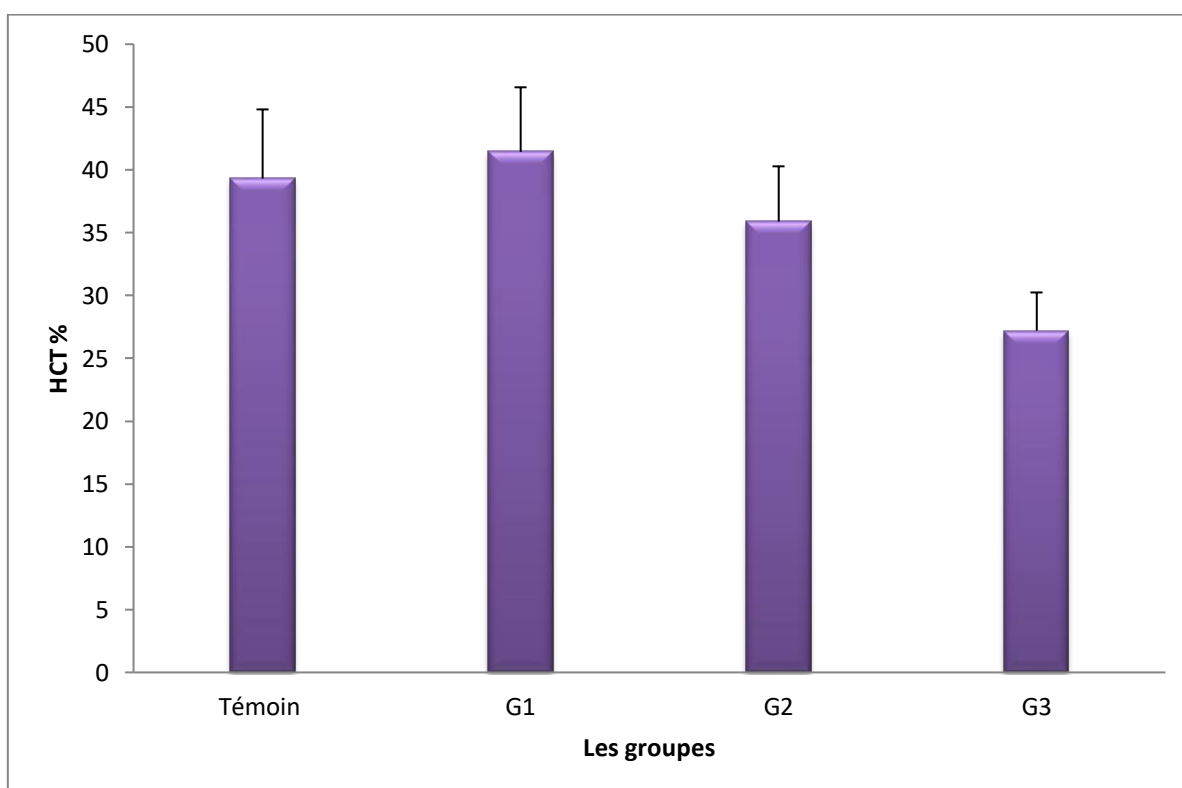


Figure22 : La variation des hématocrites HCT % (M±SE, n=6).

2.2.5. L'impact sur les plaquettes

Tableau7 : La variation des PLT ($\times 10^9$) /l.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Ecart-Type ($\times 10^9$)/L	432.0 \pm 67.46	323.33 \pm 79.78	190.50 \pm 33.42	88.66 \pm 9.41

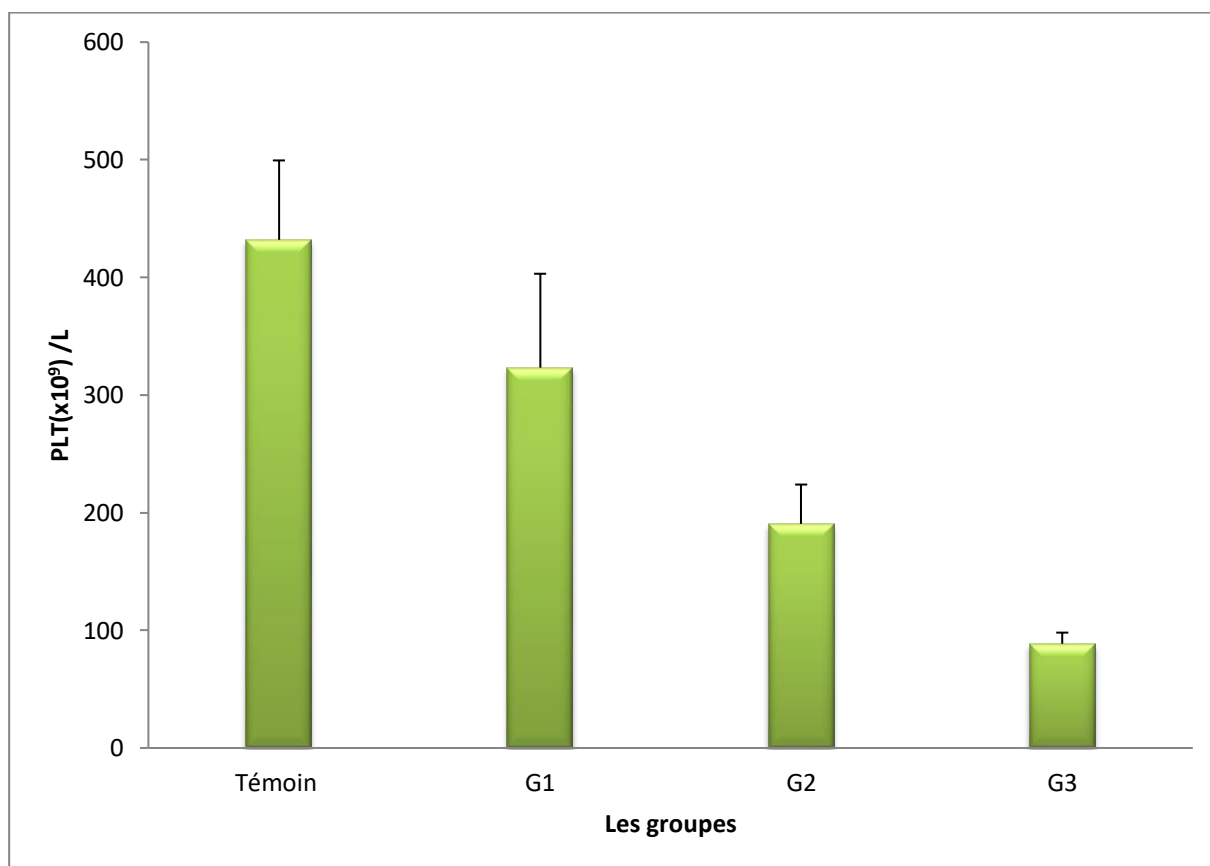


Figure23 : La variation des plaquettes (PLT) ($\times 10^9$) /L (M \pm SE, n=6).

2.2.6. L'impact sur les lymphocytes

Tableau 8 : La variation des LYM ($\times 10^9$) /l.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Ecart-Type ($\times 10^9$)/L	5.61 \pm 2.37	14.68 \pm 1.96	9.18 \pm 1.53	2.36 \pm 0.47

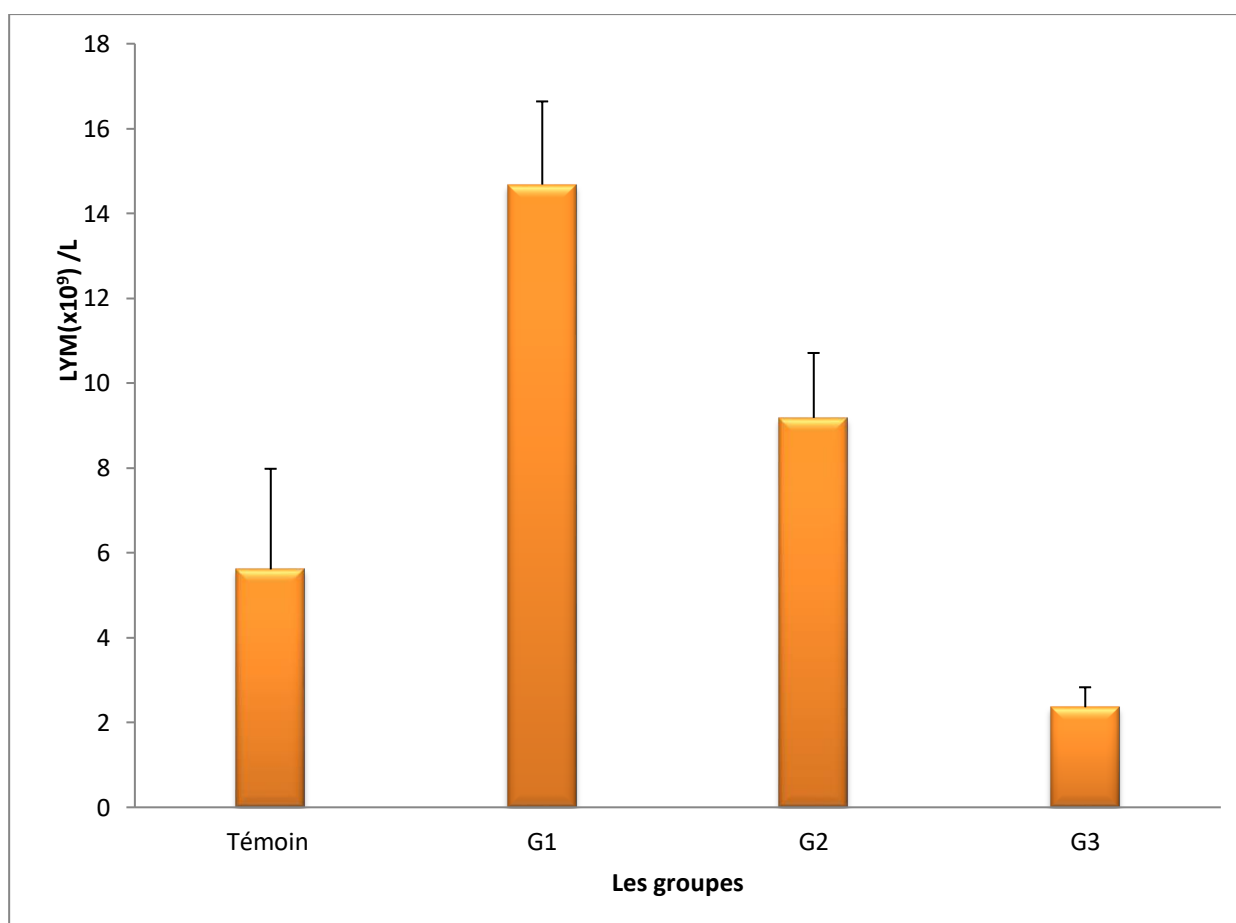


Figure24 : La variation des LYM ($\times 10^9$) /l (M \pm SE, n=6).

2.2. 1. L'impact sur les granulocytes

Tableau9 : La variation des GRAN ($\times 10^9$)/l

Groupes	Témoïn	G1	G2	G3
Moyenne \pm Ecart-Type ($\times 10^9$)/L	4.28 \pm 1.64	4.28 \pm 1.05	3.28 \pm 0.59470	2.15 \pm 0.77

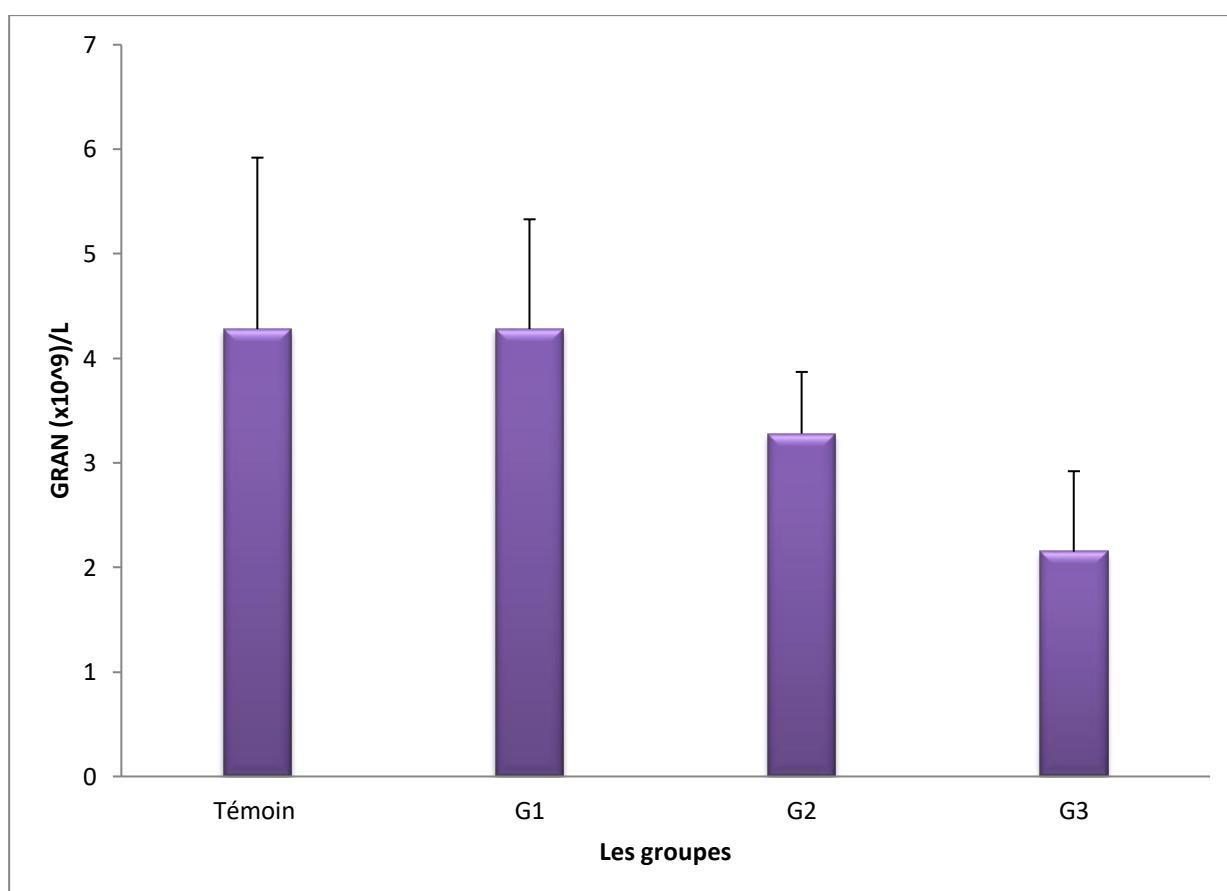


Figure 25 : La variation des GRAN ($\times 10^9$)/l ($M \pm SE$, $n=6$).

Le test post-hoc de Tukey (voir tableau annexes) a révélé des différences significatives entre les groupes concernant les paramètres hématologiques. Pour les globules rouges (GR), les valeurs moyennes étaient de 5.00 ± 0.40 % pour le groupe T (témoin), 4.20 ± 0.35 ($\times 10^{12}$) /L pour le groupe 1 (faible dose 1mg/kg), 3.60 ± 0.30 ($\times 10^{12}$) /L pour le groupe 2 (reçu la dose de 4mg/kg), et 2.90 ± 0.25 ($\times 10^{12}$) /L pour le groupe 3 (reçu la forte dose 20mg/kg).

Le test a montré une différence significative entre le groupe T et le groupe 1 (0.80, $p = 0.02$) entre le groupe T et le groupe 2 (1.40, $p = 0.001$), ainsi qu'entre le groupe T et le groupe 3 (2.10, $p < 0.001$). De plus, la différence entre le groupe 1 et le groupe 2 (0.60, $p = 0.03$), ainsi qu'entre le groupe 1 et le groupe 3 (1.30, $p = 0.001$) confirme également cet effet dose-dépendant.

Ces résultats montrent une diminution progressive et significative du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite avec l'augmentation des doses administrées. Cette tendance est accompagnée d'une élévation des globules blancs et des lymphocytes dans les groupes recevant les doses 1 et 2. Cependant, une diminution a été observée chez les lapins traités avec la dose la plus élevée (20 mg/kg, G3), mettant en évidence l'impact notable des doses sur les paramètres hématologiques étudiés.

2.3. L'impact du Clodinafop Propargyl sur le poids et la morphométrie du foie :

2.3.1. Poids du foie

Le poids moyen du foie a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe Témoin T (63,58g) et le plus élevé dans le groupe 3 (78,68g) (**Tableau10 et Figure 26**). Les résultats de l'ANOVA indiquent une différence statistiquement significative entre les groupes ($F=68,195$, $p<0,001$)

Tableau10 : La variation de poids du foie.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Ecart-Type (g)	63.58 \pm 2.29	63.61 \pm 2.78	70.43 \pm 1.44314	78.68 \pm 1.73

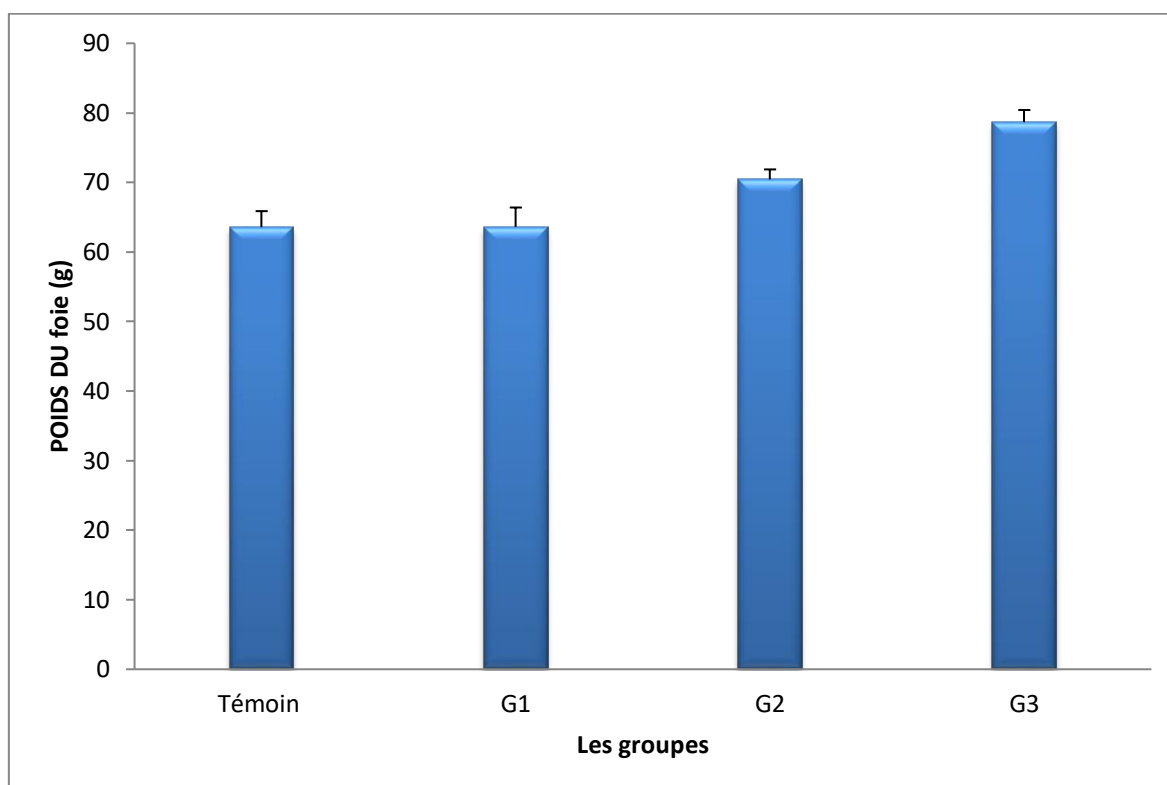


Figure 26 : La variation de poids du foie (g) ($M \pm SE$, $n=6$).

2.3.2. Largeur du foie

La longueur du foie augmente progressivement avec l'augmentation de la dose administrée (G1, G2 et G3). La différence la plus marquée est observée entre le groupe témoin de référence (T), avec une longueur de 10,63 cm, et le groupe 3, qui atteint 12,33 cm (**Figure 27**). L'ANOVA ($F=41,276$, $p<0,001$) montre une différence significative entre les groupes.

Tableau 11 : La variation de la largeur (cm) du foie.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Ecart-Type (cm)	6.91 \pm 0.19	7.21 \pm 0.23	8.18 \pm 0.26	8.61 \pm 0.39

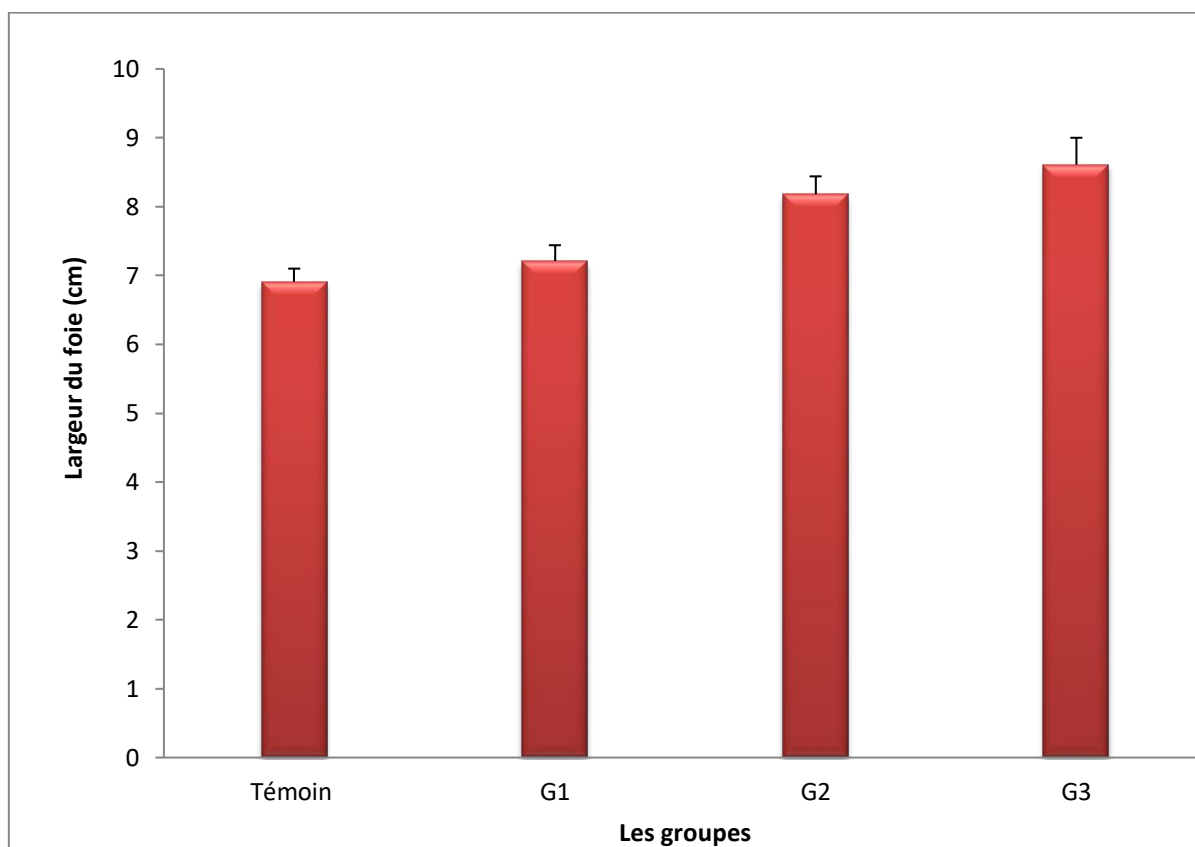


Figure 27 : La variation de la largeur (cm) du foie. ($M \pm SE$, $n=6$).

2.3.3. Longueur du foie

Les résultats montrent que le groupe 3 présente une longueur de foie significativement plus élevée que les autres groupes. Les différences entre les groupes T et 1 ne sont pas significatives (groupe témoin T et groupe 1 reçu la plus faible dose de Clodinafop Propargyl), mais elles deviennent plus marquées à mesure que la dose augmente (groupe 2, reçu 4mg/kg et groupe 3, reçu la forte dose 20mg/kg) (**Tableau12 et Figure28**). L'ANOVA ($F=13,63$; $p \leq 0,001$) montre une différence significative entre les groupes .

Tableau12 : La variation de la longueur (cm) du foie.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Ecart-Type (cm)	8.46 ± 0.13	8.65 ± 0.137	8.74 ± 0.34	9.38 ± 0.35

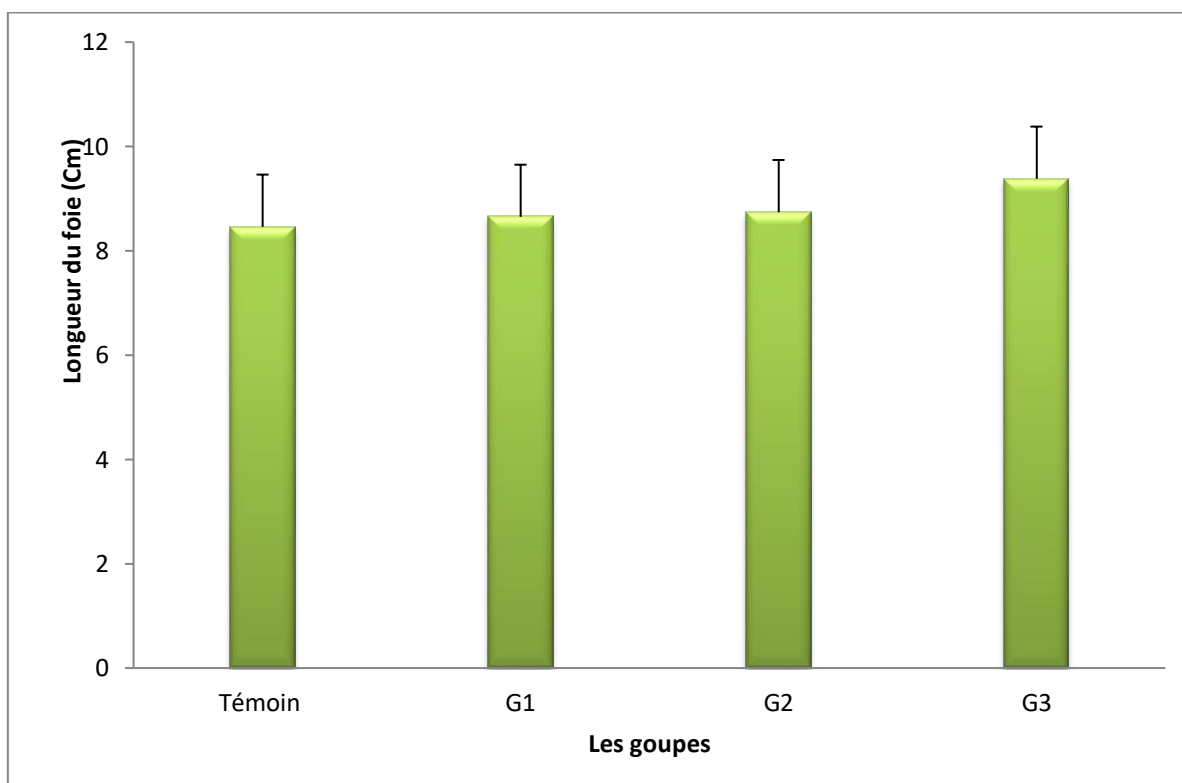


Figure 28 : La variation de la longueur (cm) du foie. (M±SE, n=6).

2.3.4. Epaisseur du foie

Une augmentation a également été observée, allant de 1,36 cm dans le groupe Témoin à 1,85 cm dans le groupe 3 (**Tableau13 et Figure29**). L'analyse ANOVA (F=31,758, p≤0,001) montre une différence significative entre les groupes.

partie expérimentale : Résultats

Tableau13 : La variation de l'épaisseur (cm) du foie chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après trois semaines d'expérimentation

Groupe	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Ecart-Type (cm)	1.36 \pm 0.103	1.50 \pm 0.08	1.60 \pm 0.089	1.85 \pm 0.054

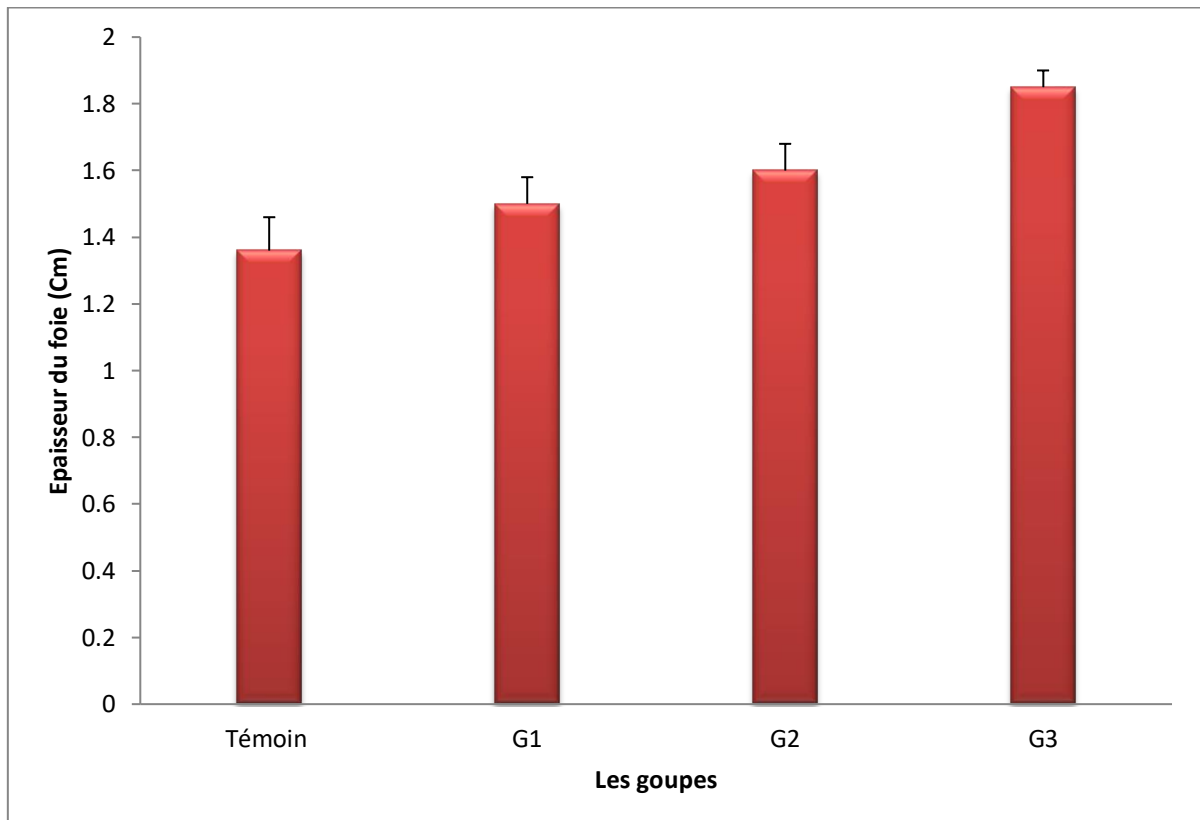


Figure 29 : La variation de l'épaisseur (cm) du foie. (M \pm SE, n=6).

2.3.5. Volume du foie

Le volume du foie présente une augmentation marquée entre les groupes, avec une différence notable entre le groupe Témoin 0 (64 cm³) et le groupe 3 (77,66 cm³) (**Tableau14 et Figure30**). L'ANOVA (F=72,345, p<0,001) montre une différence significative entre les groupes, avec les tests post-hoc confirmant que le groupe 3 présente une différence significative par rapport aux autres.

Tableau 14: La variation de volume (ml) du foie.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Ecart-Type (cm ³)	64.00 ± 0.89	65.00 ± 2.82	71.00 ± 1.89	77.66 ± 1.63

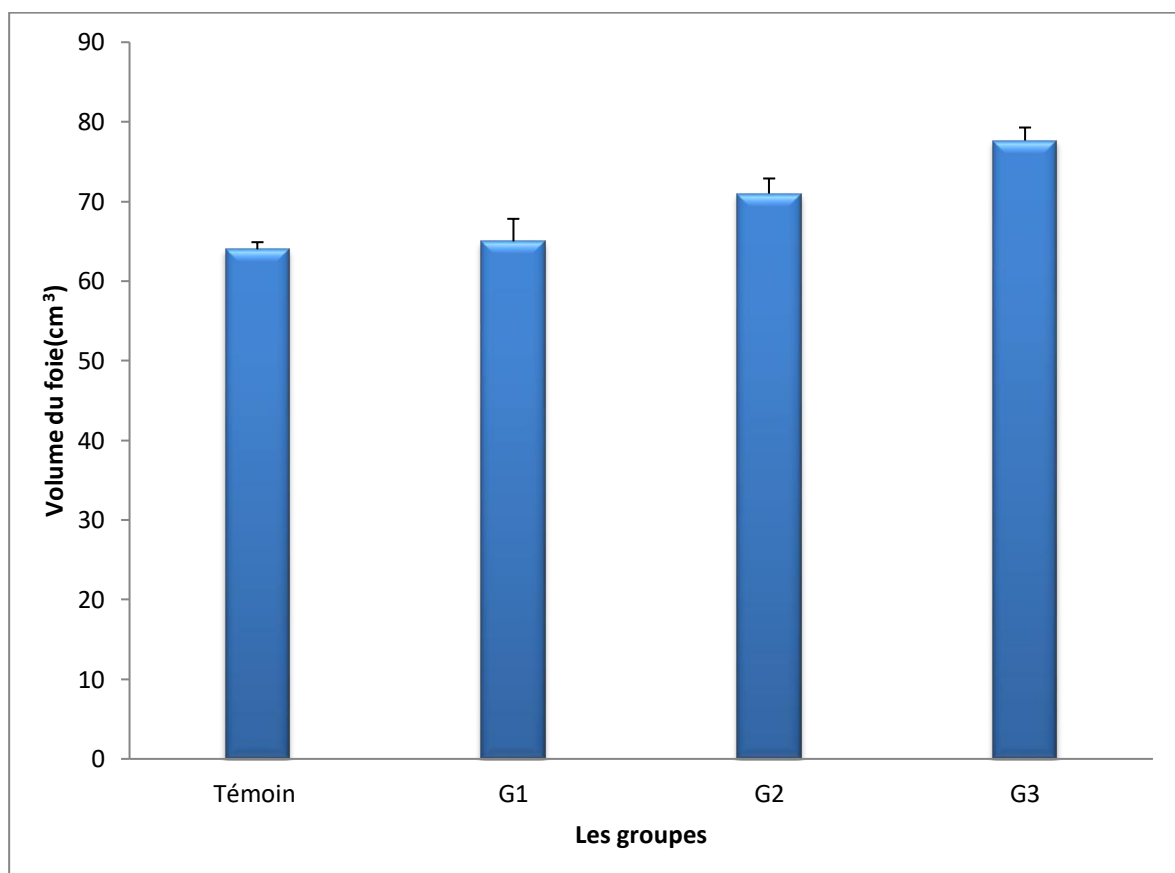


Figure30: La variation de volume du foie. (M±SE, n=6 ; Degrés de signification).

L'analyse post-hoc avec la méthode de Tamhane a permis d'évaluer les différences significatives entre les groupes: Poids F, Largeur F, Longueur F, Épaisseur F et Volume F (Voir tableau annexes)

- **Poids F (Poids du foie)** : Les différences entre les groupes sont significatives, surtout entre le groupe T et les groupes 2 et 3, ainsi qu'entre le groupe 1 et 3. Le groupe 3 a montré un poids du foie significativement plus élevé par rapport aux autres groupes.
- **Largeur F (Largeur du foie)** : Il y a des différences significatives entre le groupe T, 1 et 2 par rapport au groupe 3, où la largeur du foie est nettement plus grande.
- **Longueur F (Longueur du foie)** : Les résultats montrent que le groupe 3 présente une longueur de foie significativement plus élevée que les autres groupes. Les différences entre les groupes T et 1 ne sont pas significatives (groupe témoin0 et groupe 1 reçu la plus faible dose de Clodinafop Propargyl), mais elles deviennent plus marquées à mesure que la dose augmente (groupe2, reçu 4mg/kg et groupe3, reçu la forte dose 20mg/kg).
- **Épaisseur F (Épaisseur du foie)** : L'épaisseur du foie est significativement plus importante dans le groupe 3 par rapport aux autres groupes. Les différences sont particulièrement marquées entre les groupes T et 3, ainsi qu'entre les groupes 2 et 3.
- **Volume F (Volume du foie)** : Le volume du foie augmente de manière significative à mesure que la dose augmente, avec des différences marquées entre les groupes T et 2, et entre les groupes 1 et 3.

En résumé, les résultats montrent une relation dose-dépendante claire, où l'augmentation des doses entraîne une augmentation significative du poids, de la largeur, de la longueur, de l'épaisseur et du volume du foie.

2.4. L'impact du Clodinafop Propargyl sur le poids et la morphométrie de la rate

2.4.1. Le poids du la rate

Le poids moyen du la rate a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe témoin (**Tableau15 et Figure31**). Le poids de la rate révèle un F de 17,692 avec une p-value significative à 0,000, suggérant une différence importante entre les groupes.

Tableau 15 : La variation de poids du la rate.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (g)	0.98 ± 0.12	1.08 ± 0.12	1.25 ± 0.14	1.41 ± 0.03

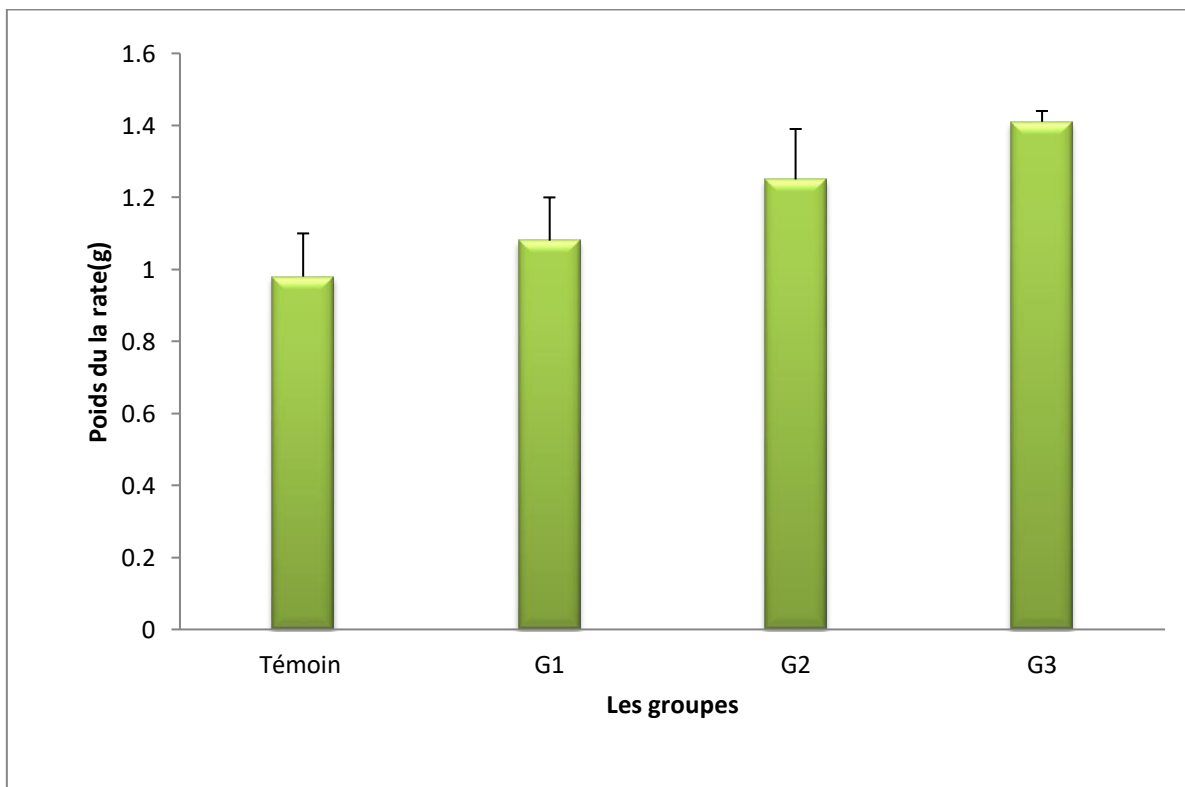


Figure31 : La variation de poids (g) du la rate. (M±SE, n=6).

3.4.2. Largeur de la rate

La largeur moyen du la rate a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe Témoin (**Tableau16 et Figure32**), l'ANOVA donne un F de 6,122 avec une p-value de 0,004, indiquant également une différence significative entre les groupes .

Tableau16 : La variation de la largeur (cm) de la rate.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (cm)	0.27 ± 0.05	0.45 ± 0.26	0.48 ± 0.07	0.58 ± 0.06

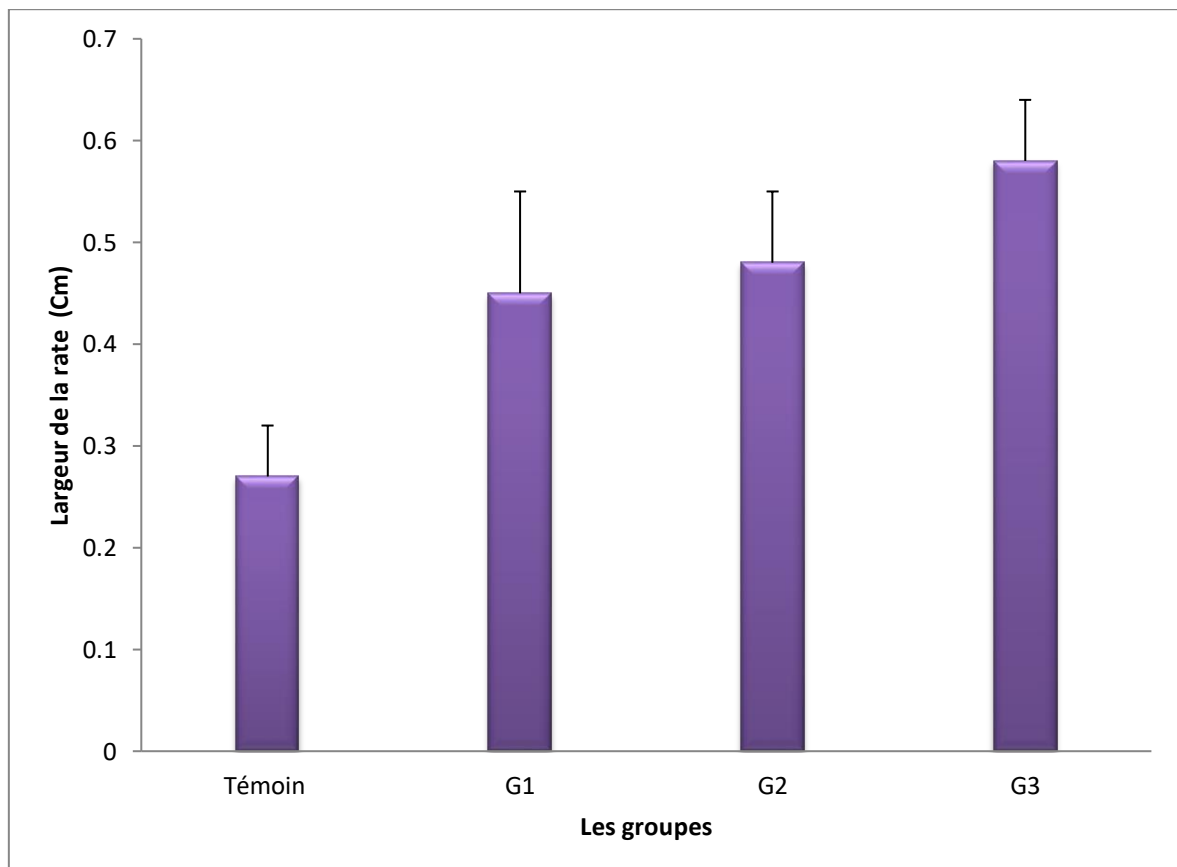


Figure32 : La variation de la largeur (cm) de la rate. (M±SE, n=6).

2.4.3. Longueur de la rate

La longueur moyen du la rate a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe témoin (**Tableau17 et Figure33**), les résultats de l'ANOVA montrent un F de 42,880 et une p-value de 0,000, indiquant des différences significatives entre les groupes.

Tableau 17 : La variation de la longueur (cm) de la rate.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (cm)	4.82 ± 0.28	4.87 ± 0.21	5.43 ± 0.34	6.40 ± 0.26

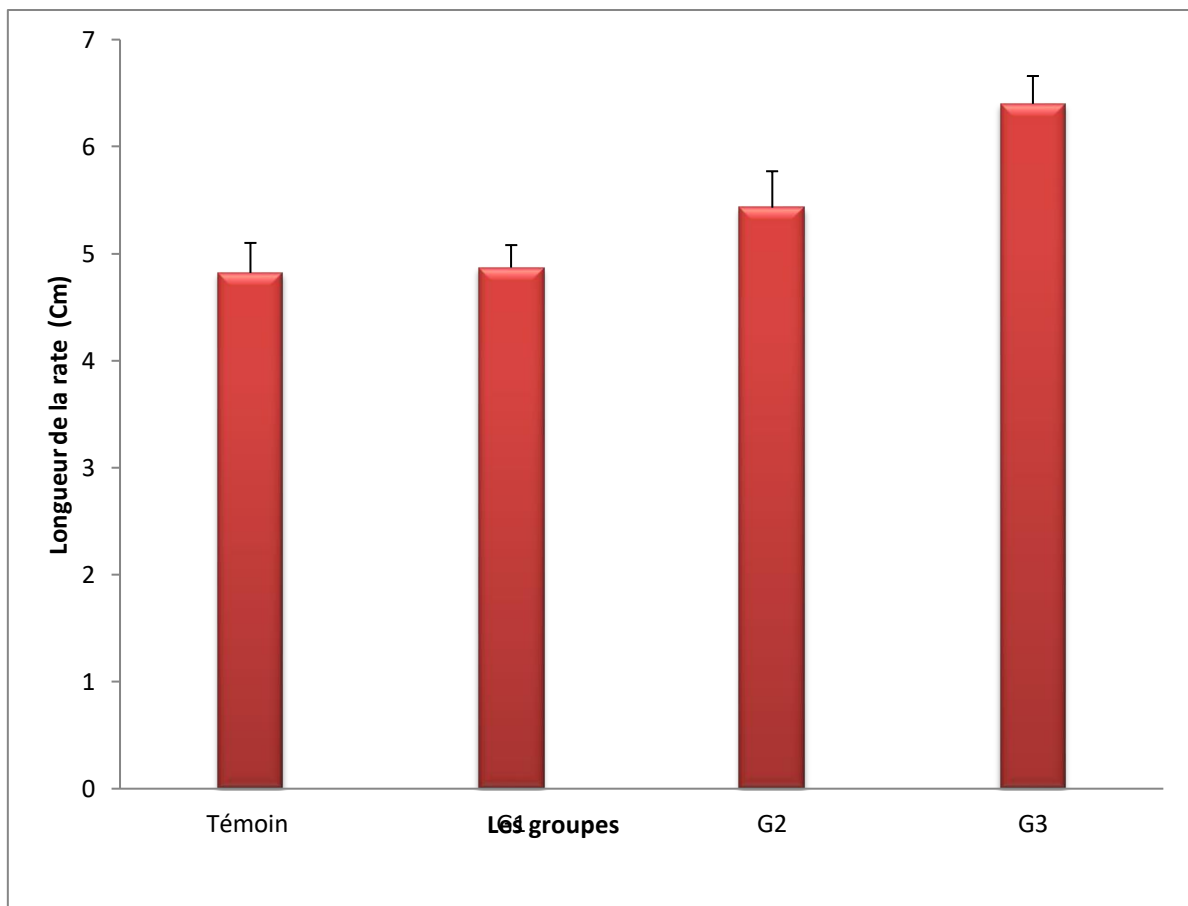


Figure33 : La variation de la longueur (cm) de la rate. (M±SE, n=6).

2.4.4. Epaisseur de la rate

L'épaisseur moyenne de la rate a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe témoin (**Tableau18 et Figure34**), l'épaisseur de la rate présente un $F=42,602$ avec une $p\text{-value}=0,000$, ce qui montre également des différences significatives entre les groupes .

Tableau 18 : La variation de l'épaisseur (cm) de la rate.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (cm)	0.19 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.27 ± 0.06	0.39 ± 0.01

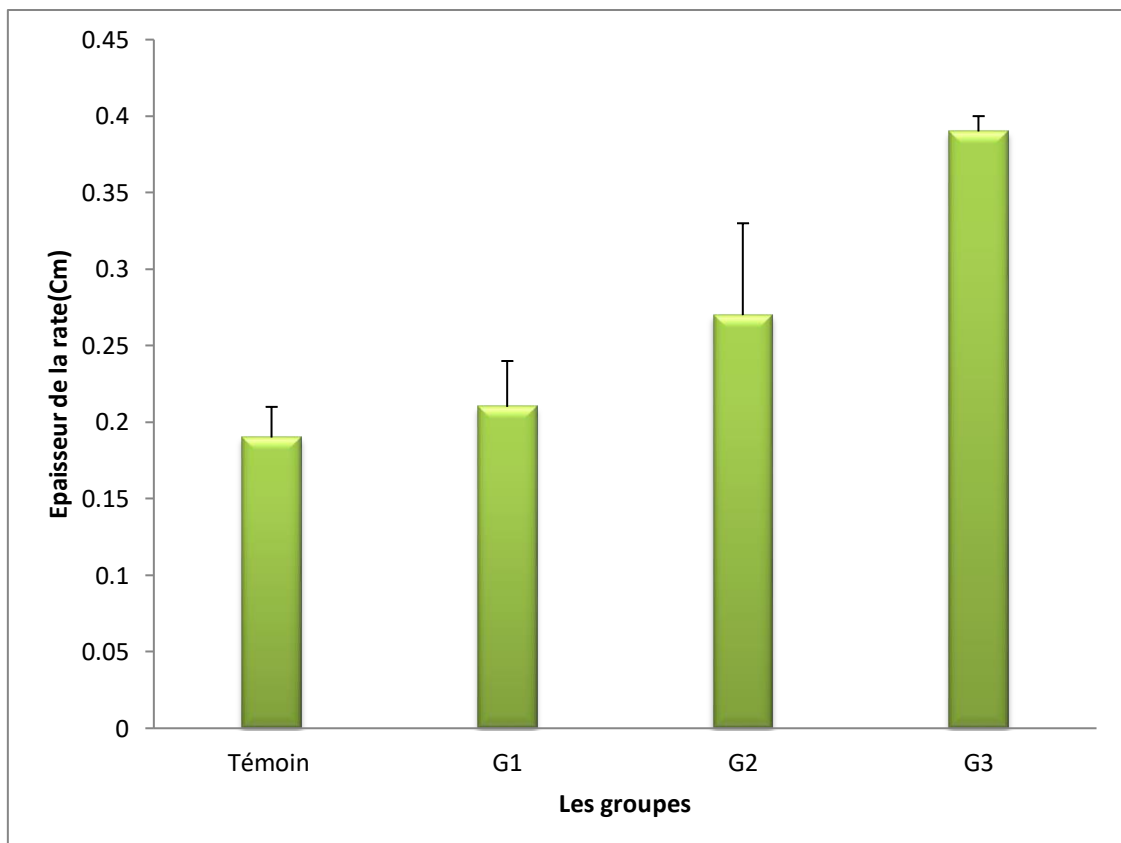


Figure34 : La variation de l'épaisseur (cm) de la rate. (M±SE, n=6).

2.3.5. Volume de la rate

Le volume moyen du la rate a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe Témoin (**Tableau 19 et Figure35**), le volume de la rate : l'ANOVA indique un $F = 14,806$ avec une $p\text{-value} = 0,000$, montrant des différences significatives entre les groupes .

Tableau19: La variation de volume de la rate.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Écart-Type (cm^3)	0.95 ± 0.06	1.05 ± 0.09	1.10 ± 0.09	1.25 ± 0.08

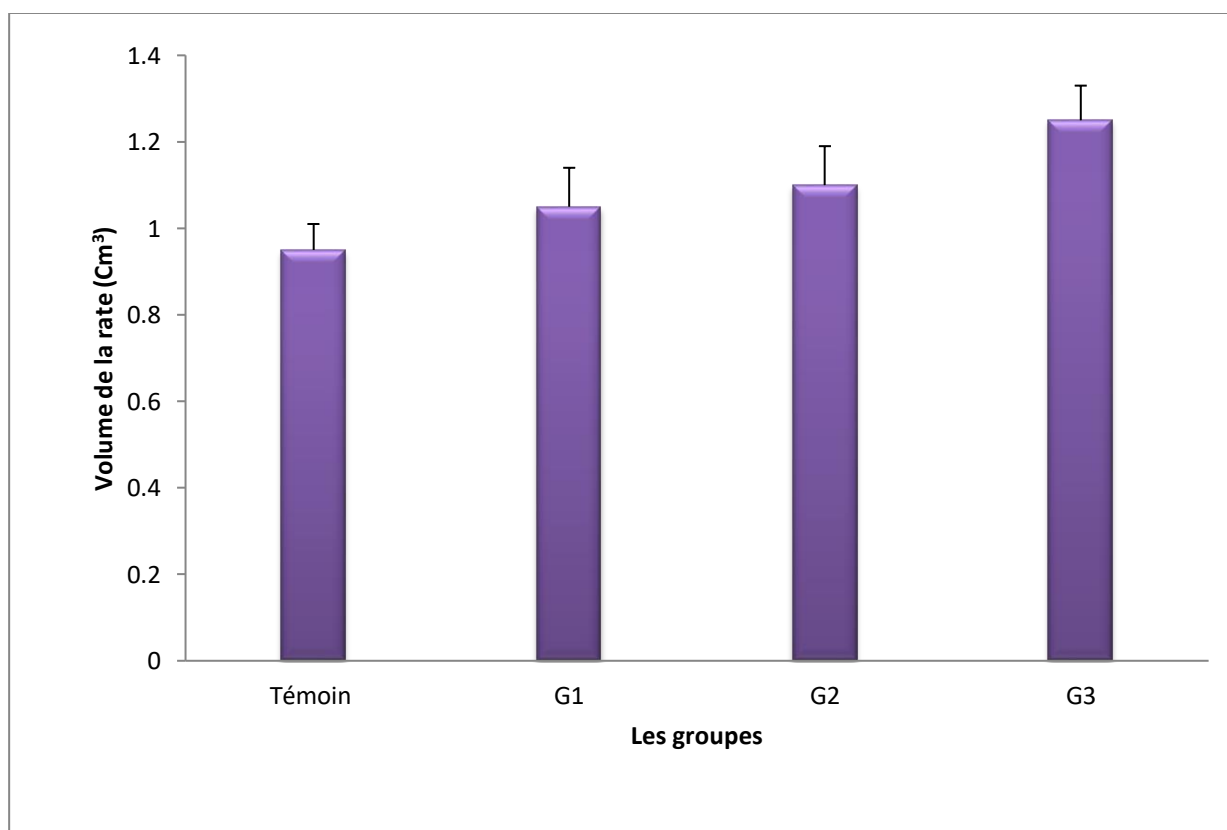


Figure35 : La variation de volume de la rate ($M \pm SE$, $n=6$).

Le test post-hoc (voir tableau annexes) montre que la largeur chez les groupes 2 et 3 sont significativement différentes de groupe témoin T, avec des différences moyennes de -0,21333 et -0,31667 respectivement.

Le test de Tamhane révèle que la longueur de la rate chez les groupes 2 et 3 sont significativement plus longues que les autres groupes, avec des différences allant jusqu'à -1,58333 pour le groupe 3 reçu la plus forte dose d'herbicide.

Les tests post-hoc indiquent que le Groupe 3 est significativement différente des autres groupes avec une différence moyenne de -0,07833.

Le test post-hoc de volume révèle que les groupes 2 et 3 diffèrent significativement de groupe témoin 0,00, avec des différences allant de -0,1 à -0,3.

En résumé, l'analyse statistique révèle des différences significatives entre les groupes pour toutes les mesures, notamment avec les groupes 2 et 3 qui montrent des différences importantes dans le poids, la largeur, la longueur, l'épaisseur et le volume de la rate par rapport au groupe témoin T.

Les résultats du test post-hoc de Tamhane pour la variable poids rate montrent des différences significatives entre certains groupes. Il y a une différence notable entre le groupe témoin T et le groupe 2 (reçu 4mg/kg de l'herbicide), avec une différence moyenne de -0.26667 ($p = 0.029$), indiquant que cette différence est statistiquement significative.

De plus, entre le groupe témoin T et le groupe 3, la différence est encore plus marquée avec une différence moyenne de -0.42333 ($p = 0.001$), ce qui est également significatif. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin et le groupe 1 (reçu la plus faible dose de l'herbicide Clodinafop Propargyl 1mg/kg), ni entre le groupe 1 et le groupe 2 ($p > 0.05$), sauf entre le groupe 1 et le Groupe 3 où la différence est de -0.32333 ($p = 0.005$), signalant une différence significative.

- **Largeur de la rate** : une différence significative a été observée entre le groupe témoin et le groupe 2 avec une différence de -0.21333 ($p = 0.002$), ainsi qu'entre le groupe témoin et le groupe 3 avec une différence de -0.31667 ($p < 0.001$). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe 1 et les autres groupes, ni entre le groupe 2 et le groupe 3.
- **Longueur de la rate** : les comparaisons montrent des différences significatives entre le groupe témoin T et le groupe 2 (-0.61667, $p = 0.039$), ainsi qu'entre le groupe T et le groupe 3 (-1.58333, $p < 0.001$). De plus, entre le groupe 1 et le groupe 3, la différence est également significative (-1.53333, $p < 0.001$), tout comme entre le groupe 2 et le

groupe 3 (-0.96667, $p = 0.002$).

- **Épaisseur de la rate** : une différence significative a été observée entre le groupe témoin T et le groupe 3 (-0.20000, $p < 0.001$) et entre le groupe 1 et le groupe 3 (-0.18667, $p < 0.001$). De même, une différence significative a été notée entre le groupe 2 et le groupe 3 (-0.12167, $p = 0.020$).
- **Volume de la rate** : des différences significatives ont été relevées entre le groupe témoin T et le groupe 2 (-0.15000, $p = 0.045$), entre le groupe témoin T et le groupe 3 (-0.30000, $p < 0.001$), et entre le groupe 1 et le groupe 3 (-0.20333, $p = 0.012$). Ces résultats montrent qu'il existe des variations significatives entre certaines Groupe pour chaque variable mesurée

2.5. L'impact du Clodinafop Propargyl sur le poids et la morphométrie du rein

2.5.1. Le poids du rein

Le poids moyen du rein a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe témoin (**Tableau20 et Figure 36**), il y a une différence hautement significative entre les groupes ($p \leq 0,001$), indiquant des variations importantes.

Tableau20 : La variation de poids du rein.

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Écart-Type (g)	9.51 \pm 0.27	9.70 \pm 0.14	11.23 \pm 0.52	12.35 \pm 0.37

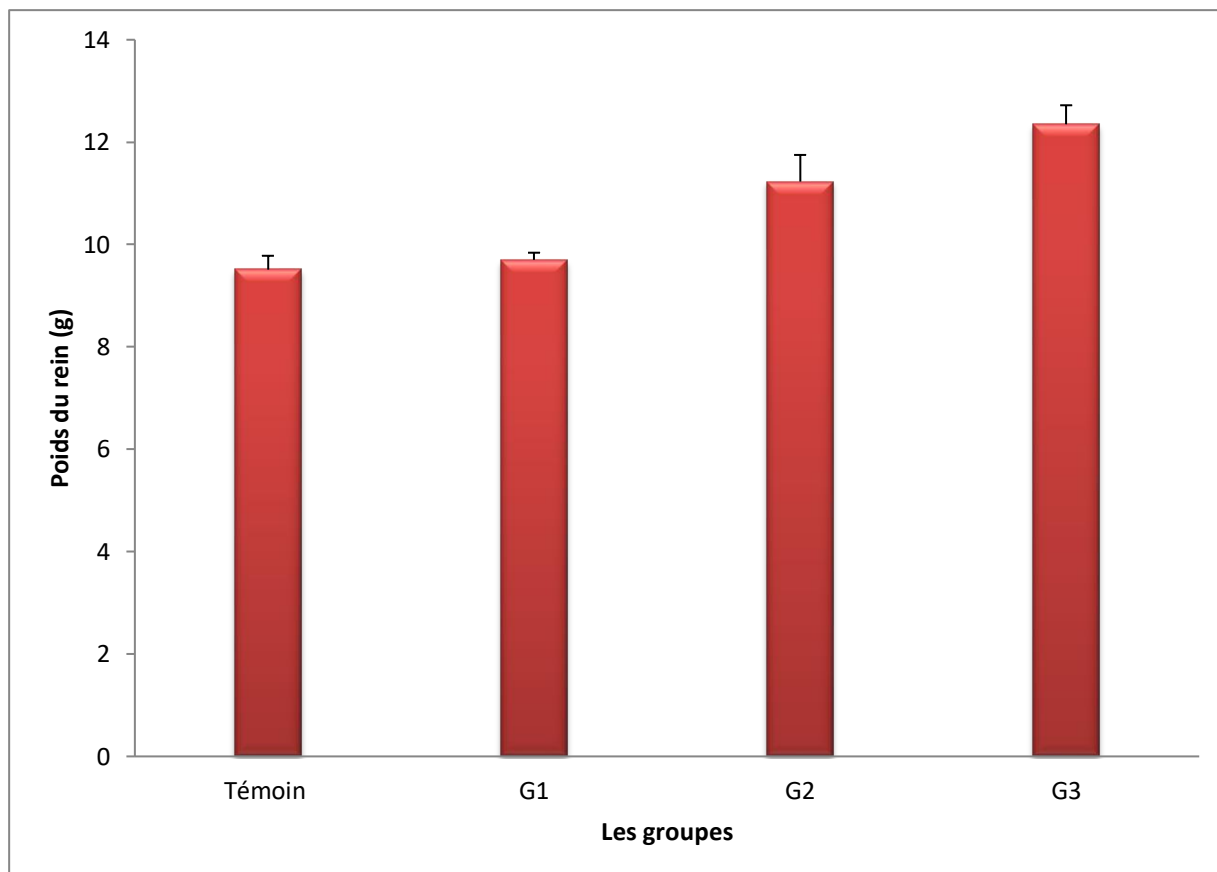


Figure 36 : La variation de poids du rein ($M \pm SE$, $n=6$).

2.5.2. Largeur du rein

La largeur moyen du rein a augmenté de manière significative entre le groupe témoin et les groupes traités, avec le poids de référence dans le groupe Témoin (**Tableau21 et Figure37**), l'ANOVA révèle également des différences significatives entre les groupes ($p \leq 0,001$).

Tableau21 : La variation de la largeur (cm) du rein chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après 4 semaines d'expérimentation

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Écart-Type (cm)	1.60 \pm 0.06	1.66 \pm 0.15	2.01 \pm 0.14	2.35 \pm 0.17

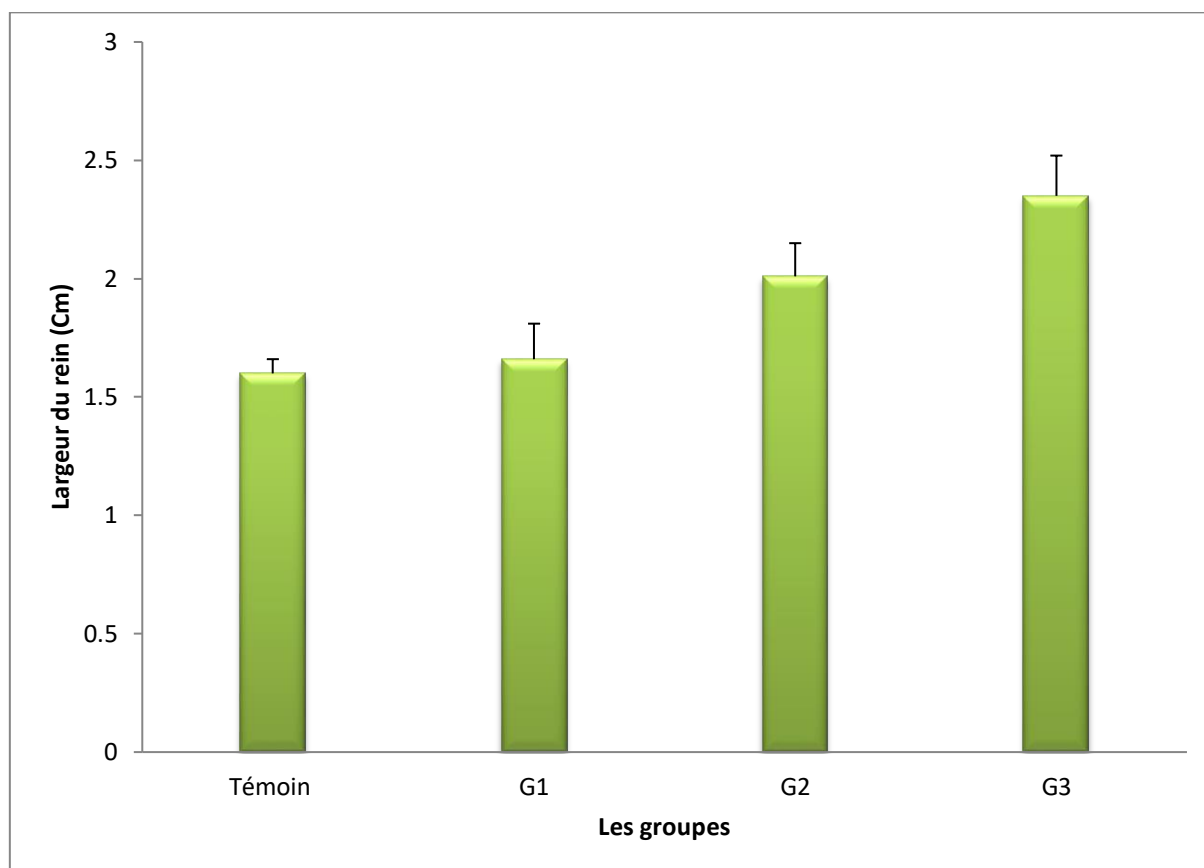


Figure 37 : La variation de la largeur (cm) du rein chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après 4 semaines d'expérimentation ($M \pm SE$, $n=6$).

2.5.3. Longueur du rein

Les résultats montrent que le groupe 3 présente une longueur du rein significativement plus élevée que les autres groupes (**Tableau22 et Figure38**), une différence significative est notée entre les groupes ($p \leq 0,001$).

Tableau22 : La variation de la longueur (cm) du rein chez les lapins témoins et traités

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Écart-Type (cm)	2.63 \pm 0.08	2.78 \pm 0.14	3.15 \pm 0.18	3.41 \pm 0.23

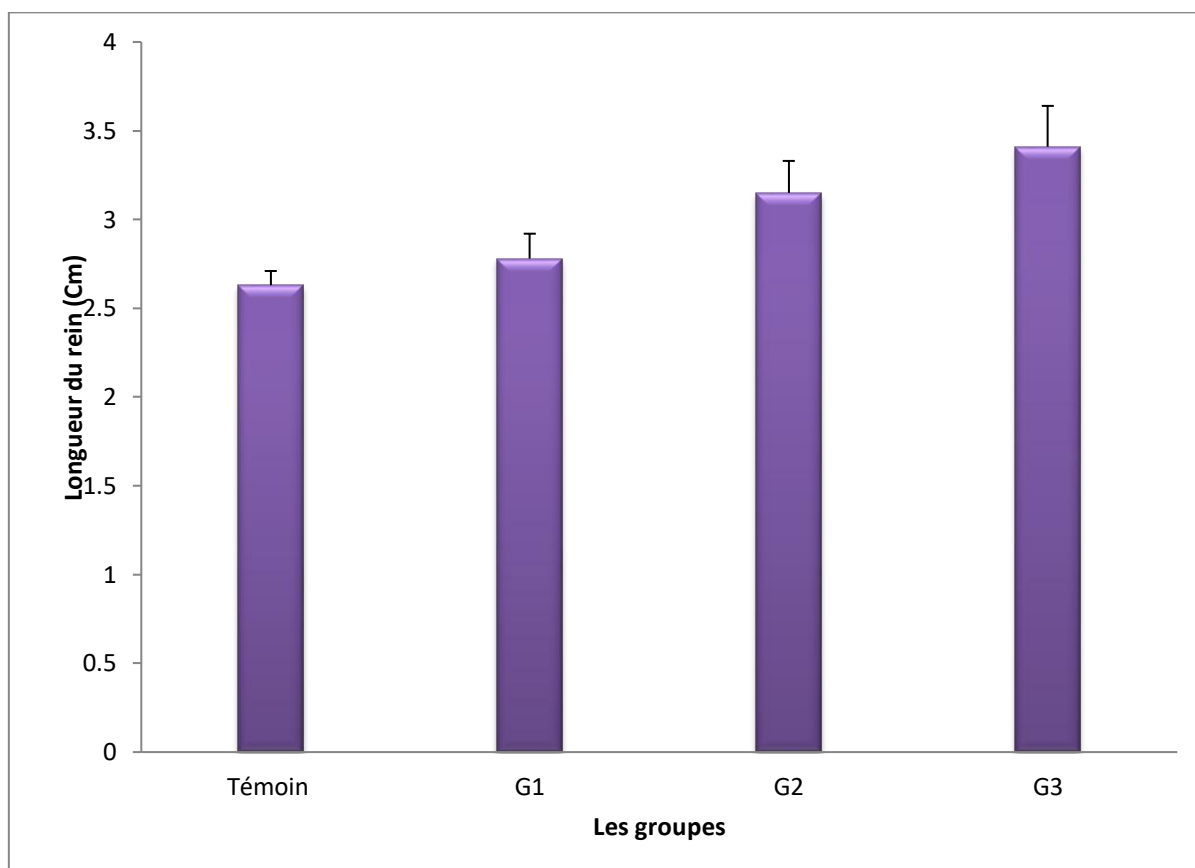


Figure38 : La variation de la longueur (cm) du rein chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après 4 semaines d'expérimentation ($M \pm SE$, $n=6$).

2.5.4. Epaisseur du rein

Les résultats montrent que le groupe 3 présente une longueur du rein significativement plus élevée que les autres groupes (**Tableau23 et Figure39**), l'ANOVA montre des différences significatives entre les groupes ($p = 0,039$), mais les tests post-hoc ne révèlent pas de différences significatives entre la plupart des groupes.

Tableau23 : La variation de l'épaisseur (cm) du rein chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après 4 semaines d'expérimentation

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (cm)	0.67± 0.03	0.73 ± 0.05	0.77 ± 0.07	1.04 ± 0.42

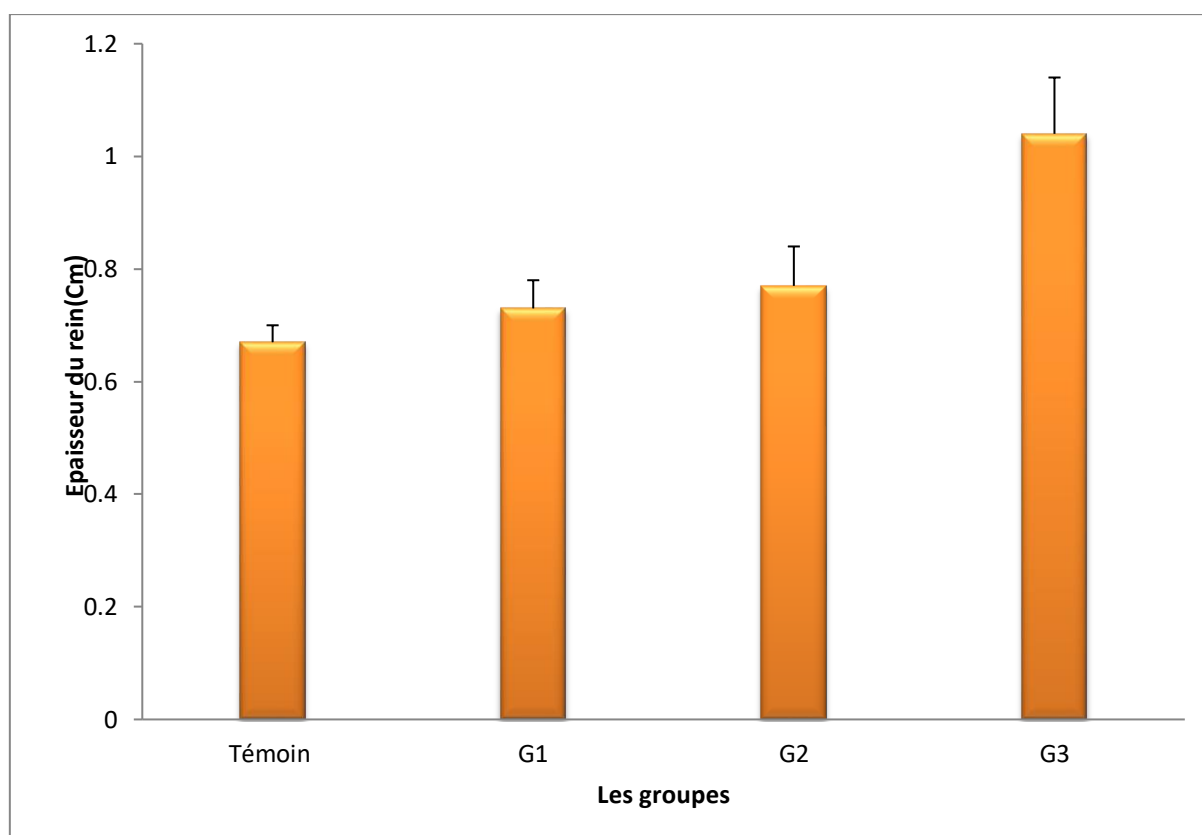


Figure39 : La variation de l'épaisseur (cm) du rein chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après un mois d'expérimentation (M±SE, n=6).

2.5.5. Volume du rein

Le volume du rein présente une augmentation marquée entre les groupes, avec une différence notable entre le groupe témoin (9,66 cm³) et le groupe 3 (11,33 cm³) (**Tableau24 et Figure40**), l'ANOVA montre une différence significative (p = 0,007), avec des différences

entre les groupes témoin 0 et 3 ($p \leq 0,0$).

Les résultats globaux montrent que les caractéristiques morphométriques des reins varient significativement selon les doses administrées, notamment pour le poids, la largeur et la longueur.

Tableau24 : La variation de volume du rein chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après un mois d'expérimentation

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne \pm Écart-Type (cm^3)	9.66 \pm 0.51	10.00 \pm 0.63	10.50 \pm 1.0	11.33 \pm 0.81

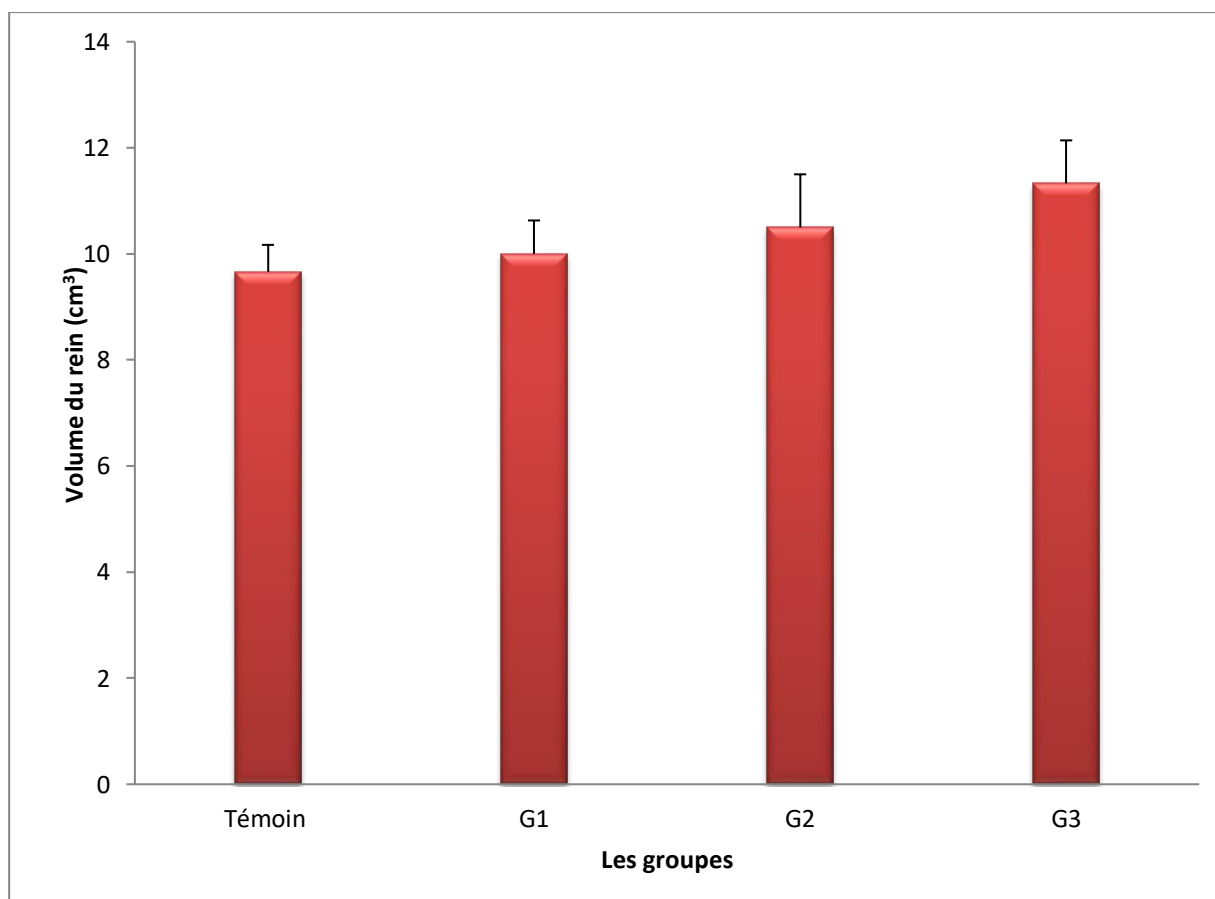


Figure40 : La variation de volume du rein chez les lapins témoins et traités par trois doses du Clodinafop Propargyl après un mois d'expérimentation ($M \pm SE$, $n=6$).

Le test post-hoc de Tamhane (voir tableau annexes) révèle que les groupes 2(reçu 4mg/kg de Clodinafop Propargyl) et 3 (reçu 20mg/kg de Clodinafop Propargyl) diffèrent significativement des autres groupes, avec des différences significatives entre les groupes témoin 0 et G3 (reçu la plus forte dose) ($p \leq 0,001$), et entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,003$).

Les tests post-hoc montrent des différences significatives entre le groupe 2(reçu 4mg/kg de Clodinafop Propargyl) et le groupe témoin T, et entre le Groupe 3(reçu 20mg/kg de Clodinafop Propargyl) et le Groupe témoin ($p \leq 0,05$), avec des augmentations marquées de la largeur au fur et à mesure que les doses augmentent.

Les tests post-hoc montrent des différences entre le groupe 2(reçu 4mg/kg de Clodinafop Propargyl) et le groupe Témoin ($p \leq 0,05$), ainsi que des écarts notables entre le groupes 3 (reçu la plus forte dose par rapport au groupe témoin T.

Les résultats du test post-hoc de Tamhane révèlent des différences significatives entre les différents groupes, notamment le poids (poids du rein), la largeur (largeur du rein) et la longueur (longueur du rein).

Pour le poids, les groupes 2 et 3 se distinguent nettement des groupes témoin T et 1 (reçu la plus faible dose), et entre elles également, indiquant un impact significatif de l'administration des doses du Clodinafop Propargyl sur la morphométrie des reins du lapin mâle.

2.6. L'impact du Clodinafop Propargyl sur les paramètres de la reproduction :

2.6.1. Le Testicule :

2.6.1.1. Étude macroscopique :

D'après l'observation macroscopique, une légère diminution de la taille des testicules a été observée dans les groupes 1 et 2 par rapport au groupe témoin. Une réduction significative de la taille des testicules, caractérisée par une atrophie, a été notée dans le groupe 3 comparé au groupe témoin (**Figure 37**)

2.6.1.2. Étude morphométriques

Les dimensions morphométriques des testicules de tous les groupes ont été comparées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA), suivie d'un test post hoc de la différence significative honnête de Tukey (HSD). Les résultats ont montré que le poids, la longueur, la largeur et l'épaisseur des testicules des lapins étaient significativement ($p \leq 0,05$) réduits après les périodes d'administration. Des différences très significatives ont été observées entre les quatre groupes. (Pour comparer les groupes entre eux, nous avons utilisé le test post-hoc Tukey HSD basé sur les données du (**Tableau 25**))

Tableau 25: L'impact du Topik 80EC sur les paramètres morphométriques des testicules chez les lapins (le groupe témoin et les groupes traités)

Paramètres morphométriques	Témoin	G 1	G2	G 3
Poids (g)	9.966 ± 0.882	9.100 ± 4.7329	7.833 ± 0.608	1.033 ± 0.707
Longueur (cm)	3.483 ± 0.213	3.250 ± 0.104	3.133 ± 0.081	2.583 ± 0.194
Largeur (cm)	1.3500 ± 0.104	1.283 ± 0.075	1.233 ± 0.051	1.033 ± 0.081
Épaisseur (cm)	1.6667 ± 0.140	1.625 ± 0.108	1.391 ± 0.080	1.2167.216

A. Poids du testicule

Les résultats du poids sont résumés dans le **Tableau 26**, qui présente une comparaison des variations de poids des testicules entre les quatre groupes.

Tableau 26: Post Hoc de poids testiculaire

Groups	Tukey HSD Q statistic	Tukey HSD p-value	Tukey HSD inference
Témoin vs Groupe G1	3.1021	0.1593053	insignificant
Témoin vs G2	7.6358	0.0010053	** p<0.01
Témoin vs G3	15.2717	0.0010053	** p<0.01
G1 vs G2	4.5338	0.0212185	* p<0.05
G1 vs G 3	12.1696	0.0010053	** p<0.01
G2 vs G3	7.6358	0.0010053	** p<0.01

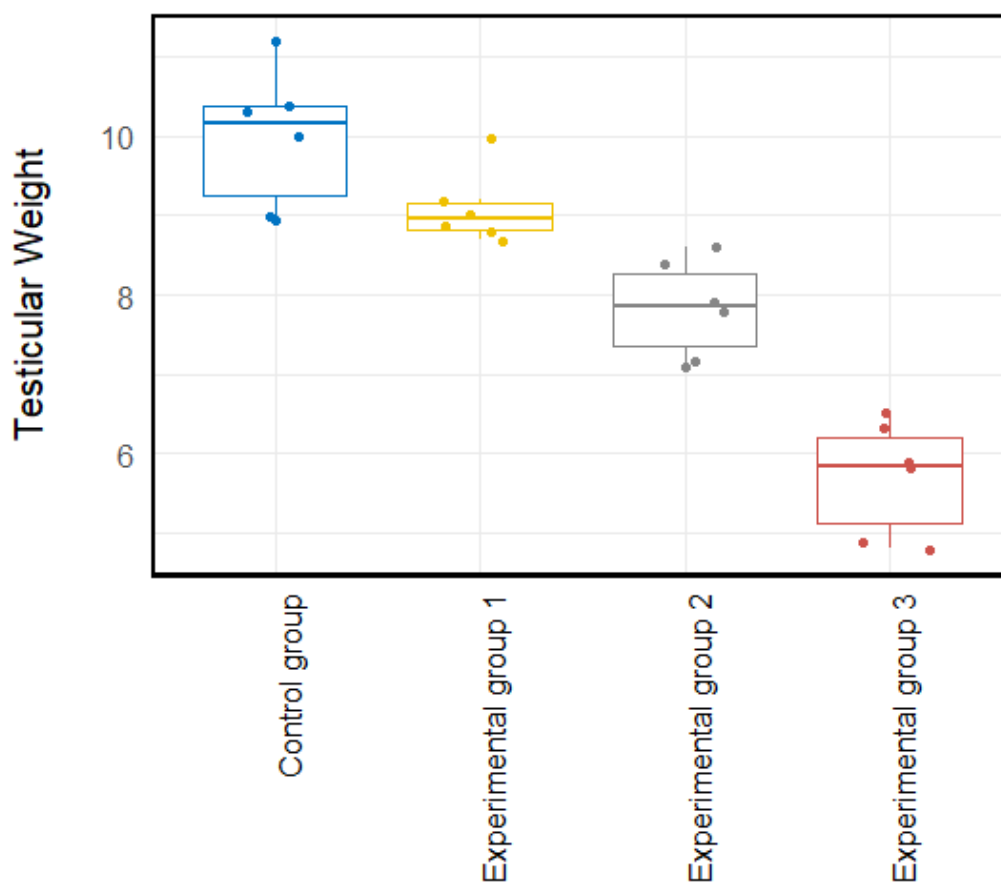


Figure 42: Répartition des valeurs du poids testiculaire en fonction des traitements.

La **Figure42** montre une diminution non significative du poids des testicules dans le groupe expérimental 1 par rapport au groupe témoin. Cependant, nous avons observé une diminution hautement significative entre les deux groupes expérimentaux G2 et G3 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre G1 et G3, et G2 et G3, avec également une diminution significative du poids des testicules dans G1 par rapport à G2.

Les résultats ont montré que le poids des testicules des lapins a diminué de manière significative ($P \leq 0,05$) après de longues périodes d'administration. Nous avons observé des différences hautement significatives entre les quatre groupes (valeur $p = 5,3902e-09$).

Une différence très significative a été observée entre les quatre groupes ($p < 0,01$). Une diminution non significative ($p > 0,05$) du poids testiculaire a été notée dans le groupe expérimental 1 par rapport au groupe témoin. Cependant, une diminution très significative

($p < 0,01$) du poids des testicules a été observée dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre le groupe 1 et le groupe 3, et entre le groupe 2 et le groupe 3.

De plus, une diminution significative ($p < 0,05$) du poids testiculaire a été relevée dans le groupe 1 par rapport au groupe 2.

B. Longueur des testicules

Les résultats du poids sont résumés dans le **Tableau 27**, qui présente une comparaison des variations de longueur des testicules entre les quatre groupes.

Tableau 27 : Post hoc de longueur des testicules

Groups pair	Tukey HSD statistique Q	Tukey HSD p-value	Tukey HSD inference
Témoin vs G1	3.5968	0.0833325	insignificant
Témoin vs G2	5.3953	0.0055010	** $p < 0.01$
Témoin vs G3	13.8735	0.0010053	** $p < 0.01$
G1 vs G2	1.7984	0.5827944	insignificant
G1 vs G3	10.2767	0.0010053	** $p < 0.01$
G2 vs G3	8.4783	0.0010053	** $p < 0.01$

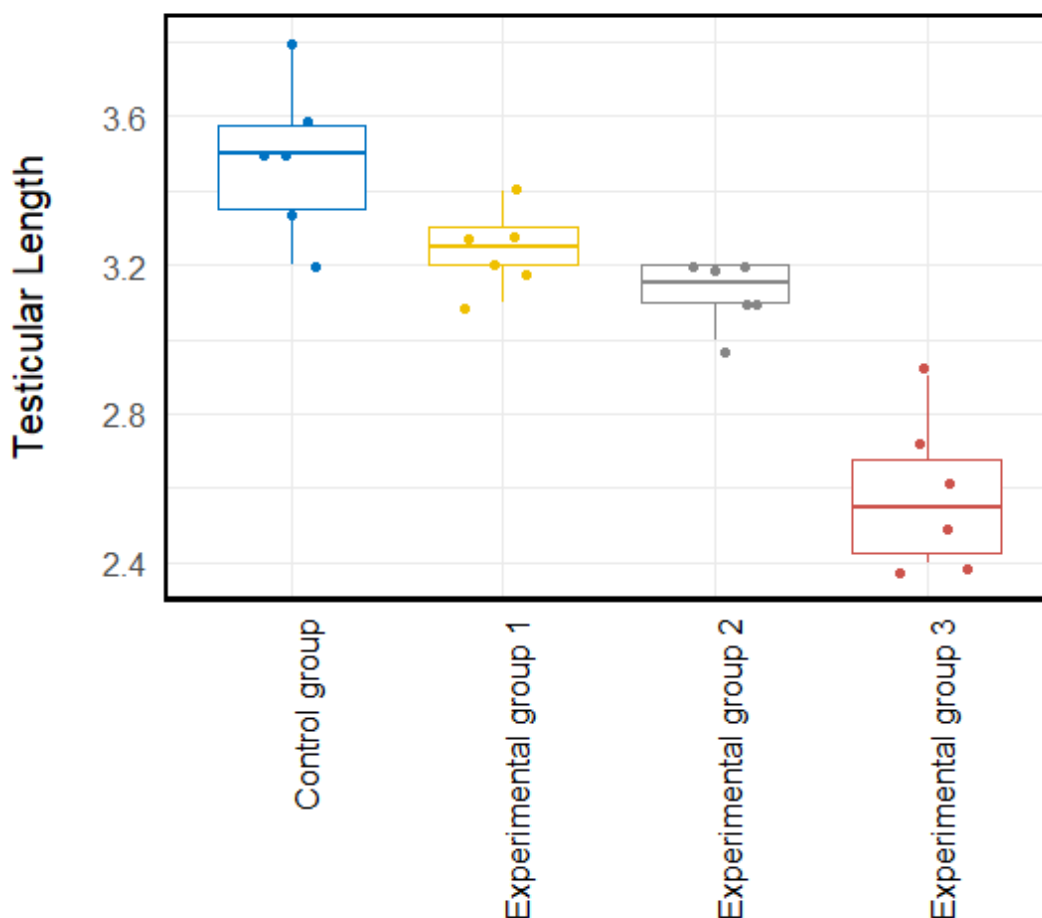


Figure 43: Répartition des valeurs de la longueur testiculaire en fonction des traitements

Figure43, montre une diminution non significative de la longueur des testicules du groupe expérimental 1 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre les deux groupes expérimentaux G1 et G2. Cependant, une diminution hautement significative de la longueur des testicules a été observée entre les groupes expérimentaux G2 et G3 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre G1 et G3, et G2 et G3.

Les résultats ont montré que la longueur des testicules des lapins était significativement ($P \leq 0,05$) réduite après la période d'administration, avec des différences hautement significatives observées entre les quatre groupes (valeur $p = 4,1342e-08$). Une différence très significative a été observée entre les quatre groupes ($p < 0,01$).

Une diminution non significative ($p > 0,05$) de la longueur des testicules a été notée dans le groupe expérimental 1 par rapport au groupe témoin. Cependant, une diminution hautement significative ($p \leq 0,01$) du poids des testicules a été observée dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre le groupe 1 et le groupe 3, et entre le groupe 2 et le groupe 3.

De plus, une diminution significative ($p < 0,05$) du poids testiculaire a été relevée dans le groupe 1 par rapport au groupe 2.

C. Largeur testiculaire :

Les résultats du poids sont résumés dans le **Tableau 28**, qui présente une comparaison des variations de longueur des testicules entre les quatre groupes.

Tableau 28: Post hoc de la largeur testiculaire

Groups pair	Tukey HSD statistique Q	Tukey HSD p-value	Tukey HSD inférence
Témoin vs G1	2.0255	0.4950865	insignifiant
Témoin vs G2	3.5446	0.0893311	insignifiant
Témoin vs G3	9.6210	0.0010053	** $p < 0.01$
G 1 vs G 2	1.5191	0.6905549	insignifiant
G 1 vs G 3	7.5955	0.0010053	** $p < 0.01$
G 2 vs G 3	6.0764	0.0018419	** $p < 0.01$

partie expérimentale : Résultats

Nous avons observé une diminution non significative de la largeur des testicules dans les groupes expérimentaux 1 et 2 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre les groupes expérimentaux G1 et G2. Cependant, nous avons constaté une diminution hautement significative de la largeur des testicules dans le groupe expérimental G3 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre le groupe expérimental G1 et G3, et entre G2 et G3 (**Figure 44**).

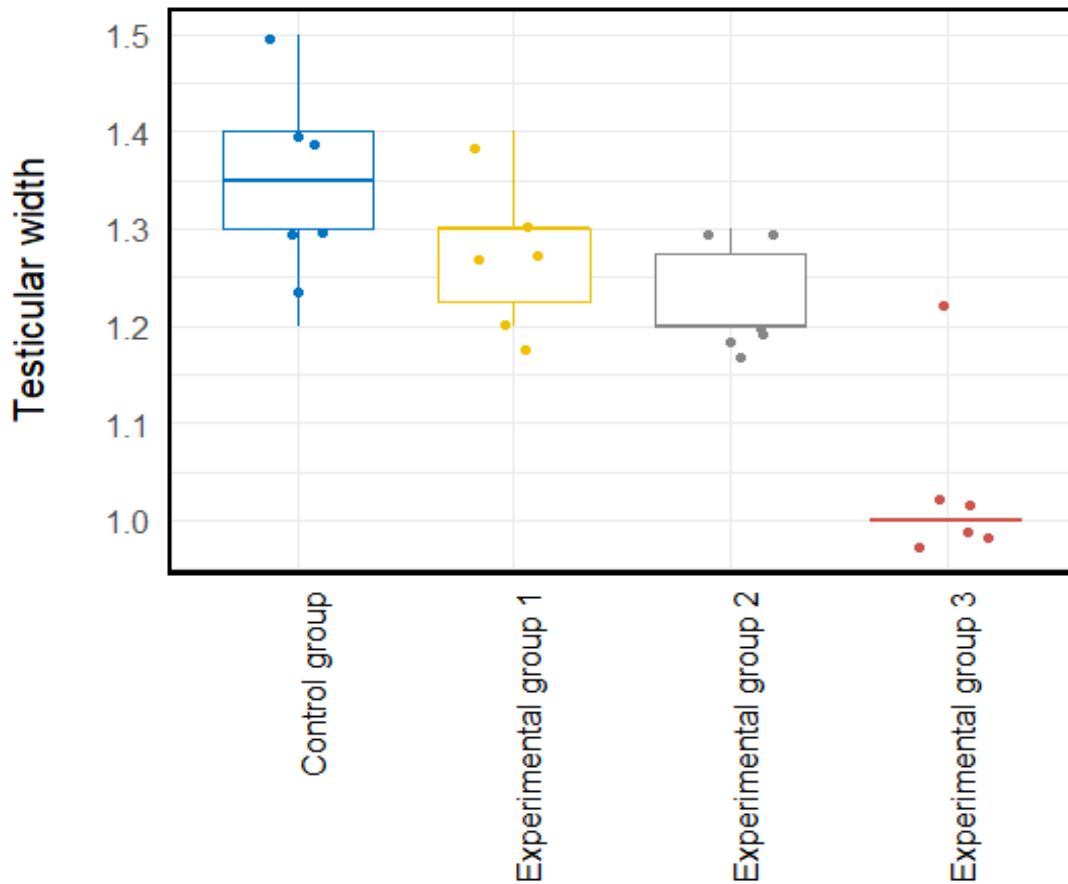


Figure 44: Répartition des valeurs de la largeur testiculaire en fonction des traitements

Les résultats ont montré que la largeur des testicules des lapins était significativement ($P < 0,05$) réduite après la période d'administration, avec des différences hautement significatives observées entre les quatre groupes (valeur $p = 4,1342e-08$)

Les résultats ont montré une différence hautement significative dans la largeur testiculaire entre les quatre groupes ($p \leq 0,01$).

Une diminution non significative ($p > 0,05$) de la largeur testiculaire a été observée dans les groupes expérimentaux 1 et 2 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre les groupes 1 et 2. Cependant, une diminution hautement significative ($p \leq 0,01$) de la largeur testiculaire a été observée dans le groupe expérimental 3 par rapport au groupe témoin, ainsi qu'entre les groupes 1 et 3 et entre les groupes 2 et 3 .

D. Épaisseur testiculaire

Les résultats ont montré que l'épaisseur des testicules des lapins avait diminué de manière significative ($P \leq 0,05$) après des périodes prolongées d'administration.

Nous avons trouvé des différences hautement significatives entre les quatre groupes (valeur $p = 6,7776e-07$) (**Figure 45 et Tableau29**).

Une différence hautement significative a été observée entre les quatre groupes ($p < 0,01$). Une diminution non significative de l'épaisseur testiculaire a été observée dans le groupe expérimental 1 par rapport au groupe témoin ($p > 0,05$).

En revanche, les résultats ont montré une diminution significative de l'épaisseur testiculaire entre les groupes expérimentaux 2 et 3 ($p \leq 0,05$).

De plus, une diminution hautement significative de l'épaisseur testiculaire a été observée dans les groupes expérimentaux 2 et 3 par rapport au groupe témoin ($p \leq 0,01$), ainsi qu'entre le groupe expérimental 1 et le groupe 2 ($p \leq 0,01$) et entre le groupe 1 et le groupe 3 ($p < 0,01$).

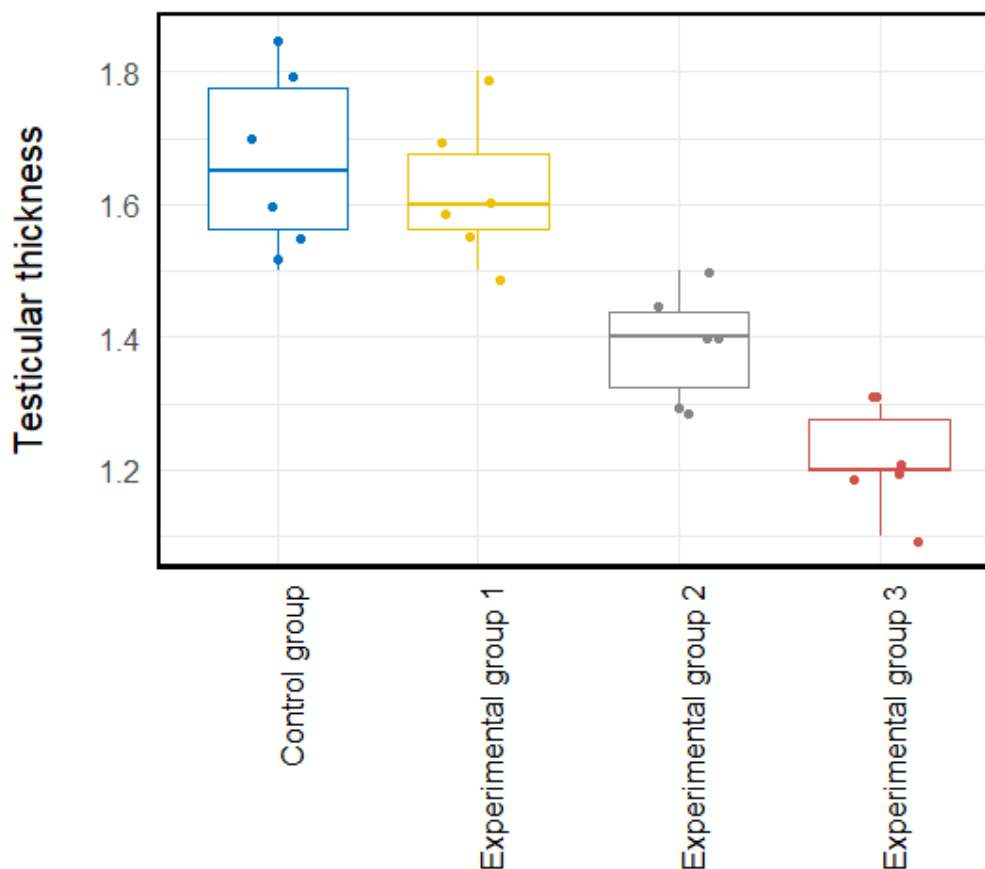


Figure 45 : Répartition des valeurs de l'épaisseur testiculaire en fonction des traitements.

Tableau 29: Post hoc de l'Epaisseur testiculaire

Groupes	Tukey HSD statistique Q	Tukey HSD p-value	Tukey HSD inference
Témoin vs G1	0.9787	0.8990458	insignifiant
Témoin vs G 2	6.4594	0.0010053	** p<0.01
Témoin vs G 3	10.5700	0.0010053	** p<0.01
G 1 vs G 2	5.4807	0.0047980	** p<0.01
G 1 vs G3	9.5913	0.0010053	** p<0.01
G 2 vs G 3	4.1105	0.0400620	* p<0.05

2.7. L'étude histologique

L'examen au niveau microscopique a révélé des observations histopathologiques. Afin d'obtenir une compréhension précise de l'organisation habituelle des testicules, il est essentiel de procéder à un examen approfondi des tubes séminifères, des cellules interstitielles et de la vascularisation stromale par analyse histologique. Sous microscopie optique, des anomalies morphologiques et histologiques ont été détectées, correspondant à des modifications des testicules.

Chez le groupe Témoin :

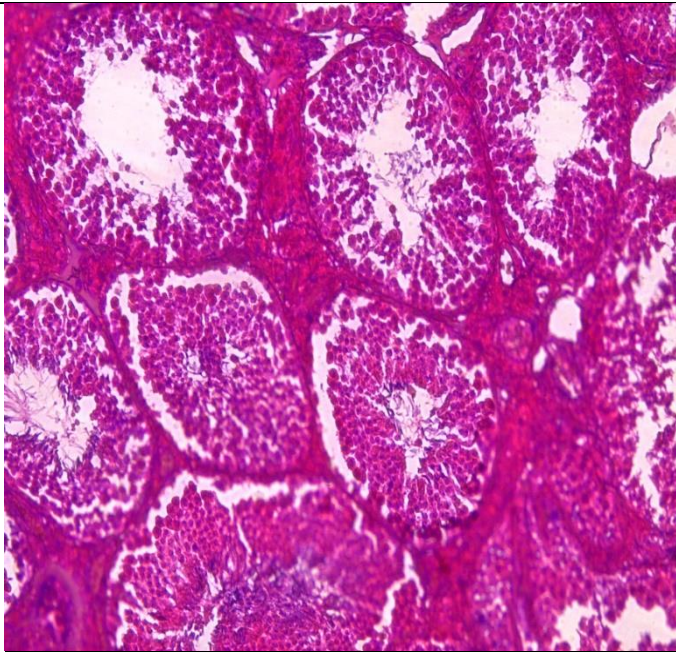
✓ Le Testicule :

Les lapins du groupe témoin présentaient l'agencement anatomique typique des testicules, caractérisé par la présence de spermatozoïdes pleinement développés à l'intérieur des tubes séminifères. Ces tubes affichaient un revêtement épithélial bien organisé, avec des espaces intertubulaires minimaux et un tissu interstitiel sain contenant des cellules de Leydig.

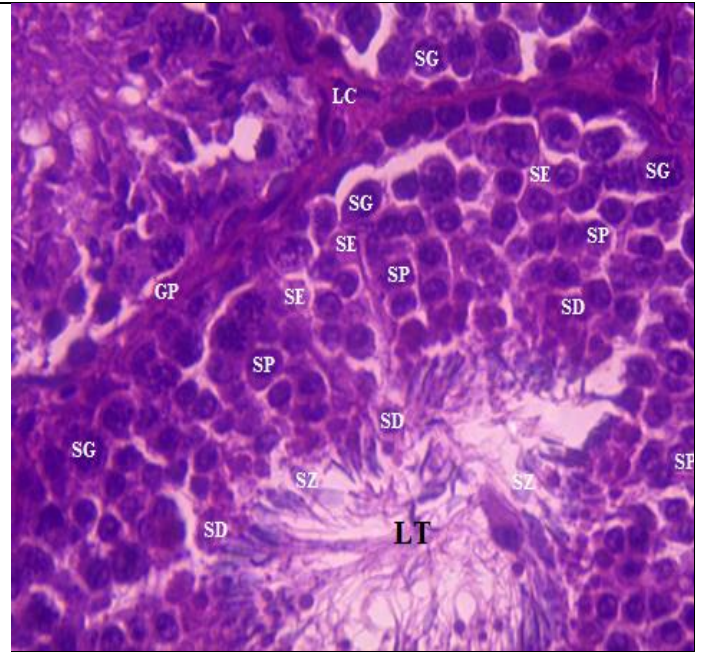
L'échantillon a été observé au microscope à un grossissement de 40X en utilisant la technique de coloration hématoxyline et éosine (**voir Figure 46 A**). Les tubes séminifères sont composés de cellules germinales à différents stades, à savoir les spermatogonies, les spermatocytes primaires, les spermatocytes secondaires, les spermatides et les spermatozoïdes matures, formant le revêtement de ces tubes. Les cellules de sertoli agissaient comme des barrières entre les couches cellulaires mentionnées. Dans une lumière exposée, une quantité notable de spermatozoïdes était présente, comme le montre **la figure 46 B** (coloration H&E, grossissement 100X).

✓ Epididyme :

L'apparence histologique de l'épididyme chez les lapins témoins était en grande partie normale. De plus, il est à noter que des spermatozoïdes matures sont conservés à l'intérieur de l'épididyme, comme le montre **la figure 46 C**, qui présente une image capturée à un grossissement de 40X en utilisant la technique de coloration Hématoxyline et Éosine (H&E).

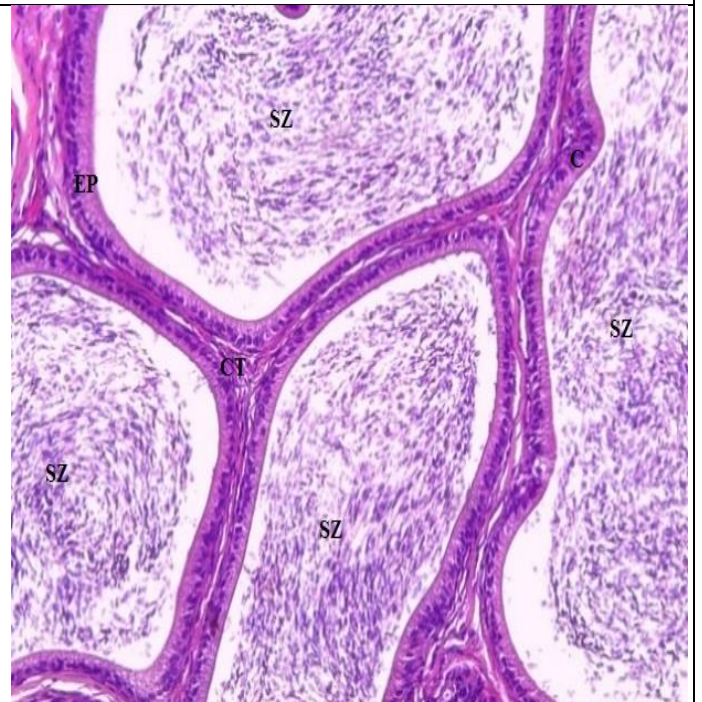


A



B

Figure 46 : Photomicrographies des coupes transversales des testicules du groupe témoin. a : Tubules séminifères (TS), Espaces intertubulaires (EI) (coloration H&E, grossissement 40X). b : Spermatogonies (SG), Spermatocytes secondaires (SP), Spermatides (SD) et spermatozoïdes matures (SZ) dans la lumière du tubule (LT) (coloration H&E, grossissement 100X). c : Tissu conjonctif propre (TC), Épithélium pseudostratifié (EP), et cellules (C) avec spermatozoïdes matures (SZ) (coloration H&E, grossissement 40X).



C

- **Chez les groupes traités.**

Des modifications structurelles ont été observées dans les tissus testiculaires des lapins traités. Ces changements étaient particulièrement graves dans le groupe 3, caractérisés par un état désorganisé du tissu interstitiel et une distorsion des tubes séminifères. L'épithélium germinatif présentait des altérations évidentes.

✓ **Testicule :**

Une structure déformée a été observée, comme montré dans la **Figure47** (H&E, 40X). De plus, il y avait un détachement des cellules germinales de la membrane basale sous-jacente, avec une vacuolisation cytoplasmique au sein des tubes séminifères, comme illustré dans la **Figure48**.

La dégénérescence des composants spermatogénétiques a également entraîné une réduction de l'intensité des cellules germinales. De plus, des cellules nécrotiques ont été fréquemment observées à l'intérieur des tubes séminifères. Les lumières des tubes séminifères apparaissaient vides dans certains cas, ce qui indiquait une diminution du diamètre, entraînant leur rétrécissement.

Une accumulation sévère de fibres de collagène dans l'espace interstitiel, avec une abondance de cellules nécrotiques au sein des tubes séminifères, a également été observée (**Figure49**).

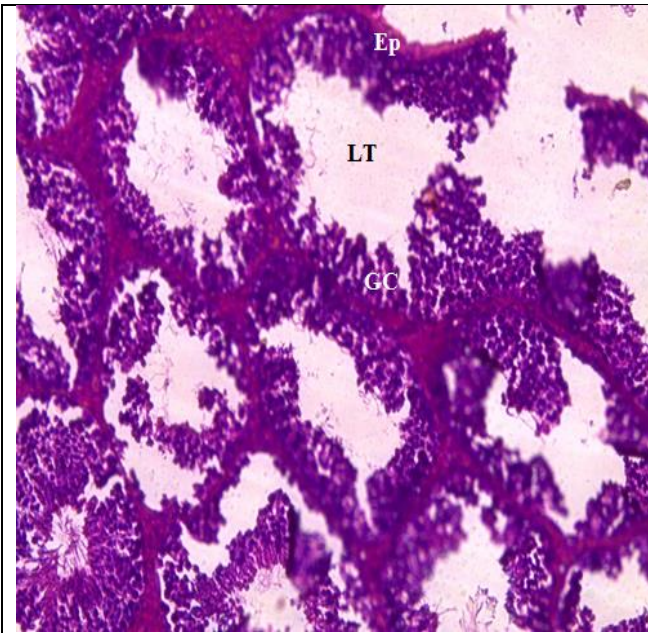


Figure 47 : Photomicrographie des testicules des lapins traités, montrant une distorsion des tubules séminifères (TS) avec un état désorganisé du tissu interstitiel et une gaine périlitubulaire anormale, ainsi que l'absence de spermatozoïdes dans la lumière du tubule (coloration H&E, grossissement 40X).

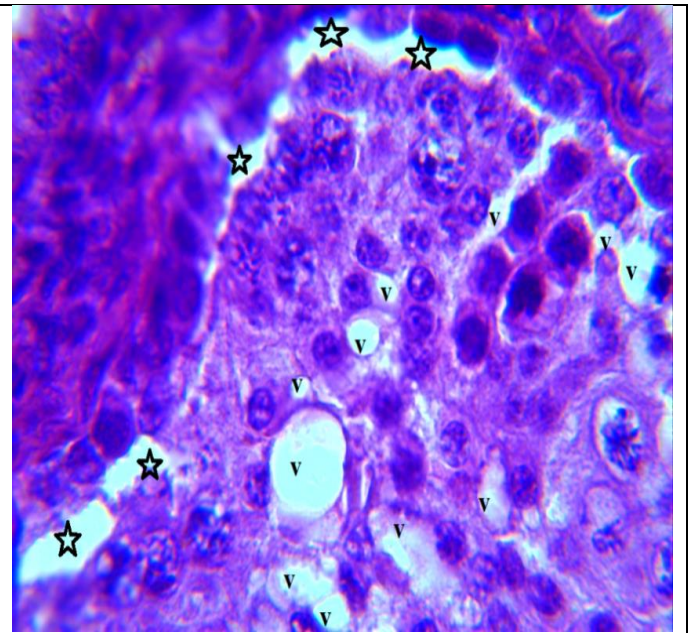


Figure 48 : Photomicrographie des testicules des lapins traités montrant le détachement des cellules germinales de la membrane basale sous-jacente, ainsi que la vacuolisation cytoplasmique (v) et des cellules nécrotiques à l'intérieur des tubules séminifères, avec des espaces vides irréguliers entre les cellules (coloration H&E, grossissement 100X).

✓ **Epididyme :**

La structure désorganisée et le tissu conjonctif déformé étaient tapissés d'un épithélium désorganisé et de couches cellulaires, avec peu ou parfois l'absence de spermatozoïdes stockés dans la lumière de l'épididyme. Il y avait une absence totale de spermatozoïdes stockés dans l'épididyme (**Figure 50**).

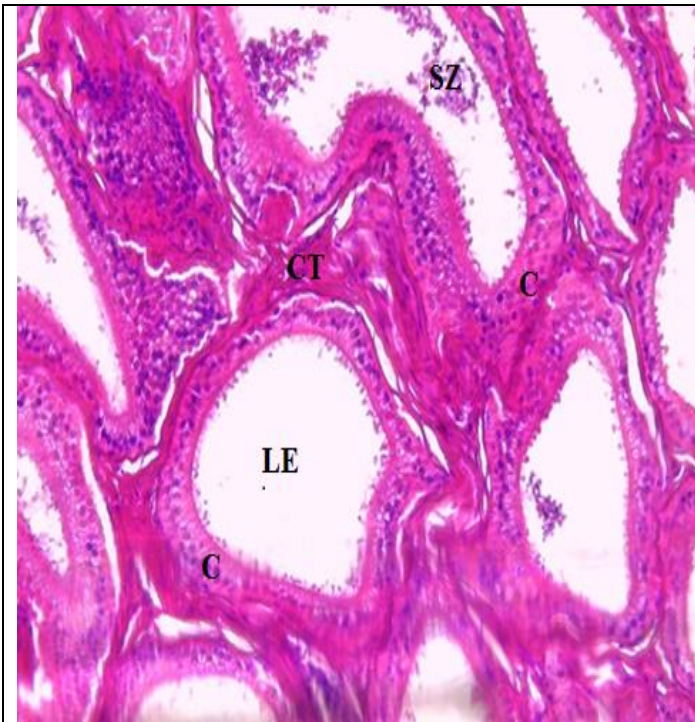


Figure50 : Photomicrographie de l'épididyme des lapins traités montrant une structure désorganisée et un tissu conjonctif déformé (CT), tapissé par un épithélium et des couches cellulaires (C) désorganisées, avec quelques spermatozoïdes stockés et parfois une absence dans la lumière épидидymaire (coloration H&E, grossissement 40X).



Figure49 : Photomicrographie des testicules des lapins traités montrant une accumulation accrue de fibres de collagène dans la matrice extracellulaire de leurs tissus interstitiels testiculaires (FTI), avec une abondance de cellules nécrotiques au sein des tubules séminifères (coloration trichrome d'Azan, grossissement 40X).

2.8. Spermogramme :

À partir d'analyse du sperme, voici un résumé de résultat présenter par plusieurs tableaux pertinents pour une analyse approfondie, incluant des descriptifs, des résultats d'ANOVA, des résultats de test post-hoc (Tamhane), et les effets spécifiques de l'herbicide sur la variable étudiée (mobilité ; vitesse ; vitalité et concentration)

2.8.1. La mobilité :

L'ANOVA montre une différence hautement significative entre les groupes pour la mobilité ($F = 288.644$, $p \leq 0.001$) (**Tableau 30, 57 et Figure51**), indiquant que les différentes doses de pesticide administrées aux groupes ont un effet marqué sur cette variable. Plus précisément, les moyennes des différents groupes révèlent une tendance claire : plus la dose de pesticide est élevée, plus la mobilité diminue :

- Le groupe témoin, qui n'a pas reçu de pesticide, présente une mobilité moyenne de 73.97, avec une variation relativement faible (écart-type = 2.94). ce qui représente la référence de la comparaison.
- Le groupe 1, qui a reçu une faible dose de pesticide 1mg /kg, montre une mobilité moyenne de 62.13, nettement inférieure à celle du groupe témoin, indiquant déjà une réduction significative de la mobilité.
- Le groupe 2, ayant reçu une dose de 4mg/kg, a une mobilité moyenne de 50.64, soit une diminution encore plus marquée par rapport aux groupes précédents.
- Enfin, le groupe 3, exposé à la dose la plus forte de Clodinafop Propargyl 20mg/kg, présente une mobilité moyenne de 39.87, la plus faible de tous les groupes.

Tableau30 : La mobilité des spermatozoïdes (%)

Groupes	Témoin	G 1	G 2	G 3
Moyenne ± Écart-Type (%)	73.97 ± 2.94	62.12 ± 2.11	50.64 ± 2.01	39.87 ± 0.88

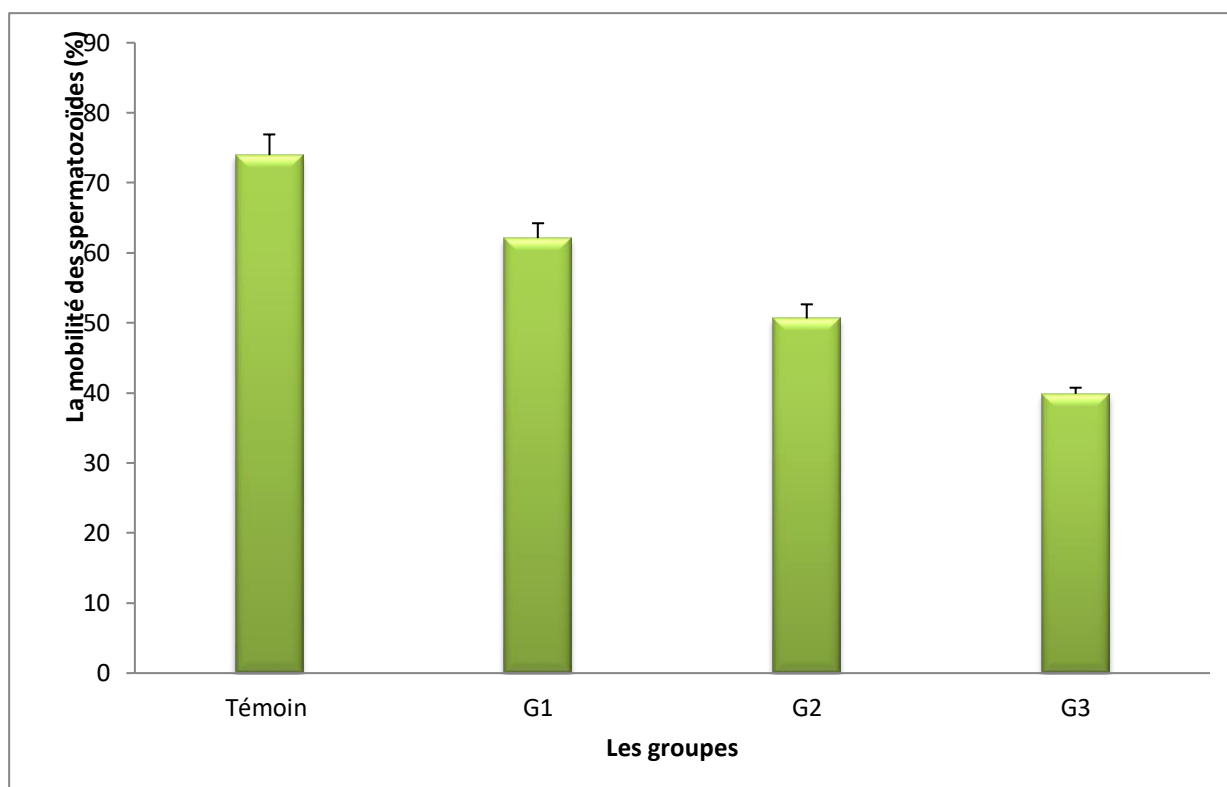


Figure51 : La mobilité des spermatozoïdes (%) ($M \pm SE$, $n=6$).

Le test post-hoc de Tamhane, utilisé en raison des écarts-types inégaux entre les groupes, confirme que toutes les différences entre les groupes sont statistiquement significatives ($p \leq 0.001$). Par exemple, la différence entre le groupe témoin et le groupe 1 est de 11.84, et elle est encore plus marquée entre le groupe témoin et le groupe 3, avec une différence de 34.10. Cela montre une relation dose-réponse claire : plus la dose de l'herbicide est élevée, plus la mobilité des sujets sont affectée négativement.

Le test post-hoc est utilisé pour comparer les moyennes entre les groupes après avoir trouvé une différence significative dans l'ANOVA. Il permet de déterminer quelles paires de groupes sont significativement différentes. Le test de Tukey fournit des informations sur les différences de moyennes entre chaque paire de groupes, les intervalles de confiance pour chaque différence et les valeurs p pour chaque comparaison. Les résultats du test de Tukey montrent que toutes les paires de groupes comparées sont statistiquement significativement différentes les unes des autres ($p \leq 0.05$). Cela indique que les doses de l'herbicide ont un effet significatif sur la mobilité des spermatozoïdes, avec des différences marquées entre les groupes.

Les résultats indiquent que l'herbicide a un effet significatif sur la mobilité, avec des réductions marquées de la mobilité à mesure que la dose de l'herbicide augmente. La différence la plus importante est observée entre le groupe témoin et le groupe traité à la dose la plus élevée (3), avec une réduction de 34.10.

2.8.2. La vitesse

Pour la vitesse, les résultats de l'ANOVA sont également significatifs ($F = 62.973$, $p \leq 0.001$), indiquant que les groupes diffèrent considérablement les uns des autres en fonction de la dose de l'herbicide Clodinafop Propargyl administrée.

La tendance observée pour la mobilité se reflète également ici : plus la dose est élevée, plus la vitesse des spermatozoïdes diminuent (Tableau 31 et Figure 52).

- Le groupe T a une vitesse moyenne de 34.66, la plus élevée parmi tous les groupes, avec un écart-type faible (0.72), ce qui reflète une cohérence dans les performances de vitesse des spermatozoïdes chez des sujets non traité par l'herbicide
- Le groupe 1 montre une vitesse moyenne de 29.81, indiquant une réduction notable par rapport au groupe Témoin.
- Le groupe 2 affiche une vitesse moyenne de 23.04, une chute encore plus importante par rapport aux groupes précédents.
- Le groupe 3, avec la plus forte dose de l'herbicide, présente une vitesse moyenne de 13.03, la plus basse de tous les groupes, et un écart-type plus élevé (4.30), reflétant une diminution des performances de ce groupe.

Tableau31: La vitesse des spermatozoïdes ($\mu\text{m/s}$)

Groupes	Témoin	G 1	G 2	G 3
Moyenne \pm Écart-Type ($\mu\text{m/s}$)	34.66 \pm 0.72	29.83 \pm 0.84	23.05 \pm 1.08	13.10 \pm 0.26

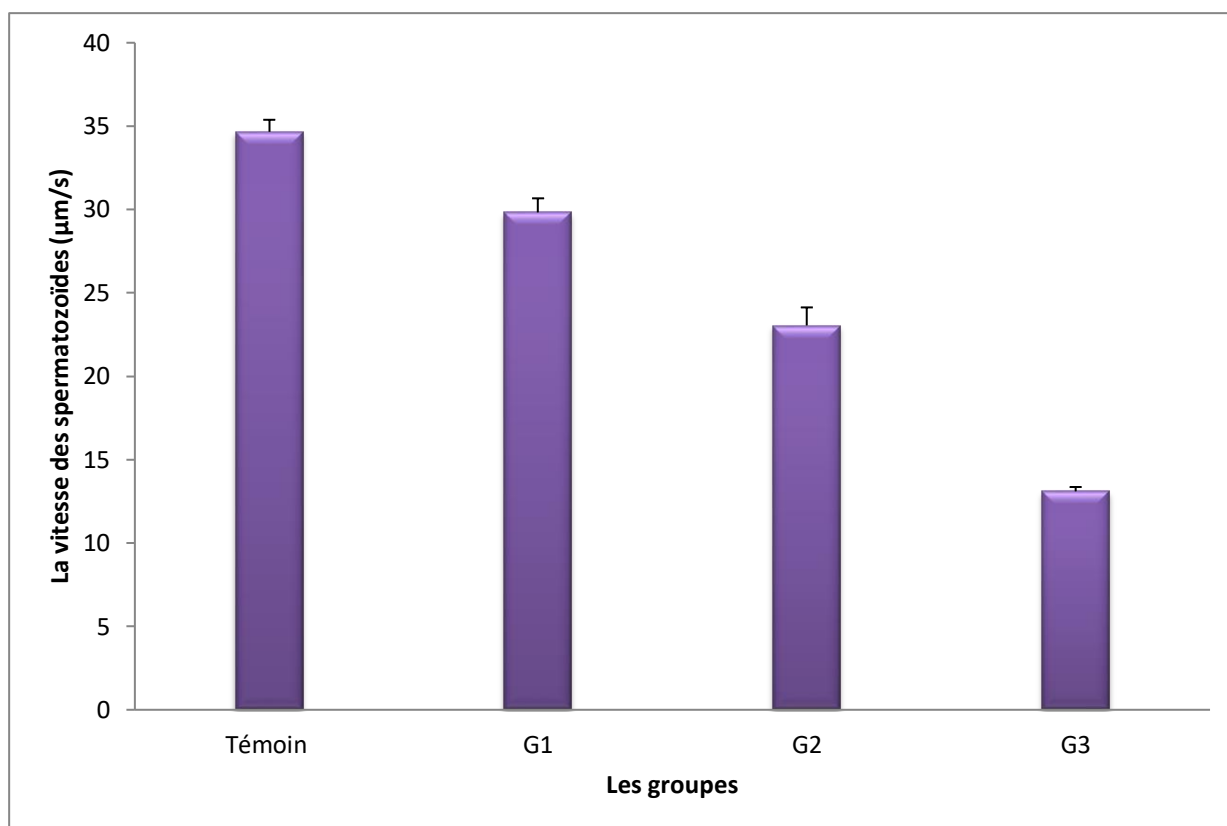


Figure 52: La vitesse des spermatozoïdes (µm/s) ($M \pm SE$, $n=6$).

Le test post-hoc de Tamhane (voir tableau annexes) confirme ici aussi que les différences entre les groupes sont significatives ($p \leq 0.05$).

Par exemple, la différence de vitesse entre le groupe témoin et le groupe 1 est de 4.85, tandis que la différence entre le groupe témoin et le groupe 3 est de 19.88. De même, des différences significatives sont observées entre les autres groupes, comme entre le groupe 1 et le groupe 3 (15.03), soulignant l'impact croissant du Clodinafop Propargyl sur la vitesse des spermatozoïdes avec des doses plus élevées.

Les résultats indiquent que l'herbicide a un effet significatif sur la vitesse, avec des réductions marquées de la mobilité à mesure que la dose de l'herbicide augmente. La différence la plus importante est observée entre le groupe témoin et le groupe traité à la dose la plus élevée (G3), avec une réduction de 34.10.

2.8.3. La concentration des spermatozoïdes

À mesure que la concentration de l'herbicide augmente (groupes 1, 2 et 3), la moyenne de la concentration de spermatozoïdes diminue. Le groupe 3 à la moyenne la plus basse (105,83), indiquant une réduction importante de la concentration de spermatozoïdes par rapport au groupe témoin (T) ce qui suggère qu'en l'absence ou avec la faible concentration de Clodinafop Propargyl (G1), la concentration de spermatozoïdes est relativement élevée (**Tableau 32 et Figure53**)

- Le groupe témoin, a une concentration moyenne 397,67, ce qui représente la référence de la comparaison
- Le groupe1 traité par 1mg/kg de Clodinafop Propargyl indiquant que sans ou avec une faible concentration de traitement, la concentration de spermatozoïdes reste élevée. (donc pas de différence significatif)
- Avec l'augmentation de la dose (G2 reçu 4mg/kg, G3 reçu 20mg/kg), la moyenne de la concentration de spermatozoïdes diminue. Le groupe 3 (traité avec la concentration la plus élevée de Clodinafop Propargyl) montre une diminution notable de la concentration de spermatozoïdes.

L'ANOVA sont également significatifs ($F = 87.880, p \leq 0.001$) (**Tableau61**), indiquant que les groupes diffèrent considérablement les uns des autres en fonction de la dose de l'herbicide Clodinafop Propargyl administrée

Les résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir un effet dose-dépendant de l'herbicide sur la concentration de spermatozoïdes, avec des concentrations plus élevées de Clodinafop Propargyl réduisant la concentration de spermatozoïdes dans le sperme des lapins traités.

Tableau32 : La concentration des spermatozoïdes (10^6 spz /ml)

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (10^6 spz /ml)	397,67 ± 52,17	282,50 ± 18,56	216,00 ± 11,56	105,83 ± 29,65

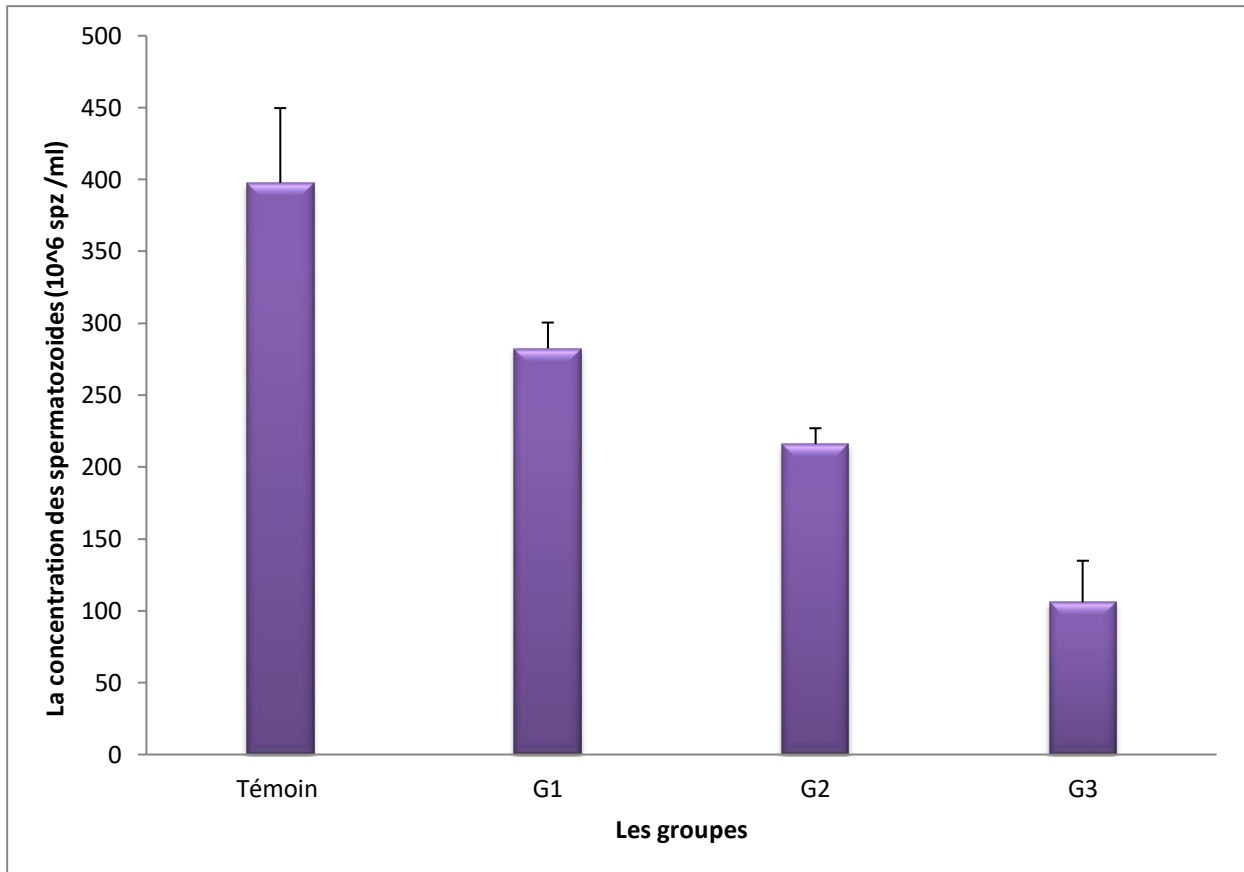


Figure 53: La concentration des spermatozoïdes (10^6 spz /ml ($M \pm SE$, $n=6$)).

Le test post-hoc (Tukey) basé sur les résultats de l'ANOVA a montré :

- p (Post-hoc) : Les valeurs de p sont très faibles pour chaque traitement, indiquant que les différences entre les groupes sont statistiquement significatives.
- L'herbicide montre un effet significatif sur la concentration ou la vitesse des spermatozoïdes (selon la variable mesurée), avec des différences marquées entre tous les groupes (témoin et traités).
- Les traitements avec des doses plus élevées (G2 et G3) ont des effets plus prononcés par rapport au groupe témoin et aux G1.



Figure54 : Résultat d'observation microscopique des spermatozoïdes (concentration) (**Photo personnel, 2024**)

2.8.4. La Vitalité :

L'analyse des résultats a révélé par rapport au groupe témoin, une diminution de la vitalité des spermatozoïdes chez les groupes traités (**Tableau33 et Figure55**). L'analyse statistique (ANOVA) des résultats a révélé par rapport au groupe témoin, une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la vitesse des spermatozoïdes chez les groupes traités.

Tableau 33: La vitalité des spermatozoïdes (%)

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (%)	71.17 ± 8.91	59.00 ± 8.79	47.25 ± 5.68	32.40 ± 1.85

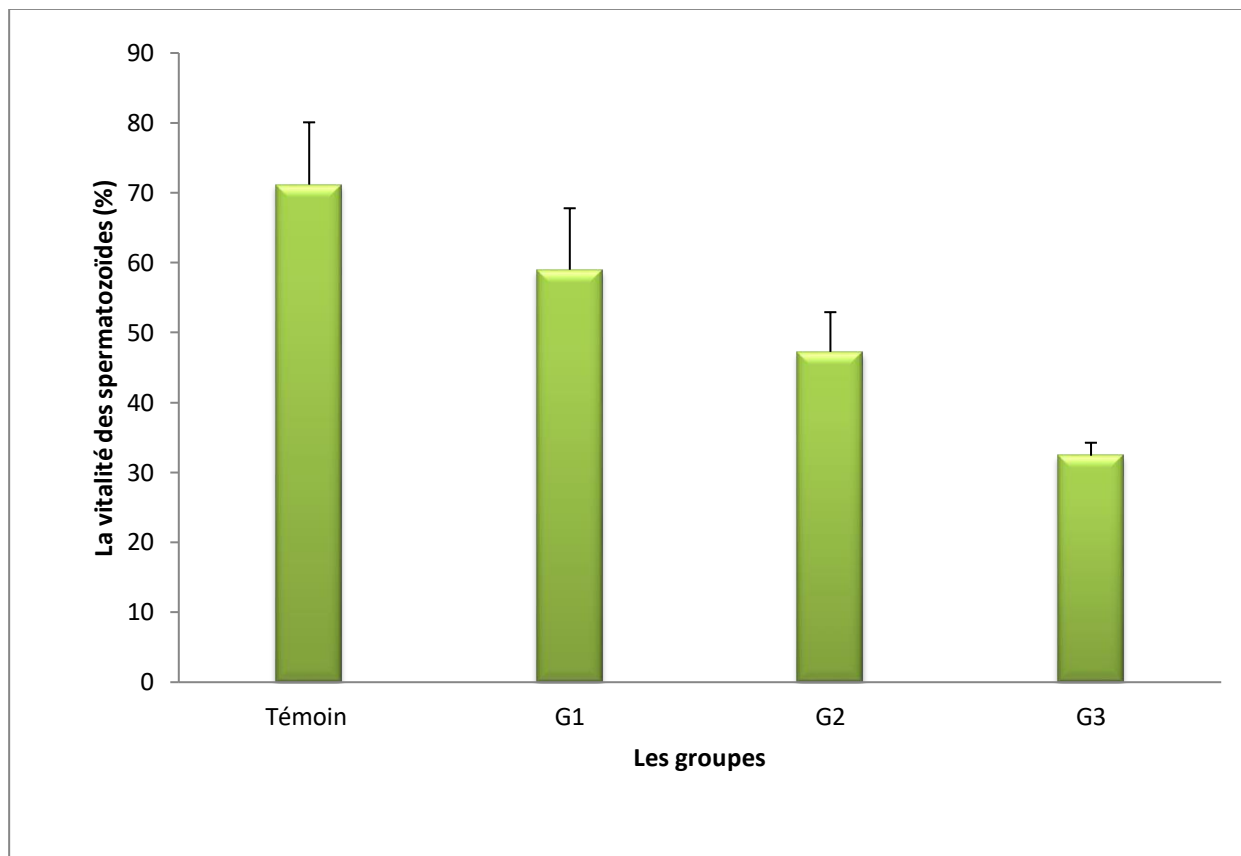


Figure55 : La vitalité des spermatozoïdes (%) ($M \pm SE$, $n=6$).

Le test post-hoc de Tukey a révélé que tous les traitements diffèrent significativement les uns des autres, et que l'herbicide a un effet significatif sur la vitalité des spermatozoïdes mesurée.

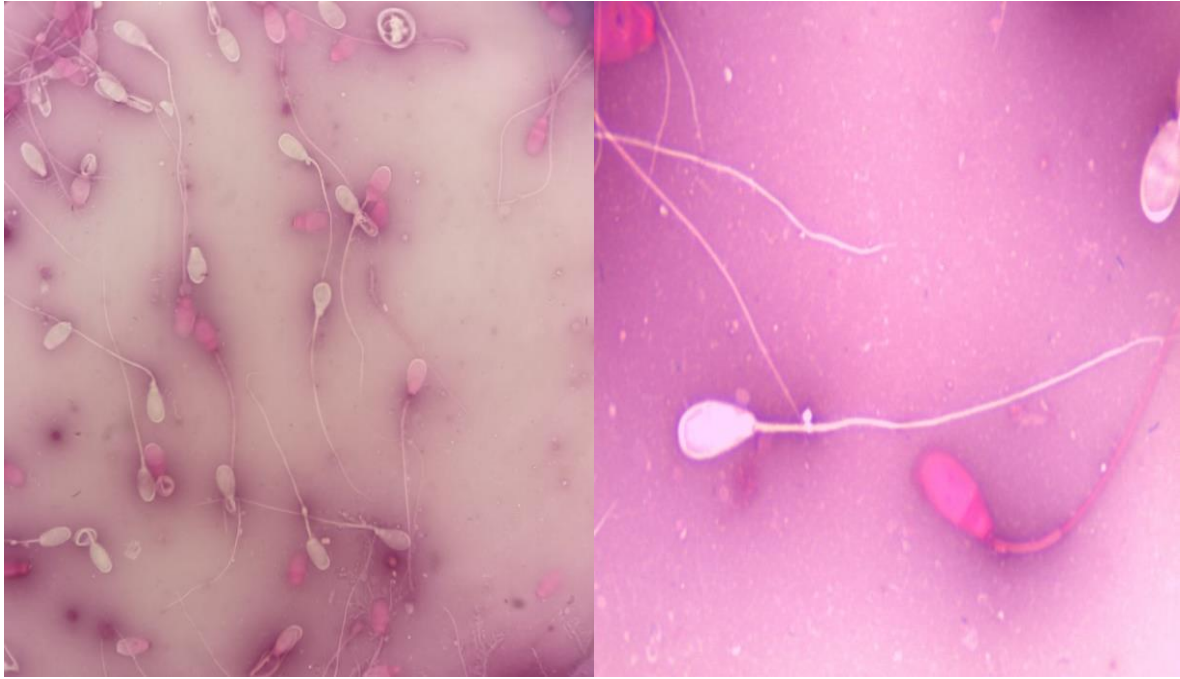


Figure 56: Les spermatozoïdes. vivants (non colorés) et morts (colorés). Sous microscope optique au grossissement de 40× et 100×

2.9. Dosage de Testostérone :

Les différences de moyennes entre tous les groupes traités par l'herbicide et le groupe témoin sont significatives. Les résultats montrent que l'herbicide réduit progressivement le taux de Testostérone dans le sang, à mesure que la dose augmente (**Tableau 34 et Figure57**).

Tableau 34: La variation du taux plasmatique de Testostérone (nm/l)

Groupes	Témoin	G1	G2	G3
Moyenne ± Écart-Type (nmol/l)	11.14 ± 0.93	7.66± 0.67	5.75 ± 0.81	0.95 ± 0.72

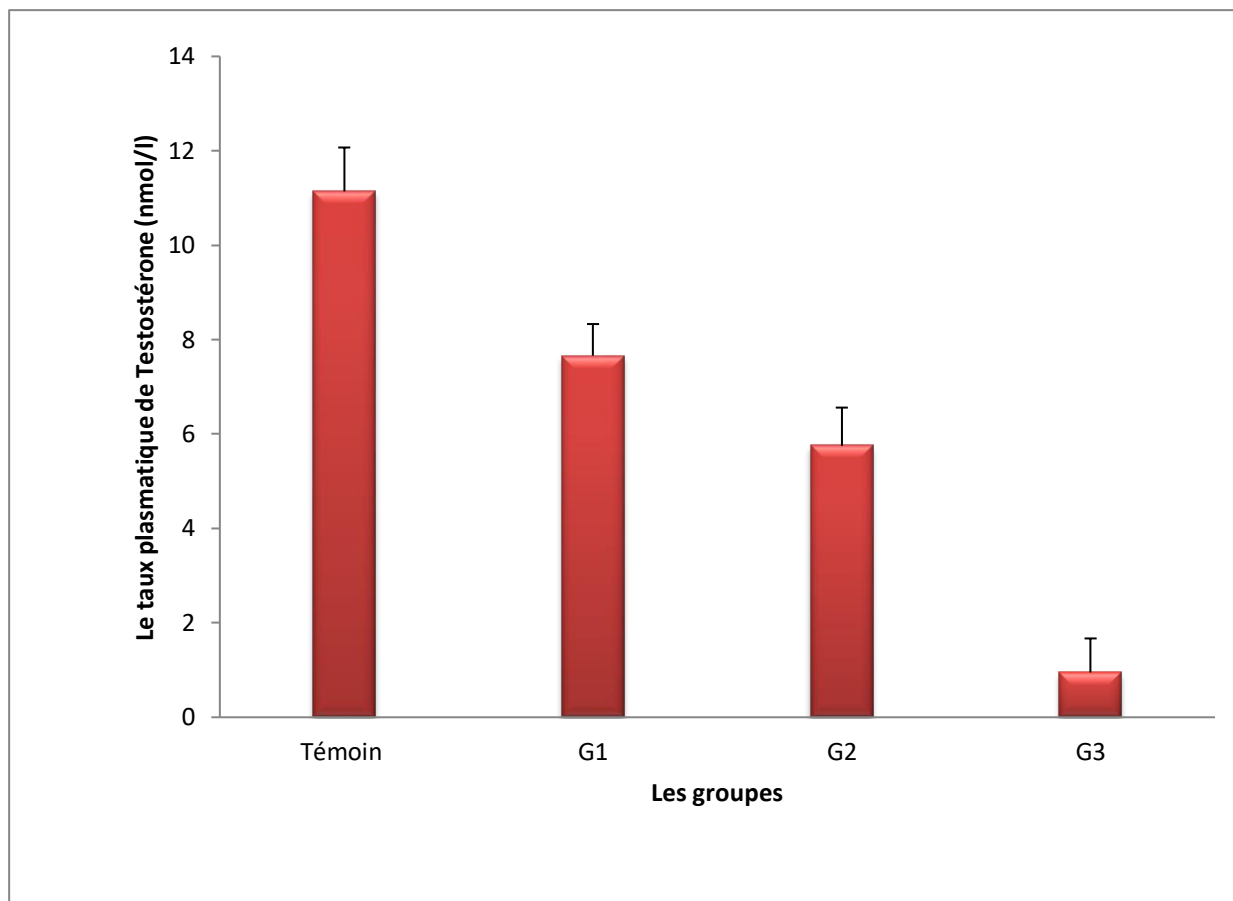


Figure57 : La variation du taux plasmatique de Testostérone (nm/l) ($M \pm SE$, $n=6$).

Les taux de testostérone ont montré une diminution claire et progressive dans les groupes expérimentaux par rapport au groupe témoin. Le groupe témoin a présenté la concentration la plus élevée ($11,14 \pm 0,93$ nmol/L), reflétant des valeurs physiologiques normales, tandis que le groupe G1 a montré une réduction modérée ($7,66 \pm 0,67$ nmol/L), indiquant un effet inhibiteur. Cette diminution est devenue plus marquée dans le groupe G2 ($5,75 \pm 0,81$ nmol/L), suggérant une suppression plus importante de la sécrétion de testostérone. En revanche, le groupe G3 a présenté une chute très sévère des niveaux de testostérone ($0,95 \pm 0,72$ nmol/L), traduisant un effet fortement suppressif sur la production hormonale. Globalement, ces résultats mettent en évidence une diminution dose-dépendante de la testostérone du groupe témoin vers le groupe G3.

L'ANOVA montre qu'il y a une différence significative entre les groupes ($p < 0.000$), ce qui est confirmé par les tests post-hoc.

Discussion

3. Discussion

Notre étude démontre que le Topik80EC a un impact nocif sur les paramètres physiologiques (le poids corporel, le poids et la morphométrie des organes cibles de la toxicité (foie, reins, rate, testicule), ainsi que sur des paramètres hématologiques (FNS). Des lapins mâles (*Oryctolagus Cuniculus*), en particulier en ce qui concerne la fonction reproductive.

3.1. Impact du Topik80 EC sur le poids corporel

La réduction du poids corporel pourrait résulter de plusieurs facteurs, notamment un ralentissement du métabolisme basal, des effets sur le système digestif et l'activation des mécanismes de défense du corps pour éliminer les substances toxiques, ce qui pourrait également influencer la prise de poids. La perte de poids entraîne une diminution de la dépense énergétique et une baisse de l'activité métabolique (**Bosy-Westphal et al., 2009**). Nos résultats mettent en évidence les effets néfastes du Topik80EC sur la prise de poids des lapins mâles, suggérant ainsi une perturbation significative de leur santé métabolique et générale. De manière similaire, une étude menée par (**Heba et al., 2023**), montre que la diminution du poids corporel des rats ayant reçu le clodinafop-propargyl (0,98%) pourrait être attribuée à la perte d'eau par la peau et l'urine, à un ralentissement des mouvements et à une perte d'appétit après une administration de 7 jours. Ce résultat est corroboré par une étude précédente (**El-Abd et al., 2022**) qui a observé que le clodinafop-propargyl avait entraîné une réduction du poids corporel des rats après 15 jours de traitement. De même, des recherches antérieures menées par **l'Autorité européenne de sécurité des aliments (2020)** ont rapporté que le clodinafop-propargyl provoquait une réduction du poids corporel chez les souris mâles.

Les résultats de l'étude menée par **Derouiche et al. en 2018**, après l'administration de Metribuzine, indiquent une baisse significative du poids corporel des lapins. Les auteurs suggèrent que cette diminution pourrait être due à une réduction de la consommation alimentaire au cours de l'expérience. Ces constatations sont cohérentes avec celles de l'étude de **Morgan** qui a administré du Metribuzine à des lapins pendant 6 à 18 jours. Cette étude a mis en évidence une corrélation entre la diminution de la prise alimentaire et la perte de poids des lapines durant le traitement (**Morgan, 2001**). Cependant, il est probable que cette perte de poids soit surtout causée par une anorexie induite par l'ingestion prolongée de ce xénobiotique (**Zaheer et al., 2013**).

3.2. Impact du Topik80 EC sur L'hématologie

L'analyse du FNS a révélé une augmentation du nombre de globules blancs dans les groupes traités avec une dose de 1 mg et 4mg/kg de Topik80EC (groupe 1 et 2). En revanche, une réduction du nombre de globules blancs a été observée dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée de 20 mg/kg. Par ailleurs, une diminution du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine, des plaquettes et de l'hématocrite a été notée dans les groupes traités respectivement avec les doses de 4 mg/kg et 20 mg/kg.

La diminution des paramètres hématologiques tels que les globules rouges, l'hémoglobine, les plaquettes et l'hématocrite dans les groupes recevant les doses plus élevées peut suggérer un effet toxique du Topik80EC à ces concentrations. Cette observation pourrait indiquer une altération de la fonction de la moelle osseuse ou une perturbation des processus physiologiques liés à la production de ces cellules sanguines Il est aussi à noter que la diminution moins marquée dans le groupe1.

En revanche, l'augmentation des globules blancs dans les groupes traités à la dose de 1 mg et 4 mg/kg pourrait être le signe d'une réponse inflammatoire ou immunitaire stimulée par l'herbicide à cette dose. Cependant, cette augmentation pourrait aussi être le reflet d'une tentative de l'organisme de compenser un stress physiologique induit par l'exposition au produit.

De même, l'étude de **Ati (2024)** a montré que traitement des lapins par l'herbicide glyphosate à des dose croissante (de 1 mg ; 200 mg/kg/pc) pendant 6 jours par semaine pendant 4 semaines, avait considérablement diminué le nombre de globules rouges (RBC) avec l'augmentation des doses, ainsi que les niveaux d'hémoglobine et des globules blancs (WBC), probablement en raison de ses effets sur la moelle osseuse. De même l'étude de **Medjdoub et al.(2018)** a montré que l'exposition au Metribuzin entraîne l'activation et la stimulation de la prolifération des lymphocytes.

L'augmentation des niveaux de WBC pourrait être attribuée à des stimuli de dommage et à la production de radicaux libres (**Khan et al., 2013**). Des résultats similaires ont été constatés par **George et Shukla (2013)** ainsi que **Jasper et al. (2012)**, qui ont montré que le traitement par glyphosate entraînait des niveaux significativement plus faibles d'hématocrite, de volume

corpusculaire moyen et de concentrations moyennes d'hémoglobine par rapport au groupe témoin. Cependant, l'augmentation des globules blancs était liée au stress oxydatif.

De plus, nos résultats sont similaires à ceux révélés par **Riaz et Yousefzay (2017)** chez des lapins mâles traités avec 75 mg/kg de malathion et de cyperméthrine. Toutefois, des recherches in vitro menées par **Martinez et al. (2010)** ont démontré que le glyphosate était cytotoxique pour les cellules mononuclées périphériques humaines, bien qu'aucun changement n'ait été observé dans le nombre total de leucocytes.

De plus, nos résultats sont en accord avec ceux révélés par **Derouiche Samir (2019)**, qui ont montré une augmentation significative du nombre de globules blancs (WBC) et des lymphocytes sous l'effet du Metribuzin par rapport au groupe témoin. Cependant, contrairement à notre étude, où une diminution des plaquettes (PLT) a été observée chez les groupes traités par l'herbicide TOPIK80EC, l'étude de Derouiche a noté une augmentation des plaquettes.

3.3. Impact du Topik80 EC sur Le foie

Le foie est un organe crucial, le principal organe détoxifiant du corps (**Junsong, 2015**), il joue également un rôle central dans l'homéostasie métabolique assurant des fonctions essentielles telles que le métabolisme des nutriments, la régulation du volume sanguin, le soutien du système immunitaire, le contrôle endocrinien des voies de signalisation de la croissance, l'homéostasie lipidique et la dégradation des composés xénobiotiques (**Trefts et al., 2017**). Il est considéré comme un organe de défense contre les toxines d'origine environnementale et métabolique (**Manfo et al., 2014**). Les maladies du foie causent 2 millions de décès chaque année (**Asrani et al., 2014**). Notre étude met en lumière l'impact significatif du TOPIK80EC, contenant du clodinafop-propargyl (80 g/l), sur plusieurs organes cibles. En particulier le foie. Des modifications morpho métriques notables ont été observées, notamment une augmentation du poids et des dimensions du foie après traitement. Ces résultats suggèrent une réponse adaptative du foie face au stress toxique induit par l'herbicide. L'augmentation du poids hépatique est fréquemment associée à une hyperplasie compensatoire, où le foie cherche à compenser les lésions subies en augmentant son volume pour maintenir ses fonctions métaboliques et détoxifiantes. De même, l'étude de (**Heba et al., 2023**) met en évidence des effets toxiques sur le foie des animaux testés. En effet, le poids du foie a augmenté et les niveaux de sérum des enzymes ALT et AST ont montré une élévation significative. Les auteurs suggèrent que cela pourrait indiquer une lyse des hépatocytes, entraînant la fuite de ces enzymes

dans la circulation sanguine. Cela révèle un effet cytotoxique du pesticide sur le foie. **Vagvala et O'Connor (2018)** ont également souligné qu'une augmentation de l'activité des enzymes ALT et AST est liée à des lésions des cellules hépatiques. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'**Olayinka et Ore (2015)**, qui ont conclu que l'haloxyfop-p-méthyl ester, un herbicide de type ArOPP, inhibe les enzymes hépatiques chez les mammifères, entraînant une toxicité hépatique réversible.

L'étude de **Derouiche et al., (2018)** met en évidence une augmentation du poids relatif du foie après un traitement par Metribuzine. Les auteurs suggèrent que cette élévation pourrait être liée à une nécrose hépatique, causée par l'accumulation de lipides et de Metribuzine dans les cellules hépatiques (**Marwa et al., 2013**). Cette hypothèse est renforcée par les résultats des analyses des transaminases, des enzymes cruciales pour la cytolysse. (**Clerc-Renaud et al., 1995**)

En effet, ils ont observé une augmentation de l'activité des transaminases (GOT, GPT) dans les deux groupes traités à la Metribuzine par rapport au groupe témoin. De plus, une étude similaire a également montré une élévation des activités plasmatiques des transaminases (GOT et GPT) chez des rats exposés à de faibles doses de l'herbicide Metribuzine (**Merzouk et al., (2013)**).

De même ; une étude menée par **Jestadi et al. (2014)** et **Khozimy et al. (2022)** ont suggéré une élévation des niveaux d'ALT et d'AST chez les animaux traités à l'atrazine, en raison de la fuite des enzymes Amino transférases provenant des cellules hépatiques endommagées. Ces résultats sont en accord avec une autre étude à long terme menée sur des rats a révélé la présence de tumeurs malignes de la prostate et de hépatomes bénins et malins, particulièrement à la dose la plus élevée administrée (26,3 mg/kg de poids corporel par jour chez les rats et 29,6 mg/kg chez les souris). Ces tumeurs hépatiques sont liées à une prolifération des peroxysomes, un phénomène spécifique aux rongeurs. Cela suggère que ces tumeurs pourraient ne pas être pertinentes pour l'évaluation des risques chez l'humain, en raison des différences biologiques entre les espèces (**ECHA, 2017**). Une étude similaire menée par **Samia Ati (2024)** a révélé des lésions hépatiques après traitement des lapins par l'herbicide glyphosate. D'autres recherches antérieures ont également montré que l'exposition aux pesticides provoque des lésions tissulaires au niveau du foie (**Kanbur et al., 2016 ; Khan et al., 2013**).

3.4. Impact du Topik80 EC sur Les reins

Les reins, qui sont principalement impliqués dans l'excrétion des xénobiotiques et des métabolites associés dans l'urine, sont particulièrement vulnérables aux dommages causés par les xénobiotiques tels que les pesticides (**Brzóska et al., 2003.**).

Les groupes ayant reçu les doses de Topik80EC (4 mg/kg et 20 mg/kg) présentent une augmentation notable du poids des reins et des paramètres morpho métriques par rapport au groupe témoin. Cette diminution indique que l'augmentation de la dose du produit entraîne des altérations significatives dans la structure et la taille des reins des animaux traités. Ces observations suggèrent que le Topik80EC, à des doses élevées, pourrait induire des effets délétères sur la morphologie rénale, ce qui pourrait refléter des dommages tissulaires ou une perturbation des fonctions rénales des lapins. Les reins semblent tenter de compenser les effets nocifs du TOPIK80EC en augmentant leur capacité antioxydante. Cette hypothèse est confirmée par l'étude de **Derouiche (2019)**, qui a administré du Metribuzine à des lapines enceintes *Oryctolagus cuniculus* pendant 60 jours. Les résultats montrent une L'élévation du poids relatif des reins dans les groupes M 3,22 mg/kg et M 6,44 mg/kg observée dans la présente étude pourrait être due à une nécrose rénale résultant de l'accumulation de Metribuzine dans les cellules rénales. Cela est en accord avec la présence de nécrose et d'inflammation dans les reins. Cela est étayé par l'augmentation significative du Malon dialdéhyde (MDA) dans les reins des groupes traités, ce qui témoigne d'un stress oxydatif accru. Le stress oxydatif induit par des composés chimiques tels que le Metribuzine semble résulter de la génération de radicaux libres d'oxygène, capables d'altérer la structure des membranes cellulaires et de provoquer des lésions tissulaires. Cette situation est d'autant plus préoccupante que les radicaux libres sont également impliqués dans des processus inflammatoires, ce qui pourrait expliquer la tuméfaction, l'augmentation du poids et des paramètres morpho métriques des reins après traitement. Des résultats similaires ont été observés dans une étude menée par **Kadeche et al.**, qui ont étudié des rats exposés à de faibles doses de Metribuzine. Et Ils ont constaté que la concentration d'urée et de créatinine était augmentée chez les animaux expérimentaux après une exposition aux pesticides Metribuzine (133,33 mg/kg de poids corporel).

Des recherches antérieures ont montré que le traitement par glyphosate provoque des lésions rénales, ce qui a été confirmé par **Ati (2024)**. Des résultats similaires ont été observés

par **Riaz *et al.* (2017)**, qui ont administré du glyphosate à des coqs adultes à différentes doses et ont trouvé des effets néfastes sur la fonction rénale.

Les chercheurs ont observé une élévation significative des niveaux de créatinine et d'urée, des Biomarqueurs utilisés pour évaluer les fonctions rénales, chez les animaux exposés au glyphosate. Les niveaux plus élevés de créatinine et d'urée observés chez les coqs dans l'étude de **Riaz *et al.* (2017)** pourraient être dus à des mécanismes de filtration anormaux, causés par des lésions rénales directes. Ces altérations sont corroborées par les travaux d'**El Murr *et al.* (2015)** et **Narra *et al.* (2017)**, qui ont suggéré que ces anomalies sont liées à des défaillances dans la fonction rénale et des lésions tissulaires. L'exposition au Roundup, une formulation de glyphosate, chez des rats a également montré des altérations des biomarqueurs rénaux, selon l'étude de **Dedek *et al.* (2018)**, confirmant l'impact toxique du glyphosate sur la fonction rénale.

En outre, une étude réalisée par **Oliveira *et al.* (2014)**, qui a évalué la toxicité du Diminazène acétylate chez des rats, a trouvé une élévation significative des niveaux de créatinine et d'urée par rapport au groupe témoin. Ce phénomène, bien que distinct du glyphosate, met en évidence des mécanismes similaires dans l'atteinte rénale après exposition à des substances toxiques. Une recherche similaire menée par **Riaz A *et al.* (2018)** a également démontré une augmentation de ces paramètres chez des lapins mâles exposés à la toxicité du glyphosate. Ces résultats renforcent l'idée que l'exposition prolongée à des substances toxiques, telles que le glyphosate, perturbe non seulement les fonctions hépatiques, mais aussi rénales, en altérant les mécanismes de filtration et en induisant des lésions tissulaires.

L'étude de **Heba *et al.* (2023)** montre que le clodinafop-propargyl provoque une augmentation significative des concentrations d'urée, d'acide urique et de créatinine, ce qui suggère une réduction de la filtration glomérulaire rénale. Cette altération pourrait être due à l'accumulation du composé dans les cellules rénales, affectant ainsi leur fonction et entraînant une dysfonction tubulaire. L'élévation de l'acide urique est particulièrement indicatrice de troubles rénaux. Les lésions rénales observées, telles que la dégénérescence cellulaire, les hémorragies et la nécrose, confirment l'effet toxique du clodinafop-propargyl. Ces résultats concordent avec les travaux de **Ferguson et Waikar (2012)**, qui soulignent que l'urée, l'acide urique et la créatinine sont des indicateurs de néphrotoxicité dans les études animales. De plus, le fluazifop-p-butyl a également montré des effets similaires sur les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine chez les rats Wistar (**Ore et Olayinka, 2017**).

3.5. Impact du TOPIK80EC sur La rate

L'exposition à la pollution environnementale peut augmenter le risque de perturber l'homéostasie du système immunitaire et provoquer des troubles des fonctions immunitaires (Prata et al., 2020). La rate intègre de façon particulière les systèmes immunitaires innés et adaptatifs. (Mebius, R. E., & Kraal, G. (2005).

Nos résultats montrent une augmentation significative des différentes mesures de la rate (poids, largeur, longueur, épaisseur et volume) dans les groupes traités avec TOPIK80EC par rapport au groupe témoin. Cela pourrait indiquer que TOPIK80EC favorise une hypertrophie de la rate, ce qui pourrait être le signe d'une activation du système immunitaire (augmentation de l'activité immunitaire), d'une réponse à un stress physiologique provoqué par l'herbicide, ou encore d'une accumulation cellulaire dans cet organe, comme en témoignerait une augmentation des lymphocytes.

Contrairement à nos résultats, L'exposition orale à l'atrazine a entraîné une suppression des fonctions immunitaires humorales et médiées par les cellules chez les rats mâles ayant été exposés durant leur développement prénatal et néonatal. Chez des souris traitées quotidiennement par voie orale avec de l'atrazine pendant 21 jours, une réduction des poids du thymus et de la rate, ainsi qu'une augmentation de l'apoptose des lymphocytes, ont été observées (Zhao et al., 2013).

De plus, l'étude de (Ge, J. et al., (2021). montre qu'après une exposition orale à l'atrazine (ATR) pendant 24 semaines, les effets toxiques immunitaires cumulatifs de l'atrazine ont été observés. Les résultats ont montré que l'indice de la rate était significativement augmenté dans les groupes traités avec 2 $\mu\text{mol/L}$ et 10 $\mu\text{mol/L}$ d'atrazine, par rapport au groupe témoin. donc, Les résultats ont révélé une augmentation de l'indice de la rate.

3.6. Impact de TOPIK80EC sur le système endocrinien (Taux de Testostérone)

Une perturbation endocrinienne dans les cellules testiculaires pourrait entraîner des effets négatifs sur le système reproductif, y compris des effets épigénétiques transmis à la descendance (Anway et al., 2005). Plus spécifiquement, cela pourrait provoquer une diminution du nombre et de la production de spermatozoïdes à l'âge adulte, une réduction du taux de testostérone sérique à la puberté, ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux chez les rats (Dallegrave et al., 2007).

Nos résultats montrent que l'administration du TOPIK80EC chez des lapins adultes a induit une réduction significative des niveaux de testostérone dans les groupes traités à la dose de 4 mg/kg, et une diminution encore plus marquée dans le groupe traité à la dose de 20 mg/kg après un mois de traitement. Une telle baisse des niveaux de testostérone peut perturber la production de spermatozoïdes, ce qui pourrait confirmer et expliquer les modifications observées dans la morphologie et la fonction des organes reproducteurs, notamment les testicules et l'épididyme. Ces altérations sont également corroborées par l'examen macroscopique et microscopique histologique des testicules et de l'épididyme, ainsi que par l'analyse du sperme (spermogramme) qui a révélé des anomalies dans des paramètres tels que la mobilité, la concentration et la vitalité des spermatozoïdes des lapins traités par l'herbicide TOPIK80EC.

Une étude de (Yousef et al., 1995) révèle qu'après une exposition au glyphosate (G), divers effets ont été observés sur la santé reproductive des lapins mâles, tels qu'une diminution du poids corporel, de la libido, du volume de l'éjaculat, de la concentration de spermatozoïdes, de l'osmolarité du sperme, ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes morts ou anormaux.

De plus, **Émilie Clair et al.,(2011) ; Clair et al., (2012)** a testé le glyphosate et sa formulation sur des cellules testiculaires fraîches de rats matures, à des concentrations allant de 1 à 10 000 ppm, a révélé qu'à des concentrations non toxiques faibles de l'herbicide Roundup et de glyphosate (1 ppm), la principale perturbation endocrinienne observée était une diminution de la testostérone de 35 %. Ainsi, le pesticide exerce un impact endocrinien même à des doses environnementales très faibles.

3.7. Impact du Topik80 EC sur La reproduction (testicules, épидидyme, spermatogénèse, sperme)

Les testicules constituent une cible particulièrement vulnérable aux xénobiotiques. L'exposition à ces substances, via la nourriture, l'eau et l'air, tant chez les jeunes que chez les adultes, peut provoquer des perturbations endocriniennes affectant le système reproductif, et plus spécifiquement les testicules (Anway et al., 2006 ; Savitz et al., 1997).

L'administration subaiguë de Topik80ec entraînant une diminution notable du poids des testicules et pouvant provoquer une atrophie, particulièrement à des doses plus élevées. De manière similaire, une étude menée par l'**Autorité européenne de sécurité des aliments et al.** (2020), a montré que le clodinafop propargyl entraînait une diminution du poids corporel et des testicules, ainsi qu'une atrophie testiculaire chez les souris mâles. Des recherches antérieures menées par **Abarikwu et al. (2010)** et **Khozimy et al. (2022)** ont observé que l'application du pesticide atrazine entraînait une baisse notable de la masse corporelle globale des rats de laboratoire et du poids de leurs organes reproducteurs après un traitement de sept jours. En revanche, **Oliveira et al. (2007)** n'ont trouvé aucune différence significative dans le poids des testicules entre les animaux témoins et ceux exposés à différentes quantités d'herbicide Roundup chez les canards mâles. La diminution observée du poids pourrait être liée au processus de spermatogénèse. Cependant, il convient de noter qu'elle pourrait également être associée à une perturbation du tissu hépatique, comme l'indiquent les recherches de **Castilla-Cortázar et al. (2004)** et **López-Lemus et al. (2018)**. Cela pourrait aussi être lié à des perturbations des niveaux hormonaux, comme le montrent les études **d'Elsharkawy et al. (2019)**, qui ont observé que la toxicité induite par le fongicide mancozèbe chez les lapins mâles provoquait une réduction significative des niveaux sériques de FSH et de LH. Ce résultat pourrait être dû à l'interférence du fongicide Mancozeb avec la fonction testiculaire et à une action indirecte au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, ou encore à une action directe sur les testicules, comme c'est le cas pour les carbamates. Conformément à nos résultats, une diminution significative des niveaux de testostérone sérique (ng/mL) a également été observée chez les lapins mâles tout au long de l'expérience par rapport au groupe témoin, ce qui suggère un effet inhibiteur du Mancozeb sur la sécrétion des gonadotropines hypophysaires (FSH et LH) et, par conséquent, sur la synthèse de la testostérone. **Singh et Pandey (1990)** ont observé que cela conduit à des complications de la spermatogénèse, notamment une réduction significative du poids des testicules.

Ainsi, nos résultats montrent que le Topik80EC entraîne une diminution significative des concentrations sériques d'hormones sexuelles, la testostérone. Ces déséquilibres hormonaux ont conduit à une baisse des indicateurs biologiques du sperme, tels que la concentration, la mobilité et la vitalité, avec une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes morts et une réduction de celui des spermatozoïdes vivants chez les groupes traités par Topik80EC, en particulier à la dose la plus élevée, par rapport au groupe témoin.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de (**Owagboriaye *et al.*, 2017**), qui ont observé une réduction de la motilité des spermatozoïdes et des anomalies des cellules spermatiques chez les rats albinos après une exposition aux herbicides.

Ainsi, Nos résultats sont en accord avec ceux de (**Perry *et al.*, 2011 ; Olivia *et al.*, 2001 ; Yugra *et al.*, 2006**), qui ont montré que le pesticide DFB semble affecter la concentration des spermatozoïdes en endommageant l'épithélium séminifère, ce qui perturbe la prolifération cellulaire. Ces études ont également suggéré que l'exposition aux pesticides influence les glandes accessoires sexuelles, les vésicules séminales et la prostate, qui contribuent respectivement à 60 % et 30 % du volume séminal. Cependant, d'autres résultats d'études menées par (**Motrich *et al.*, 2006 ; Banihani, 2018**) ont indiqué que l'acide urique joue un rôle essentiel dans le maintien et l'amélioration de la motilité, de la viabilité et de la morphologie des spermatozoïdes. Ainsi, les atteintes rénales causent un effet délétère sur la qualité du sperme, ce qui confirme nos résultats.

En outre, un examen histopathologique des testicules a montré une altération de la structure des tubes séminifères. L'examen microscopique a révélé des anomalies histopathologiques, y compris des anomalies morphologiques et histologiques dans les testicules. Nos résultats ont indiqué une diminution des cellules de Leydig et une réduction du diamètre des tubes séminifères. De plus, notre étude a mis en évidence cette diminution du diamètre limal comme un résultat significatif. De même, **Ahmed *et al.* (2023)** ont observé certains effets après l'administration d'appâts de clodinafop propargyl (0,98%) chez des rats mâles, en notant spécifiquement la dégradation des composants spermatogénèse et la présence de lumière séminale coagulée, accompagnée d'une augmentation anormale du nombre de cellules de Leydig, appelée hyperplasie.

Dans une étude menée par **Mathias *et al.* (2012)**, il a été observé que l'administration de l'herbicide métolachlore chez des rats Wistar mâles entraînait des modifications de la

morphologie de l'épithélium séminifère chez les sujets traités. En outre, **Moseley et al. (2016)** ont démontré un impact néfaste sur les indices de fertilité et des altérations morphologiques dans les organes reproducteurs (tissus ovarien et utérin) de rates exposées aux herbicides Glyphosate et Atrazine. En revanche, **Williams et al. (2000)** ont conclu que des essais chroniques et/ou subchroniques n'ont révélé aucun effet néfaste sur les organes reproducteurs des animaux traités avec l'herbicide Glyphosate. Cependant, une étude de **Romano et al. (2010)** a montré que le glyphosate Roundup Transorb a des effets nuisibles sur le système endocrinien reproductif des rats. Nos chercheurs ont noté une sténose significative et une déformation du diamètre du lumen tubulaire dans tous les groupes traités, avec un effet particulièrement prononcé dans le groupe recevant une dose plus élevée. Il est crucial de souligner que même à des doses plus faibles, les effets délétères de l'herbicide restaient apparents. Ces changements pourraient être dus à une activité réduite des tubes séminifères. L'épithélium spermatogène présentait une structure déformée et la dégénérescence des composants spermatogènes a entraîné une réduction de l'intensité des cellules germinales. En outre, des cellules nécrotiques ont été fréquemment observées à l'intérieur des tubes séminifères. Dans certains cas, la lumière des tubes séminifères semblait vide après le traitement, avec une diminution notable du diamètre, entraînant leur rétrécissement ou même leur disparition. Ces résultats ressemblent à ceux de l'étude menée par **Olayinka et Ore (2015)**, qui a révélé que l'herbicide Haloxyfop-P-Methyl Ester (HPME) induit diverses dégénérescences morphologiques dans les testicules des rats. Les altérations observées incluent un œdème interstitiel prononcé (OD) et la présence d'épithélium germinatif nécrosé et dégradé. L'examen a également révélé la présence de cellules germinales immatures et d'agrégats cellulaires à l'intérieur de l'espace liminal de certains tubes séminifères. Ces résultats sont similaires à ceux issus de recherches sur AOPP (fluazifop-p-butyl) et d'autres herbicides de la catégorie des acides phénoxyacétiques par **Ore et Olayinka (2017)** et **Joshi et al. (2012)**. Nos résultats ont également montré que la dégénérescence des composants spermatogénèse a conduit à une réduction de l'intensité des cellules germinales. De plus, des cellules nécrotiques ont été fréquemment observées à l'intérieur des tubes séminifères et, dans certains cas, la lumière des tubes séminifères semblait vide après le traitement, avec une diminution notable du diamètre, entraînant leur rétrécissement ou même leur disparition. Il y a donc eu un détachement des cellules germinales de la membrane basale sous-jacente, accompagné d'une vacuolisation cytoplasmique à l'intérieur des tubes séminifères. Conformément aux conclusions de **Elsharkawy et al. (2019)**, l'évaluation histologique du tissu testiculaire chez des lapins soumis à une dose quotidienne de 100 mg/kg de Mancozeb a révélé la formation de vacuoles résultant de la perte des cellules germinales et d'une perturbation du

tissu interstitiel. De plus, une réduction notable de la quantité de spermatozoïdes dans la lumière a été observée. Les cellules de Sertoli ont présenté une vacuolisation, une diminution du nombre de cellules spermatogénèse, ainsi qu'une perturbation de la structure des premières cellules spermatiques (spermatogonie) et des spermatozoïdes en développement (spermatocytes). En outre, les cellules interstitielles ont été affectées, entraînant le développement d'un œdème dans le tissu interstitiel et une dégénérescence des cellules de Leydig. La disparition des spermatocytes a été observée, entraînant une réduction des cellules germinales après le stade spermatocyte, accompagnée d'une augmentation progressive de l'apoptose et d'une déplétion de la phase d'élongation des spermatozoïdes.

De plus, **Sunder (2002)** a trouvé que l'administration d'une combinaison de Metalaxyl et de Mancozeb à une dose de 500 mg/kg pendant 30, 60 et 90 jours entraînait des anomalies biochimiques notables. Ces phénomènes étaient caractérisés par des modifications de la structure histologique des testicules, notamment une perturbation de l'épithélium germinatif avec des vacuoles, la déplétion des spermatozoïdes dans la lumière tubulaire entraînant une diminution du nombre de spermatozoïdes (oligospermie), une accumulation de liquide sous la couche externe des testicules (œdème sous capsulaire) et une dégénérescence des tubes séminifères. Une réduction des dimensions et de la fonctionnalité des cellules de Leydig a également été notée.

Conclusion & Perspective

Conclusion

Cette étude avait pour objectif d'examiner les effets néfastes de l'herbicide Clodinafop Propargyl sur la fonction reproductive des lapins mâles (population non cible), en particulier sur la structure et la fonction des testicules, d'évaluer l'impact sur certains paramètres physiologiques globaux. Notamment le poids corporel, la morphométrie des organes cibles (foie, rein, rate et testicule) et les paramètres hématologiques (FNS, Testostérone).

Les résultats obtenus ont montré que l'exposition à l'herbicide Clodinafop Propargyl entraîne des perturbations notables des paramètres physiologiques, telles qu'une diminution de la prise de poids corporel, accompagnée d'une anémie marquée. Caractérisée par une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, explique l'effet hémmatotoxique du Topik sur les lapins, en particulier chez ceux ayant reçu une dose de 20 mg/kg. De plus une élévation des globules blancs et des lymphocytes pourraient refléter une réponse immunitaire, soit une réaction inflammatoire, soit une réponse à un stress du système immunitaire.

L'étude a également mis en évidence un impact significatif sur les organes cibles, notamment les testicules, les reins et le foie. Une réduction significative des paramètres morpho métriques des testicules a été observée, tandis que le poids et les mesures morpho métriques du foie et du rein ont montré une augmentation après traitement. Pourrait suggérer une hypertrophie, qui pourrait être une réponse compensatoire face au stress toxique induit par l'herbicide. ou un effet secondaire d'une accumulation de produits métaboliques ou d'une réponse inflammatoire. Ainsi que l'hypertrophie renale pourrait être une réponse immunitaire, soit une réponse adaptative à une surcharge de travail (détoxification).

L'étude a également révélé un effet reprotoxique, une réduction significative de la fertilité, attribuée à des altérations structurelles et fonctionnelles profondes au niveau des testicules. En particulier, les doses les plus élevées de Clodinafop Propargyl (20 mg/kg) ont entraîné une atrophie testiculaire, des déséquilibres hormonaux majeurs et des changements histologiques importants, tels que la dégénérescence des tubes séminifères et une diminution du nombre de cellules germinales. De plus, une baisse du nombre de spermatozoïdes vivants et une altération de la qualité du sperme ont été observées dans les groupes traités avec les doses les plus élevées par rapport au groupe Témoin.

En somme, cette étude met en lumière les effets toxiques importants de l'herbicide Clodinafop Propargyl, non seulement sur les paramètres physiologiques généraux, mais aussi sur la santé

testiculaire et la fertilité des lapins mâles. Elle révèle également une relation dose-dépendante de la toxicité, avec des effets de plus en plus marqués à mesure que la dose administrée augmente. Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en compte les risques potentiels d'exposition à ce produit chimique, notamment en ce qui concerne la santé reproductive.

Perspectives

Afin d'approfondir cette recherche, il serait pertinent de réaliser des études supplémentaires avec des doses plus faibles et une période d'exposition prolongée, ce qui permettrait d'évaluer l'évolution des effets à long terme. Il serait également judicieux d'examiner d'autres paramètres physiologiques, notamment ceux liés à la fonction hépatique, qui présente une réponse adaptative pourrait devenir problématique à long terme si elle entraîne des modifications irréversibles du foie, telles que la fibrose ou des changements dans les structures cellulaires. Des études histopathologiques détaillées, y compris l'examen des niveaux de certaines enzymes (par exemple, ALT, AST, ou des marqueurs de fibrose hépatique), pourraient fournir des informations supplémentaires sur l'impact de ces changements morphométriques.

Une analyse approfondie des mécanismes de métabolisme de Clodinafop Propargyl, y compris la détection des résidus dans les organes cibles (foie, reins, testicules), fournirait des informations cruciales sur la manière dont l'herbicide agit au niveau moléculaire. Des études à l'échelle moléculaire sur l'histologie des organes les plus affectés, ainsi que l'évaluation d'autres paramètres hormonaux (notamment les hormones thyroïdiennes), pourraient également offrir des perspectives intéressantes pour mieux comprendre les effets de cet herbicide sur la santé reproductive et globale des animaux. Enfin, il serait essentiel d'étendre cette étude à d'autres espèces animales pour évaluer la portée et la généralisation de ces résultats à l'échelle de la faune en général.

Ainsi, cette recherche ouvre la voie à des études futures sur l'impact des herbicides sur la santé animale, tout en soulignant la nécessité de prendre des mesures préventives pour minimiser les risques d'exposition aux produits chimiques agricoles.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques



- **Abarikwu, S. O., Adesiyan, A. C., Oyeloja, T. O., Oyeyemi, M. O., Farombi, E. O. (2010).** Changes in sperm characteristics and induction of oxidative stress in the testis and epididymis of experimental rats by a herbicide, atrazine. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 58, 874–882. <https://doi.org/10.1007/s00244-009-9371-2>
- **Abe, K., Takano, H., Ito, T. (1983).** Ultrastructure of the Mouse Epididymal Duct with Special Reference to the Regional Differences of the Principal Cells. Arch. histol. jap. Vol. 46, p. 51-68.
- **Abou-Haila, A., Fain-Maurel, M.A. (1984).** Regional differences of the proximal part of mouse epididymis: morphological and histochemical characterization. Anat Rec. 1984;209(2):197-208.
- **Acero, J.L., Benitez, F.J., Real, F.J., Gonzalez, M. (2008).** Chlorination of organophosphorus pesticides in natural waters. Journal of Hazardous Materials, 153, 320-328.
- **ACTA. (2006).** Index phytosanitaire, Association De Coordination Technique Agricole, 194rue de Bercy, 75595 Paris.
- **Ahmed, H. Y., Kandil, R. A., El-Abd, N. M. (2023).** Hepatorenal and Testicular Dysfunctions of Clodinafop-Propargyl Bait in Male Black Rat, *Rattus rattus* and Its Field Efficiency. Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B. Zoology, 15(1), 105–118. <https://doi.org/10.21608/eajbsz.2023.289157>.
- **Akter, L., Kobir, M. A., Nasrin, M., Siddiqi, M. N. H., Pervin, M., & Karim, M. R. (2023).** Effects of exposure to imidacloprid contaminated feed on the visceral organs of adult male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Saudi Journal of Biological Sciences, 30(7), 103684.
- **Al-Hamdani, N. M. H., Yajurvedi, H. N. (2017).** Effect of Cypermethrin on the Ovarian Activity and its Impact on Fertility and Pubertal Onset of Offspring. Beni-Suef

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

University Journal of Basic and Applied Sciences, 6(4), 374–382.
<https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2017.07.003>

- **Alvariño, J.M.R.(2000).** Reproductive performance of male rabbits. In: Proc. 7th World Rabbit Congresses. Valencia Jul. Vol. A : 13-35.
- **Alvarino, M. R.(1993)** control de la reproduction en el conejo. 1ère ed., IRYDA, mundi-prunsa, 137p.
- **Amiard, JC .(2011).** Les risques chimiques environnementaux. Méthodes d'évaluation et impacts sur les organismes, Ed Lavoisier, Paris. 782p
- Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M., Skinner, M.K., 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308, 1466–1469.
- **Anway, M.D., Memon, M.A., Uzumcu, M., Skinner, M.K., 2006.** Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis. *J. Androl.* 27, 868–879.
- **Ati, S., Djemil, R., Khelili, K., Cherif, A. (2024).** Impact of Glyphosate herbicide on blood parameters and selected tissues organs of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, 7(4), e75546-e75546.
- **Ayadi-Hadji, H. (2013).** Outils de gestion de la pollution phytosanitaire di use au niveau d'un territoire : cas d'application zone humide Ramsar de la Merja Zerga au Maroc. Histoire. Université de Paul Valery - Montpellier III, France.pp365 ?
- **Ayad-Mokhtari, N. (2012).** Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés. Thèse de Magister. Université d'Oran. p8

B

- **Baldi, I., Brahim, B., Brochard, P., Dartigues, J.F., et Salamon, R. (1998).** Effets retardés des
- **Ball, D. A., Frost, S. M., Bennet, L. H. (2007).** ACCase-Inhibitor Herbicide Resistance in Downy Brome (*Bromus tectorum*) in Oregon. *Weed Science*, 55:91-94.
- **Banihani, S. A. (2018).** Role of uric acid in semen, *Biomolecules*, 8 (3): 65
- **Barone, R. (1990).** Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4. Splanchnologie II Appareil uro-génital, foetus et ses annexes, péritoine et topographie abdominale. 2e édition, Paris : Vigot. 1 vol. P : 259-265.
- **Başçi, Z., & Eraslan, G. (2015).** Toxicokinetic of flumethrin in rabbits. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(1), 92-97.
- **Benbrook, C. M. (2016).** Trends in Glyphosate Herbicide Use in the United States and Globally. *Environmental Sciences Europe*, 28(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>
- **Benbrook, C. M. (2016).** Trends in Glyphosate Herbicide Use in the United States and Globally. *Environmental Sciences Europe*, 28(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>
- **Berger, M., Jean-Faucher, Ch., de Turkheim, M., Veyssiere, G. Blanc, M. R., Poirier, J. C., Jean, Cl. (1982).** Testosterone, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in plasma of rabbit from birth to adulthood. Correlation with sexual and behavioural development. *European Journal of Endocrinology*, Volume 99 (Issue 3 :459–465.
- **Bhushan, C., Bhardwaj, A., Misra, S. S. (2003).** State of Pesticide Regulations in India, Centre for Science and Environment, New Delhi 2 state of regulations in India Page 3 3 The Indian Parliament sets up the Joint Parliamentary Committees (JPC) only on critical issues of public in-terest. Only five such committees have been formed in the history of independent India. The JPC formed on Pesticide Residues in and Safety Standards for Soft Drinks, Fruit Juices and Other Beverages, in. *bicides. Weed Tech* 16(1):116-23.
- **Blondet, N. M., Messner, D. J., Kowdley, K. V., & Murray, K. F. (2018).**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Mechanisms of hepatocyte detoxification. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 981-1001). Academic Press.

- **Bordjiba, O., Ketif, A. (2009).** Effet de trois pesticides (Hexaconazole, Bromuconazole et Fluazifop-p- butyl) sur quelques métabolites physio-biochimiques du blé dur: *Triticum durum*. Desf. *European Journal of Scientific Research*, 36(2), 260-268.
- **Bosy-Westphal, A., Kossel, E.; Goele, K., Later, W., Hitze, B.; Settler, U., Heller, M., Glüer. C., Heymsfield, S. B. , Müller, J. M. (2009).** Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90:993-1001.
- **Boussit, D. (1989).** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture chez le lapin. Edité par l'association française de cuniculture ; diffusion Lavoisier TEC et DOC : 250p.
- **Bouziani, M. (2007).** L'usage immodéré des Pesticides : De grave conséquence sanitaire *Epidemiologiste* . Faculté de Medecine d'Oran.
- **Brzóska, M. M. , Moniuszko-Jakoniuk, J. , Piłat-Marcinkiewicz, B., Sawicki, B. (2003).** Liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol," *Alcohol and Alcoholism*, vol. 38, no. 1, pp. 2–10,

C

- **Callou ,C.(2003).** De la garenne au clapier : étude archéozoologique du lapin en Europe occidentale, Muséum national d'histoire naturelle, Paris, 358 p.
- **Cardiff, R. D., Miller, C. H., Munn, R. J. (2014).** Manual Hematoxylin and Eosin Staining of Mouse Tissue Sections. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2014(8), pdb.prot073411. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot073411>
- **Carneiro, M., Afonso, S., Geraldés, A., Garreau, H., Bolet, G., Boucher, S., Tircazes ,A., Queney, G., Nachman, M.W., Ferrand N.(2011).** The genetic structure of domestic rabbits. *Molecular Biology and Evolution*, 28, 1801-1816.
- **Castilla-Cortázar, I., Díez, N., García-Fernández, M., Enrique Puche, J., Díez-Caballero, F., Quiroga, J., íaz-Sánchez, M., Castilla, A., Díaz Casares, A., Varela-Nieto, Isabe, Prieto, J., González-Barón, S. (2004).** Hematotesticular Barrier is

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Altered from Early Stages of Liver Cirrhosis: Effect of Insulin- Like Growth Factor 1. World Journal of Gastroenterology, 10(17), 2529–2534. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i17.2529>

- **Charles, T ., Marie-Claire, L.(2001).**La reproduction chez les mammifères et l’homme : Nouvelle édition. ELLIPSES Français, Editions Quae : 75-284.
- **Chen, Q., Liao, W. W., Liu, Z. L. (2005).** Synthesis of the Herbicidal Clodinafop-Propargyl. *Fine Chemical Intermediates*, 1(35), 35–38.
- **Chen, Q., Liao, W. W., Liu, Z. L. (2005).** Synthesis of the Herbicidal Clodinafop-Propargyl. *Fine Chemical Intermediates*, 1(35), 35–38.
- **Chhokar, R S ., Malik ,R. K .(2002).** Isoproturon resistant littleseed
- **Chiali, F .Z. (2013).** Effets métaboliques d’un régime à base de purée de pomme de terre contaminée par les pesticides chez le rat wistar, Thèse doctorat Physiologie et Biochimie de la Nutrition. Tlemcen. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. 205p
- **Citron, G., Orlando, D. , Viron, H.(1998).** Etude de l’efficacité des herbicides récents des céréales. 17ème Conférence du Columa, Dijon II: 603-616.
- **Clair, É. (2011).** A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat.
- **Clair, É., Mesnage, R., Travert, C., Séralini, G. É. (2012).** A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels. *Toxicology in vitro*, 26(2), 269-279.
- **Clementi, M., Tiboni, G. M., Causin, R., La Rocca, C., Maranghi, F., Raffagnato, F., Tenconi, R. (2008).** Pesticides and Fertility: An Epidemiological Study in Northeast Italy and Review of the Literature. *Reproductive Toxicology*, 26(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.05.062>
- **Clerc-Renaud, P., Souillet, G., Lahet, C., Sotta, C., Mathieu, M., Mousson, B.(1995).** Serum 5’-nucleotidase and alkaline phosphatase activities after high dose chemotherapy and bone marrow transplantation in cases of malignancy in children *Ann Biol Clin.*53:125–130.
- **Commission européenne.** Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs. (2003). *Rapport final sur l’atrazine (SANCO/10496/2003-final)*. Bruxelles : Commission européenne.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Connaissances.** [Online] www.observatoire-pesticides.fr/upload/.../orsb_janv_2001.pdf. Dernière consultation juillet 2012.
- **Cooper, K.(1991).** Effects of pesticides on wildlife. In W.J. HAYES & R.R. LAWS : Handbook of Pesticide Toxicology. Academic Press, San Diego, CA, USA, 463-496.
- **Culliney, T.W., Pimentel, D., Pimentel ,M.H.(1992).** Pesticides and natural toxicants in foods. Agriculture, Ecosystems and Environment, 41, 297-320.

D

- **Dallegrave, E., Mantese, F.D., Oliveira, R.T., Andrade, A.J., Dalsenter, P.R., Langeloh, A., 2007.** Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. Arch. Toxicol. 81, 665–673.
- **Davis, D.L., B Radlow, H.L.(1995).** Can environmental estrogens cause breast cancer Scientific American, 273, 166-172.
- **De Serres, O.(1605).** Le théâtre d’agriculture et mesnage des champs, Slatkine, Genève, 997 p.
- **Dedeke, G.A., Owagbonaye, F.O., Ademolu, K.O., Olsami, O.O., Aladesida D., Eaton, J. K. P .(2019).** Burden of liver diseases in the world Asrani Sumeet K. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low-dose Roundup.
- **Deepa, T. V., Lakshmi, G., Lakshmi, P. S., Sreekanth, S. K. (2011).** Ecological effects of pesticides. Pesticides in the modern world-Pesticides use and management. In Tech, Rijeka, 327-33
- **Derouiche, S., Serouti, A., Rezzag Mohcen O. S. (2018).** Triazinone herbicide metribuzin induced acute liver injury , A study of animal model, Journal of Acute Disease 7(4):p 152-157. | DOI: 10.4103/2221-6189.241016
- **Derouiche, S., Serouti, A., Rezzag Mohcen O. S.(2019).** Risk of metribuzin (*Triazinone herbicide*) on hematological and renal structure and function of pregnant rabbits. Asian J. Biol. Sci., 12: 192-198 . 2019 .DOI: 10.3923/ajbs.2019.192.198.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Dhouib, I. B., Lasram, M. M., Abdeladhim, M., Gharbi, N., Ahmed, M. B., & El-Fazaa, S. (2014).** Immunosuppression and oxidative stress induced by sub chronic exposure to carbosulfan in rat spleen: immunomodulatory and antioxidant role of N-acetylcysteine. *Toxicology mechanisms and methods*, 24(6), 417-427.
- **Digard, J.P.(1990).** L'homme et les animaux domestiques : anthropologie d'une passion, Fayard, Paris, 325 p.
- **Durgut, R., Koc, A., Gonenci, R., Bal, R., Celik, S., Guzel, M., ... & Atesoglu, E. O. (2008).** Effects of high dose Lead toxication on liver, kidneys, heart, brain and blood in rabbits: an experimental study. *Journal of Applied Biological Sciences*, 2(2), 11-18.

E

- **ECHA (European Chemicals Agency).(2017).** Guidance on the Application of the CLP Criteria; Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0, July 2017. Reference: ECHA-17-G-21-EN; ISBN: 978-92-9020-050-5. Available online: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>
- **Educagri.(2005).** Reproduction des animaux d'élevage. Educagri Editions, p : 40-42.
- **EFSA (European Food Safety Authority).(2014).** Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. *EFSA Journal* 2014;12(10):3874, 55 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3874>
- **EFSA PPR Panel (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues).(2012)** . Guidance on dermal absorption. *EFSA Journal* 2012;10(4):2665, 30 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2665>
- **El-Abd, N. M.; Kandil, R. A. , Ahmed, H. Y. (2022).** Use of Clodinafop-Propargyl as a Rodenticide against Black Rat (*Rattus rattus*). *International Journal of Agriculture and Biology*, 28:405–412.
- **El-Mrabet, K. (2008).** Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

extantion en solvant chaud pressurisé. Thèse Doctorale, Université pierre et marie curie, France ; 295p

- **Elsharkawy, E. E., El-Nasser, M. A., Bakheet, A. A. (2019).** Mancozeb Impaired Male Fertility in Rabbits with Trials of Glutathione Detoxification. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 105, 86–98. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.04.012>
- **European Commission.(2003).** Guidance Document on Assessment of the Relevance of Metabolites in Groundwater of Substances Regulated under Council Directive 91/414/EEC. SANCO/221/2000-rev. 10 final, 25 February 2003.
- **European Commission.(2012).** Guidance document on the assessment of the equivalence of technical materials of substances regulated under Regulation (EC) No 1107/2009. SANCO/10597/2003-rev. 10.1, 13 July 2012.
- **European Food Safety Authority (EFSA), Anastassiadou, M., Arena, M., Auteri, D., Brancato, A., Bura, L., ... & Villamar-Bouza, L. (2020).** Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance clodinafop (variant evaluated clodinafop-propargyl). *EFSA Journal*, 18(7), e06151.
- **Even, I., Berta, J.L., et Volatier J.L.(2002).** Evaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles, disponible sur le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (A.F.S.S.A.).



- **FAO. (1981).** Food and agriculture organization of the United Nation.FAO Plant Production and Protection Paper 42. Pesticide residues in food – 1981. FAO, Geneva, Switzerland, 1981.9-17.
- **FAOSTAT** <http://faostat.fao.org/site/423/default.aspx#ancor>
- **Fathy, S. M., & Abdelkader, I. Y. (2021).** Effect of resveratrol on the inflammatory status and oxidative stress in thymus gland and spleen of sulfoxaflo-treated rats.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Environmental Toxicology, 36(7), 1326-1337.

- **Fawole, O.A., Amoo, S.O., Ndhkala, A.R., Light, M.E., Finnie, J.F., Van Staden, J. (2010).** Anti-inflammatory, anticholinesterase, antioxidant and phytochemical properties of medicinal plants used for pain-related ailments in South Africa. *J. Ethnopharmacol*, 127(2) p :235-241.
- **Ferdinand, N., Herman, N. V., Omer Bebe, N. K., Augustave, K., Valence, M., Ghislaine, N. T., Herve, T., Dorice, A. K., Sorelle, D., & Yacouba, M. (2017).** Antouka Super ® Induced Oxidative Stress and Reproductive Toxicity in Male Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Heliyon*, 3(10), e00410. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00410>
- **Ferguson, M. A. , Waikar, S. S. (2012).** Established and Emerging Markers of Kidney Function. *Clinical Chemistry*, 58: 4-14.
- **Fortun- Lamothe, L., Theau-Clément M., Combes S., Allain D., Lebas F., Le Normand B., Gidenne T. (2015).** Chapitre 2 : Physiologie. In Gidenne T., *Le Lapin : de la biologie à l'élevage, Physiologie générale*. Editions Quae Versailles, France, 61-68.
- **Foster, W. G., Neal, M. S., Han, M.-S., Dominguez, M. M. (2008).** Environmental Contaminants and Human Infertility: Hypothesis or Cause for Concern? *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 11(3-4), 162-176. <https://doi.org/10.1080/10937400701873274>
- **Françoise, J., Lycée, B., Annecy. (1950)** .Le contrôle hormonal de la différenciation du sexe. (Unv : Paris 6) et Bernard Vigier, INRA.
- **Freedman, B. (1995).** *Environmental Ecology: The Ecological Effects of Pollution, Disturbance, and Other Stresses*, Ed. Academic Press, America, 606p.

G

- **Garreau, H., Theau-Clément, M., Gidenne, T. (2015).** Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication. Le lapin: de la biologie à l'élevage (Gidenne T., et al.), Quae, 13-32.
- **Ge, J., Liu, J., Wang, T., Huang, D., Li, J., Zhang, S., ... & Zhao, L. (2021).** Prolonged exposure to the herbicide atrazine suppresses immune cell functions by inducing spleen cell apoptosis in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 220, 112386.
- **George, J., Shukla, Y. (2013).** Emptying of intracellular calcium pool and oxidative stress imbalance are associated with the glyphosate-induced proliferation in human skin keratinocytes HaCaT cells. *ISRN Dermatol*.
- **Gianinetti, R. (1984).** l'élevage rentable des lapins : anatomie. physiologie milieu. alimentation races organisation et gestion de l'élevage sélection -maladies soins ,édition de Vecchi, Paris.
- **Grant, D. M. (1991).** Detoxification pathways in the liver. *Journal of inherited metabolic disease*, 14, 421-430.

H

- **Hamada, S.H.E., Abdel-Lateef, M.F., Abdelmonem, A.E., El-Kholy, R.M.A., Helalia , A.A.R. (2013) .** *Ann. Agri. Sci.* 58 (1) 13-18
- **Hamadache , A. (2001b).** Le désherbage chimique du blé. Manuel illustré des grandes cultures. ITGC, 14p.
- **Hayes, W. J.R.(1965).** Review of the métabolisme of chlorinated hydrocarbon insecticides especially in mammals, *Ann.rev. Pharmacol.* 5,27

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Hayes, W.J.(1991).** Dosage and other factors influencing toxicity. In W.J. Hayes & E.R.Laws : Handbook of Pesticide Toxicology. Academic Press, San Diego, CA, USA, 39-105
- **Heba, Y., Ahmed, Randa, A., Kandil., Nema, M. El-Ab. (2023) .** Hepatorenal and Testicular Dysfunctions of Clodinafop-Propargyl Bait in Male Black Rat, *Rattus rattus* and Its Field Efficiency , Egyptian Academic Journal of Biological Sciences B. Zoology ISSN: 2090 – 0759 <http://ejbsz.journals.ekb.eg>
- **Hegelen, M., Thiriet, A., Robert, C.(2012).** Atlas photographique de l'anatomie clinique des NAC (Petits mammifères à l'exception du furet). Maisons-Alfort, France. P : 192.
- **Hileman , B.(1994).** Environmental estrogens linked to reproductive abnormalities, cancer. Chem. Eng. News, 72(5), 19-23.

I

- **Iyanagi, T. (2007).** Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. International review of cytology, 260, 35-112.

J

- **Jardin, A., De fourmestraux, N. (1984).** In mauvais jarvis P. médecine de la reproduction masculine. Ed Flammarion Med Sci. : 15-23 in lakabi 2017
- **Jasper, R., Locatelli, G. O., Pilati, C., Locatelli, C. (2012).** Evaluation of biochemical, hematological and oxidative parameters in mice exposed to the herbicide glyphosate- Roundup®, Interdisciplinary Toxicology. 5(3), 133-140. <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0022-5>.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Jestadi, D. B., Phaniendra, A., Babji, U., Srinu, T., Shanmuganathan, B. , Periyasamy, L. (2014).** Effects of short-term exposure of atrazine on the liver and kidney of normal and diabetic rats. *Journal of Toxicology*, 2014: 536759
- **Johnston, D.S., Jelinsky, S. A ., DiCandeloro, P ., Wilson, E ., Kopf, G. S ., Turner, T. T .(2005).** The Mouse Epididymal Transcriptome: Transcriptional Profiling of Segmental Gene Expression in the Epididymis, *Biology of Reproduction*, Volume 73, Pages 404–41.
- **Joshi, S. C., Tibrewal, P., Sharma, A., Sharma, P. (2012).** Evaluation of Toxic Effect of 2,4-D (2,4- Dichlorophenoxyacetic acid) on Fertility and Biochemical Parameters of Male Reproductive System of Albino Rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 338–342.
- **Junsong, Y.(2015).** Ingénierie tissulaire hépatique à partir du foie décellularisé et de cellules souches mésenchymateuses de la gelée de Wharton. Thèse de doctorat. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, p. 25.

K

- **Kadeche, L., Bourogaa, E., Saoudi, M ., Boumendjel, A., Djeflal, A., El Feki A., Messarah, M. (2017).** Ameliorative effects of vanillin against metribuzin-induced oxidative stress and toxicity in rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 9: 56-62.
- **Kanbuz ,M., Eratlan, G. I., Altintas, I., Laman, B.C., Bayram . (2015).** The effects of propetamphos, cypermethun and propetamphos-eypermethincombaration on some biochemical and histopathological parameters in mice *J Kafkat Univ Ver Fakube Degin* 21 187-194 <https://doi.org/10.9775/kvid.2014.12004>
- **Kelce, W.R., Stone, C.R., Laws, S.C., Gray, L.E., Kemppainen, J.A., Wilson, E.M.(1995).** Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375, 581-585.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Khan, H.A.A., Akram, W., Shad, S.A., Lee, J.I. (2013).** Insecticide mixtures could enhance the toxicity of insecticides in a resistant dairy pop- of *Musca domestica* L. *Piss One* 8 260929 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060929>
- **Khayal, E. E. S., Alabiad, M. A., Elkholy, M. R., Shalaby, A. M., Nosery, Y., & El-Sheikh, A. A. (2022).** The immune modulatory role of marjoram extract on imidacloprid induced toxic effects in thymus and spleen of adult rats. *Toxicology*, 471, 153174.
- **Khozimy, A. M., El-Danasoury, H., Abuzeid, M. (2022).** Biochemical Effects of Treatments with Herbicide Atrazine in Male Albino Rats. *Journal of the Advances in Agricultural Researches*, 27(1), 43–57.
<https://doi.org/10.21608/jalexu.2022.117684.1044>
- **Kobayashi, Y., Ogra, Y., Ishiwata, K., Takayama, H., Aimi, N., & Suzuki, K. T. (2002).** Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(25), 15932-15936.

L

- **Lagadic, L., Caquet, T., Amiard, J;C., Ramade, F.(1997).**biomarquer en écotoxicologie, aspect fondamentaux.Edition Masson.p.165-184.
- **Lancaster, Z. D., Norsworthy, J. K., & Scott, R. C. (2018).** Residual activity of ACCase-inhibiting herbicides on monocot crops and weeds. *Weed Technology*, 32(4), 364-370.
- **Lash, L. H. (2005).** Role of glutathione transport processes in kidney function. *Toxicology and applied pharmacology*, 204(3), 329-342.
- **Lebas, F., Coudert, P., De Rochambeau, H., Thébault, R.G. (1996).** Word rabbit congress, Toulouse 1, 217-222
- **Lebas, F.(2003).** Cunicultures : La biologie de lapin-biologie du lapin, chapitre 7-1 rappels sur les hormones.
- **Lebas, F.(2009).** Biologie du lapin. Sous chapitre 7. 2. reproduction du mâle. <http://www.cuniculture.info/docs/indexbiol.htm>. (Accès 03/2009).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Lebas, F., Coudert, P., de Rochambeau, H., Thibault, R.G. (1996).** Le lapin : élevage et pathologie (nouvelle version révisée. Collection FAO: Production et santé animales, organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture. Rome, p : 51-63.
- **Leblanc, G. A. (1995).** Are environmental sentinels signalling, *Environmental Health Perspectives*, 103, 888-890.
- **Liu, X.-G., Jia, H.-S., Chen, Y.-S., & Ma, H.-F. (2007).** (R)-Prop-2-ynyl 2-[4-(5-chloro-3-fluoropyridin-2-yloxy)phenoxy]propanoate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 63(6), o2447.
<https://doi.org/10.1107/S1600536807017056>
- **Liu, C., Li, M., Cao, Y., Qu, J. P., Zhang, Z. W., Xu, S. W., & Li, S. (2014).** Effects of avermectin on immune function and oxidative stress in the pigeon spleen. *Chemico-Biological Interactions*, 210, 43-50.
- **Lohr, J. W., Willsky, G. R., & Acara, M. A. (1998).** Renal drug metabolism. *Pharmacological reviews*, 50(1), 107-141.
- **López-Lemus, U. A., Garza-Guajardo, R., Barboza- Quintana, O., Rodríguez-Hernandez, A., García- Rivera, A., Madrigal-Pérez, V. M., Guzmán- Esquivel, J., García-Labastida, L. E., Soriano- Hernández, A. D., Martínez-Fierro, M. L., Rodríguez-Sánchez, I. P., Sánchez-Duarte, E., Cabrera-Licon, A., Ceja-Espiritu, G., Delgado- Enciso, I. (2018).** Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe Male Reproductive Organ Impairment (Germinal Epithelial Loss): Study on a Mouse Model and on Human Patients. *American Journal of Men's Health*, 12(3), 639–648. <https://doi.org/10.1177/1557988318763631>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Maddi, A .M.(2016).**Performance de reproduction du lapin de la population synthétique .thèse Doctorat vétérinaire. (Unv : Saad Dahlab –Blida 1).
- **Manfo, F. P. T., Jubendradass, R., Nantia, E. A., Moundipa, P. F., Mathur, P. P. (2014).** Adverse effects of bisphenol A on male reproductive function. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 228*, 57-82.
- **Marwa, A.A., Hassanein, M.A.K. (2013).** Cardio protective effects of *Nigella sativa* oil on lead induced cardio toxicity: Anti-inflammatory and antioxidant mechanism *J Physiol Pathophysiol.*:4:72–80.
- **Mathias, F. T., Romano, R. M., Sleiman, H. K., de Oliveira, C. A., Romano, M. A. (2012).** Herbicide Metolachlor Causes Changes in Reproductive Endocrinology of Male Wistar Rats. *ISRN Toxicology*, 2012(1), 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/130846>
- **Mebius, R. E., & Kraal, G. (2005).** Structure and function of the spleen. *Nature reviews immunology*, 5(8), 606-616.
- **Merhi, M. (2008)** . Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin, Thèse Doctorale, Université de Toulouse, France; 140 p.
- **Merzouk, H., Chiali, F.Z., Merzouk, S.A., Medjdoub, A., Narce, M.(2013).** Chronic low level Metribuzin exposure induces metabolic alterations in rats *Pest Biochem Physiol.*106:38–44.
- **Miners, J. O., Yang, X., Knights, K. M., & Zhang, L. (2017).** The role of the kidney in drug elimination: transport, metabolism, and the impact of kidney disease on drug clearance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 436-449.
- **Modesto, K.A ., Martinez, C .B. (2010).** Roundup causes oxidative stress in liver and inhibits Acetylcholinesterase in muscla and brain of the fish *Prochilodus lineatus*. *Chemosphere*. 78(3):294-299.
- **Monsarrat, B., Alvinerie, P., Wright, M., Dubois, J., Guéritte-Voegelein, F., Guénard, D., ... & Rowinsky, E. K. (1993).** Hepatic Metabolism and Biliary Excretion of Taxol in Rats and. In *Proceedings of the Second National Cancer*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Institute Workshop on Taxol and Taxus: Held at Alexandria, Virginia, September 23-24, 1992 (No. 15, p. 39). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Cancer Institute.

- **Morgan, J. (2001).** Evidence on the developmental and reproductive toxicity of metribuzin. *California DRAFT, Ed*
- **Moselhy, W., Nabil, T., Abdel-Halm, B., Helmy, N. (2016).** Effect of Atrazine and Glyphosate on the Reproductive System of Female Rats: Histological and Immunohistochemical Studies. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 62(148), 101–111. <https://doi.org/10.21608/avmj.2016.169224>
- **Motrich, R. D., Olmedo, J. J., Molina, R., Tissera, A., Minuzzi, G., Rivero, V. E. (2006).** Uric acid crystals in the semen of a patient with symptoms of chronic prostatitis. *Fertility and Sterility*, 85(3):751e1-751e4.
- **Moussaoui K.M., Boussahel, R., Tchoulak, Y., Haouchine, O., Benmami, M., Dalachi, N. (2001).** Ecole Nationale Polytechnique, Alger
- **Muczynsk, V. (2011).** Polluants environnementaux et développement du testicule fœtal humain: effets et mécanismes d'action des phthalates. Université paris-sud 11 faculté de médecine ED. 419 bio signe.
- **Muller, Y., Clos, J. (1997).** La reproduction (Gonades, gamètes et fécondation). Edition Nathan, Paris: 9-31.
- **Multigner, L., Kadhel, P., Pascal, M., Huc-Terki, F., Kercret, H., Massart, C., Jégou, B. (2008).** Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environmental Health*, 7, 1-10.
- **Murr, A., Imam, T.S., Hakim, Y., et al., (2015).** Histopathological, immunological, hematological and biochemical effects of fipronil on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *J Vet Sci Technol* 6:5.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Narra, M.R., Rajender, K., Reddy, R.R, et al.,(2017).** Insecticides induced stress response and recuperation in fish: biomarkers in blood and tissues related to oxidative damage. *Chemosphere*. 168:350-7.
- **Nebbia, C., Dacasto, M., Ceppa, L., Soffietti, M. G., Spinelli, P., Bergo, V., & Di Simplicio, P. (1997).** The comparative effects of subchronic administration of triphenyltin acetate (TPTA) on the hepatic and renal drug-metabolizing enzymes in rabbits and lambs. *Veterinary research communications*, 21, 117-125.
- **Nishimoto, S., Kanda, K., Okabe, M., Akiyama, K., Kakinuma, Y., & Sugahara, T. (2009).** Abnormal response induced by pesticides on mammalian immune system. *Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry-Environmental Research in Asia*, 211, 217.



- **O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé). (1993).** Analyse du sperme humain et de l'interaction des spermatozoïdes avec le mucus cervical, Ed. INSERM, 55-56.
- **OECD. (2008).** La performance environnementale de l'agriculture dans les pays de l'OCDE depuis 1990, Ed OECD Publishing, England, 657p
- **OEHHA. (2011).** Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- **Olayinka, E. T., Ore, A. (2015).** Hepatotoxicity, Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rat Testis Following Exposure to Haloxyfop-p-methyl Ester, an Aryloxyphenoxypropionate Herbicide. *Toxics*, 3(4), 373–389. <https://doi.org/10.3390/toxics3040373>
- **Older, R.A., Watson, L.R. (1996).** Ultrasound anatomy of the normal male reproductive tract *J Clin Ultrasound* 24: 389-404
- **Oliveira, A. G., Telles, L. F., Hess, R. A., Mahecha, G. A. B., Oliveira, C. A. (2007).** Effects of the Herbicide Roundup on the Epididymal Region of Drakes *Anas Platyrhynchos*. *Reproductive Toxicology*, 23(2), 182– 191. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.11.004>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **OMS. (1991).** L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences sur la santé publique, Genève, 34p.
- **OMS. (1991).** L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences sur la santé publique, Genève, 34p.
- **Ore, A., Olayinka, E. T. (2017).** Fluazifop-p-butyl, an Aryloxyphenoxypropionate Herbicide, Diminishes Renal and Hepatic Functions and Triggers Testicular Oxidative Stress in Orally Exposed Rats. *Toxicology and Industrial Health*, 33(5), 406–415. <https://doi.org/10.1177/0748233716657763>.
- **ORP. (2000).** Observatoire des Résidus de Pesticides, Office de la Recherche et de la Prévention ? CORPEN
- **ORS BRETAGNE. (2001).** Effets chroniques des pesticides sur la santé : Etat actuel des pesticides sur la santé : état des connaissances épidémiologiques. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 46, 134-142.
- **Owagboriaye, F. O., DedekeG. A., Ademolu, K. O., Olujimi, O. O., Ashidi, S. , Adeyinka, A. A. (2017).** Reproductive toxicity of Roundup herbicide exposure in male albino rat. *Experimental and Toxicologic pathology*, 69(7):461-468.
- **Özen, F., & Eraslan, G. (2022).** Toxicokinetic of cyphenothrin in rabbits. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-10.

P

- **Panda, C., Komarnytsky, S., Fleming, M. N., Marsh, C., Barron, K., Le Brun-Blashka, S., & Metzger, B. (2023).** Guided metabolic detoxification program supports phase II detoxification enzymes and antioxidant balance in healthy participants. *Nutrients*, 15(9), 2209.
- **Patel, M., Taskar, K. S., & Zamek-Gliszczyński, M. J. (2016).** Importance of hepatic transporters in clinical disposition of drugs and their metabolites. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56, S23-S39.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Prata, J. C., Da Costa, J. P., Lopes, I., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2020).** Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Science of the total environment*, 702, 134455.

R

- **Rezk, W. A. K. (2009).** Studies on in vitro fertilization in camels (*Camelus dromedaries*) (Doctoral dissertation, PhD thesis. Faculty of Agriculture, Animal Production Department, Mansoura University)., p(14-23).
- **Riaz, A., Ulhaq, M., Khan, I.A, et al., (2018).** Chlorpyrifos induced dermal toxicity in albino rabbits. *Pak Vet*) 38:91-5.
- **Riaz, M., Yousafzai, A. M. (2017).** Toxic effects of insecticides malathion and cypermethrin on hematological parameters in blood of male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 5(3), 154-158.
- **Rizal, M. U. H. A. M. M. A. D.(2009)** . Daya Hidup Spermatozoa Epididimis Sapi Bali Yang Disperservasi pada Suhu 3-5 o C dalam Pengencer Tris dengan Konsentrasi Laktosa yang Berbeda. *JITV*, 14(2), 142-149.
- **Roeleveld, N., Bretveld, R. (2008).** The Impact of Pesticides on Male Fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 20(3), 229–233. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e3282fcc334>
- **Roeleveld, N., Bretveld, R. (2008).** The Impact of Pesticides on Male Fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 20(3), 229–233. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e3282fcc334>
- **Romano, R. M., Romano, M. A., Bernardi, M. M., Furtado, P. V., Oliveira, C. A. (2010).** Prepubertal Exposure to Commercial Formulation of the Herbicide Glyphosate Alters Testosterone Levels and Testicular Morphology. *Archives of Toxicology*, 84(4), 309–317. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0494-z>
- **Rougeot, J.(1981).** Origine et histoire du lapin. *Ethnozootechnie*, 27, 1-9.

S

- **Sajjad, H., & Iqbal, R. (2024).** Evaluating the Effect of Diafenthiuron as Toxicological Agent on Blood Profile, Hepatorenal Performance and Immunity of Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Biological Sciences-PJSIR*, 67(3), 219-225.
- **Sasaki, Y., Nagano, Y. (2004).** Plant acetyl-CoA carboxylase: structure, biosynthesis, regulation, and gene manipulation for plant breeding. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 68: 1175-1184.
- **Savitz, D.A., Arbuckle, T., Kaczor, D., Curtis, K.M., 1997.** Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am. J. Epidemiol.* 146, 1025–1036.
- **Selmane, A., Hamani, Y. (2017).** étude comparative de l'histo- morphométrie des testicules chez les lapins de souche synthétique et de la population blanche. These de Doctorat vétérinaire. (Unv : Saad Dahlab-Blida1).
- **Service Statistique. (2010).** Douanes Algériennes
- **Severi-Aguiar, G. D. de C., Capucho, C. (2014).** Pesticides and Heavy Metals Ingestion Through Food Consumption can Disrupt Reproductive System. In Grasiela D. de C. Severi-Aguiar and Armindo Antonio Alves (Ed.), *Chemical and Consumer Product Safety* (pp. 89–97). *Toxic Effects of Chemicals in Food*.
- **Severn, D.J., Allard, G. (1990).** Risk/benefit and regulations. In *Pesticides in the soil environment*. Soil Science Society of America Book Series, no. 2, Madison, WI, USA, 467-491.
- **Shaikat, A. H., Khan, S. A., Imtiaz, M. A., Pasha, M. R., Sultana, J., Saif, A., & Alam, M. R. (2022).** Assessing the health hazard originated via pesticide chemicals in human through rabbit model in agricultural production system in Bangladesh. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 23(1), 28.
- **Shaner, D.L. (2014).** *Herbicide Handbook*. Weed Science Society of America, Champaign, IL, USA.
- **Shimada, S., Aboubakr, M., Elbadawy, M., Usui, T., Sasaki, K., & Shimoda, M. (2023).** Biliary excretion and pharmacokinetics of several fluoroquinolones after intravenous injection in rabbits. *Journal of Veterinary Medical Science*, 85(10), 1099-

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1105.

- **Singh, S. K., Pandey, R. S. (1990).** Effect of Subchronic Endosulfan Exposure on Plasma Gonadotrophins, Testosterone, Testicular Testosterone and Enzyme of Androgen Biosynthesis in Rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 28(10), 953–956.
- **Skinner, J. D.(1967).** Puberty in the male rabbit (Brief communication). *J. Reprod. Fert.* 14: 151-154.
- **Solomon, G. M., Schettler, T. (2000).** Environment and Health: Endocrine Disruption and Potential Human Health Implications. *Canadian Medical Association Journal*, 163(11), 1471–1476 Stoytcheva, M. (Ed.). (2011). Pesticides in the modern world: trends in pesticides analysis. BoD–Books on Demand..
- **Suleiman, S., Amine, M.(2006).** Tendances récentes de Facteurs de succès des projets lapins. Egypte
- **Sunder, S. R. (2002).** Evaluation of Genotoxic Cellular and Morphophysiological Effects of a Fungicide Combination Metalaxyl Mancozeb in Male Rats. *Cell Tissue Research*, 5(1), 299–302.

T

- **Tadeo, J.L., Albero, B. and Perez, R.A. (2019).** Chapter 1 Pesticides: Classification and Properties in *Analysis of Pesticides in Food and Environmental Samples*, Second Edition. Boca Raton: Taylor & Francis. Crc Press, p43
- **Takano, H. K., Ovejero, R. F. L., Belchior, G. G., Maymone, G. P. L., & Dayan, F. E. (2020).** ACCase-inhibiting herbicides: mechanism of action, resistance evolution and stewardship. *Scientia Agricola*, 78(1), e20190102.
- **Taylor, J.R., Selhorst, J.B., Houif, S.A., Martinez, A.J. (1978).** Chlordecone intoxication in man.!. *Clinical observation, Neurology*. 28(7):626-630.
- **Teresa, B. B., Teresa, L. L., Jörg, M.(2008).** Comprendre le comportement des NAC : Oiseaux, reptiles et petits mammifères. Elsevier Masson, Français, P : 14
- **Toppiari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette, L. J., Jr., Jegou, B., Jensen, T. K., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H.,**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

McLachlan, J. A., Meyer, O., Muller, J., Rajpert-De Meyts, E., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J., and Skakkebaek, N. E. (1996). Male reproductive health and environmental. 104 Suppl 4(741- 803).

- **Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H., (2017).** The Liver. *Current Biology*, 27(21), R1147-R1151.
- **Tsitsimpikou, C., Tzatzarakis, M., Fragkiadaki, P., Kovatsi, L., Stivaktakis, P., Kalogeraki, A., & Tsatsakis, A. M. (2013).** Histopathological lesions, oxidative stress and genotoxic effects in liver and kidneys following long term exposure of rabbits to diazinon and propoxur. *Toxicology*, 307, 109-114.

U

- **US EPA. (2004).** Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential.

V

- **Vagvala, S.H. , O'Connor, S.D. (2018).** Imaging of abnormal liver function tests. *Clinical Liver Disease (Hoboken)*, 11(5):128-134.

W

- **Walker, J.W. (1906).** On the Surgical Anatomy of the Prostate *J Anat Physiol*; 40 : 189-209
- **Walz, J., Arthur, L., Burnett Anthony, J., Costello James, A., Eastham M., Graefen; Bertrand., Guillonneau Mani, M., Francesco M., Robert, P., Myers; Bernardo Rocco; Arnauld Villers. (2010).** A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. , 57(2), 179–192.
- **Weyrich, A., Frericks, M., Eichenlaub, M., Schneider, S., Hofmann, T., Van**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cruchten, S., & van Ravenzwaay, B. (2022).** Ontogeny of renal, hepatic, and placental expression of ATP-binding cassette and solute carrier transporters in the rat and the rabbit. *Reproductive Toxicology*, 107, 1-9.
- **Williams, A. S., Trefts, E., Lantier, L., Grueter, C. A., Bracy, D. P., James, F. D., ... Wasserman, D. H. (2017).** Integrin-linked kinase is necessary for the development of diet-induced hepatic insulin resistance. *Diabetes*, 66(2), 325-334.
 - **Williams, G. M., Kroes, R., Munro, I. C. (2000).** Safety Evaluation and Risk Assessment of the Herbicide Roundup and Its Active Ingredient, Glyphosate, for Humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 31(2), 117–165. <https://doi.org/10.1006/rtp.1999.1371>
 - **World Health Organization. (2000).** Organophosphorus Pesticides. <http://www.who.org>
 - **World Health Organization. (2003).** Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation (Vol. 916). World Health Organization.

Y

- **Yousef, M.I., Salem, M.H., Ibrahim, H.Z., Helmi, S., Seehy, M.A., Bertheussen, K., 1995.** Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *J. Environ. Sci. Health B* 30, 513–534.

Z

- **Zaheer, A., Iqbal, M.Z, Shoro, A.A. (2013).** Lead-induced reduction in body and kidney weight of Wistar albino rats ameliorated by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) *Biochem Physiol*, 2:1–4

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Zand, E., Baghestani, M. A., Bitarafan, M., Shimi , P.(2007a).** A Guide to Application of Herbicides Registered in Iran. Mashhad: Jihad-e-Daneshgahi.
- **Zeboudji . (2005).** Mémoire de magister Ecole Nationale Polytechnique Alger
- **Zerrouki, N.(2006).** Caractérisation d'une population locale de lapin en Algérie : Evaluation des performances de la reproduction des lapines en élevage rationnel. Thèse doctorat Université de Tizi-Ouzou (Algérie) p 131.
- **Zerrouki, N., Bolet, G., Berchiche, M., Lebas, F. (2005).** Evaluation of breeding performance of a local Algerian rabbit population raised in the Tizi-Ouzou area (Kabylia). *World Rabbit Science*, 13(1), 29-37.
- **Zeuner, F. E. (1963).** A history of domesticated animals.
- **Zhao, S., Liu, J., Zhao, F., Liu, W., Li, N., Suo, Q., ... & Zhao, L. (2013).** Sub-acute exposure to the herbicide atrazine suppresses cell immune functions in adolescent mice. *Bioscience trends*, 7(4), 193-201.

Production Scientifique

Morphometric Changes in Internal Organs and Hematological Alterations Induced by TOPIK80EC Exposure in Domestic Rabbits.

Samia Rebahi^{1,2}, Alouani Abdelouaheb³, Meguini Mohamed Nadir², Khenenou Tarek^{1,2}, Fares Mohammed Amine², Chikha Maria²

¹Laboratory of Science and Techniques for Living, Mohamed Cherif Messadia University of Souk-Ahras, B.P, Route de Annaba, Algeria

²Department of Veterinary Sciences, Institute of Veterinary and Agronomic Sciences, Mohamed Cherif Messadia University of Souk-Ahras, B.P, Route de Annaba, Algeria

³Faculty of Sciences and Life, Mohamed Cherif Messadia University of Souk-Ahras, B.P, Route de Annaba, Algeria
Corresponding author: s.rebahi@univ-soukahras.dz

Abstract

This study is part of a broader investigation into the toxicological impact of the herbicide TOPIK® 80EC, which contains clodinafop-propargyl, in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). A total of 24 male rabbits were randomly divided into four groups: a control group and three experimental groups receiving oral doses of 1, 4, and 20 mg/kg body weight of TOPIK® 80EC daily for 30 consecutive days. A significant dose-dependent reduction in body weight gain was observed throughout the treatment period ($p \leq 0.05$). While the control group exhibited normal weight progression, Groups II (4 mg/kg/day) and III (20 mg/kg/day) showed significantly reduced final body weights compared to the control ($p < 0.01$), with Group III displaying the most pronounced effect. Hematological analysis revealed statistically significant decreases in red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT), and platelet (PLT) levels in Groups II and III ($p \leq 0.05$), indicating hematotoxic effects. In contrast, white blood cell (WBC) and lymphocyte counts were significantly elevated in Groups I and II ($p < 0.05$), suggesting immune stimulation, but were significantly decreased in Group III ($p < 0.01$), indicative of bone marrow suppression or systemic toxicity. Morphometric analysis of vital organs demonstrated significant increases in the weight, length, width, and volume of the liver, kidneys, and spleen in Groups II and III compared to controls ($p < 0.01$), confirming organomegaly and suggesting potential toxicity. The liver and spleen exhibited the most pronounced changes, with Group III showing the greatest enlargement ($p < 0.001$). Overall, these findings demonstrate the multi-systemic toxic potential of TOPIK® 80EC, even at sub-lethal doses, and underscore the need for cautious herbicide use.

Keywords: Clodinafop-propargyl; Herbicide toxicity; Hematological alterations; Liver damage; Spleen; Rabbits.

INTRODUCTION

Over the past several decades, herbicides have become a cornerstone in modern agricultural practices due to their efficiency in managing unwanted weed growth. Their increasing use worldwide is largely attributed to rising labor costs, ease of application, and their ability to provide rapid and effective weed control in both crop and non-crop environments (Benbrook, 2016). Since the post-World War II discovery and application of 2,4-D, the development of new herbicidal molecules has accelerated remarkably, driven by extensive research into their modes of action (ACTA, 2006). Today, herbicides account for approximately 44% of global pesticide consumption, surpassing insecticides (22%) and fungicides (27%). According to the World Health Organization (WHO), herbicide residues are defined as any substance or mixture found in food for humans or animals resulting from pesticide use, including degradation products, metabolites, and other derivatives of toxicological concern. Algeria, as a major consumer of phytosanitary products, is not exempt from the negative consequences associated with herbicide use. Annual pesticide consumption in Algeria ranges between 6,000 and 10,000 tons, representing approximately 15 to 20% of national agricultural needs. Herbicides, along with fungicides and insecticides, are among the most widely utilized chemical agents in the country. While the western regions of Algeria show high usage of fungicides and insecticides, herbicide application is particularly

prevalent in the eastern regions (Lagadic et al., 1997; Bordjiba, 2009). The overuse of herbicides in these areas contributes not only to the contamination of soil and water bodies but also to the degradation of biodiversity and ecosystem health (Naz et al., 2023). In addition to their environmental persistence, numerous herbicides have been shown to exert genotoxic, cytotoxic, and reproductive toxic effects on non-target organisms, including mammals. Studies have reported adverse impacts on reproductive functions, such as disrupted spermatogenesis, impaired steroidogenesis, decreased sperm viability and motility, and disturbances in the estrous cycle of females (Muczynski, 2011; Ferdinand et al., 2017; Al-Hamdani & Yajurvedi, 2017). TOPIK®80EC is a systemic, post-emergence herbicide widely used in cereal crops such as wheat and rye. It contains clodinafop-propargyl (80 g/L) and cloquintocet-mexyl (20 g/L). Clodinafop-propargyl, a FOP-family herbicide, acts by inhibiting acetyl-CoA carboxylase (ACCase)—disrupting fatty acid synthesis and causing rapid death of grassy weeds (Chen et al., 2005; OEHHA, 2011). Its high lipophilicity aids plant penetration and soil binding, though residual activity is low (Takano et al., 2019b; Lancaster et al., 2018). Despite its efficacy, clodinafop-propargyl shows acute and chronic toxicity in animals. It exhibits oral and dermal toxicity, and is classified under H302 (harmful if swallowed) and H317 (skin sensitizer) (ECHA, 2017). Subchronic exposure in rodents and dogs has caused liver damage and hematological alterations, including anemia. Long-term studies have also linked it to benign and malignant liver tumors in rodents, likely due to peroxisome proliferation, a mechanism not directly relevant to humans (EFSA, 2012; SANCO, 2003). While these toxicological data are available for laboratory rodents, and a study have done in Algeria by Rebahi et al. (2024), still a notable lack of research on the effects of clodinafop-propargyl-based herbicides such as TOPIK®80EC in other mammalian species, particularly domestic rabbits. Given their physiological sensitivity and frequent use in toxicology, rabbits represent a relevant model for assessing systemic toxicity, especially with regard to hematological changes and organ-specific effects. The objective of the present experimental study is to conduct a comprehensive evaluation of the toxicological impact of the herbicide TOPIK®80EC on domestic rabbits, focusing on general health status, hematological alterations, and histopathological changes in key target organs, including the liver, kidneys, and spleen.

MATERIALS AND METHODS

Experimental Animals

The study was conducted on 24 male rabbits of the *Oryctolagus cuniculus* strain, aged between 5 and 6 months, with an average body weight ranging from 1.8 to 2 kg. These animals, originating from the Sétif region, are commonly used in scientific research due to their well-established biological characteristics, rapid reproductive cycle, and status as a livestock species. Puberty in these rabbits typically occurs between the 4th and 6th month, and all individuals included in the study were pubescent. Upon arrival at the laboratory, the rabbits were housed in metal cages (three animals per cage), each equipped with a pellet dispenser (complete feed composed of corn, barley, and straw) and a water bottle system. The animals were fed and watered *ad libitum* throughout the experimental period. The study took place between February and March, during which the ambient temperature ranged from 20 to 25°C, with relative humidity varying from 60% to 80%. A 15-day acclimatization period preceded the start of treatment. Throughout the study, the following parameters were monitored: daily weighing of the rabbits (kg/week), and daily observation of general condition, including behavioral signs (stress, anorexia) and morphological signs (skin lesions, inflammation).

Experimental Design and Test Substance

After the adaptation phase, the 24 rabbits were randomly divided into four homogeneous groups of six animals each: the control group, which received only physiological water (daily gavage) for four weeks; Group I, which received 1 mg/kg/day of Topik® 80EC; Group II, which received 4 mg/kg/day of Topik® 80EC; and Group III, which received 20 mg/kg/day of Topik® 80EC. The treatment was administered daily by gavage for four weeks. The tested product, Topik® 80EC, is an herbicide based on clodinafop-propargyl, an active substance belonging to the aryloxyphenoxypropionic acid family. Its

IUPAC name is (R)-2-[4-(5-chloro-3-fluoro-2-pyridyloxy) phenoxy] propanoic acid, and its chemical formula is $C_{14}H_{11}ClFNO_4$. This phytosanitary product is commonly recommended for weed control.

Sacrifice and Sample Collection

At the end of the treatment, the rabbits were fasted overnight. The following morning, blood samples were collected via venous puncture into EDTA tubes for hematological analysis. The animals were then sacrificed according to the halal method by exsanguination.

Organ Morphometry

The liver, kidneys, and spleen were carefully dissected from each rabbit for morphometric evaluation. For each organ, the following parameters were assessed: length (cm), weight (g), volume (cm^3), and thickness (cm). Organ weight was measured using an electronic precision balance, while volume was determined through the water displacement method (WDM). Thickness measurements were taken using a digital caliper.

Hematological Parameter Assay

Hematological analyses were performed at the private laboratory REOLAB – Dr. Ben Aissa in Bordj Bou Arréridj. The blood samples were analyzed using a hematology analyzer, providing the following values, Red blood cells (RBC), White blood cells (WBC), Hemoglobin (Hb), Hematocrit (HCT), Platelets (PLT).

Statistical analysis

Statistical differences between groups were assessed using descriptive statistics followed by two-way ANOVA. Post hoc comparisons for hematological and organ morphometric variables (liver, kidney, spleen) were performed using Tukey's HSD or Tamhane's test, as appropriate, with R software. A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Over the 30-day treatment period, body weight increased progressively in all experimental groups, with clear dose-dependent trends (Figure 1). Rabbits in the control group exhibited consistent and natural weight gain, increasing from an initial average of 1.898 g on Day 1 to 2.82 g by Day 30. In the low-dose group (1 mg/kg), weight gain was also observed, but the final body weights were slightly lower than those of the control animals, indicating a mild effect of Topik80 EC on growth. More pronounced effects emerged in the 4 mg/kg group, where body weight gains were noticeably reduced, particularly toward the experiment's end. The most severe impact was recorded in the high-dose group (20 mg/kg), where reduced weight gain was evident from Day 10 onward, culminating in significantly lower final weights compared to all other groups. These findings suggest a dose-dependent inhibition of growth, likely associated with herbicide-induced disruptions to metabolic processes, gastrointestinal function, or increased catabolic activity aimed at detoxification (Bosy-Westphal et al., 2009). Our results align with those of Heba et al. (2023), who reported significant weight loss in rats treated with clodinafop-propargyl, attributing the effect to dehydration, reduced activity, and appetite loss. El-Abd et al. (2022) and the EFSA (2020), who noted reduced body weight in rodents exposed to the same compound, also documented similar findings. The impact on weight gain is consistent with outcomes from studies on other herbicides, including metribuzin (Derouiche et al., 2018; Morgan, 2001), where reduced food intake contributed to diminished growth, and long-term exposure to xenobiotics induced herbicide-related anorexia (Zaheer et al., 2013).

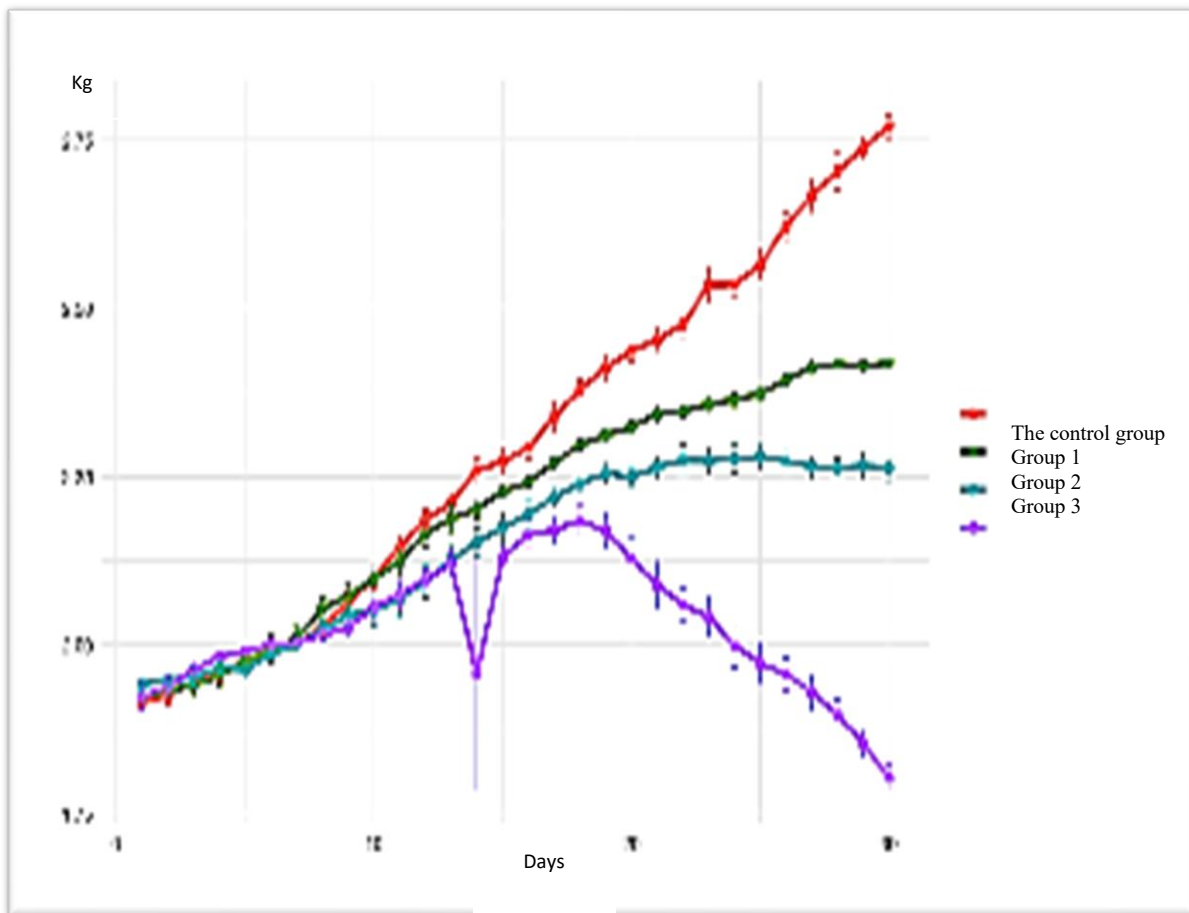


Figure 1: Temporal Evolution of Body Weight in Domestic Rabbits Following Exposure to TOPIK® 80EC. The control group received only physiological water via daily gavage for four weeks. Group 1 received 1 mg/kg/day of TOPIK® 80EC, Group 2 received 4 mg/kg/day, and Group 3 received 20 mg/kg/day of TOPIK® 80EC.

Hematological parameters also revealed marked alterations across treated groups (Figure 2). Tukey's post-hoc analysis showed significant dose-related decreases in red blood cell (RBC) counts, hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), and platelets (PLT). In contrast, white blood cell (WBC) and lymphocyte counts exhibited a biphasic pattern: Groups 1 and 2 had elevated values compared to the control, suggesting early immunostimulation, while Group 3 experienced significant reductions, indicating possible bone marrow suppression or systemic cytotoxicity. These findings are comparable to those of Ati (2024), who noted hematological suppression in glyphosate-treated rabbits. Decreases in erythroid parameters suggest myelotoxicity, similar to observations in metribuzin-exposed animals (Medjdoub et al., 2018; Derouiche, 2019). The transient lymphocytosis observed in the low-dose groups may reflect a compensatory response to oxidative or inflammatory stress (Khan et al., 2013; Jasper et al., 2012). Similar hematological disruptions are well documented with various pesticides, including glyphosate (George & Shukla, 2013), malathion (Riaz & Yousefzay, 2017), and atrazine (Martinez et al., 2010), reinforcing the hematotoxic potential of Topik80 EC.

Analysis of Hematological Parameters Across Experimental Groups

Data presented as boxplots with individual data points.

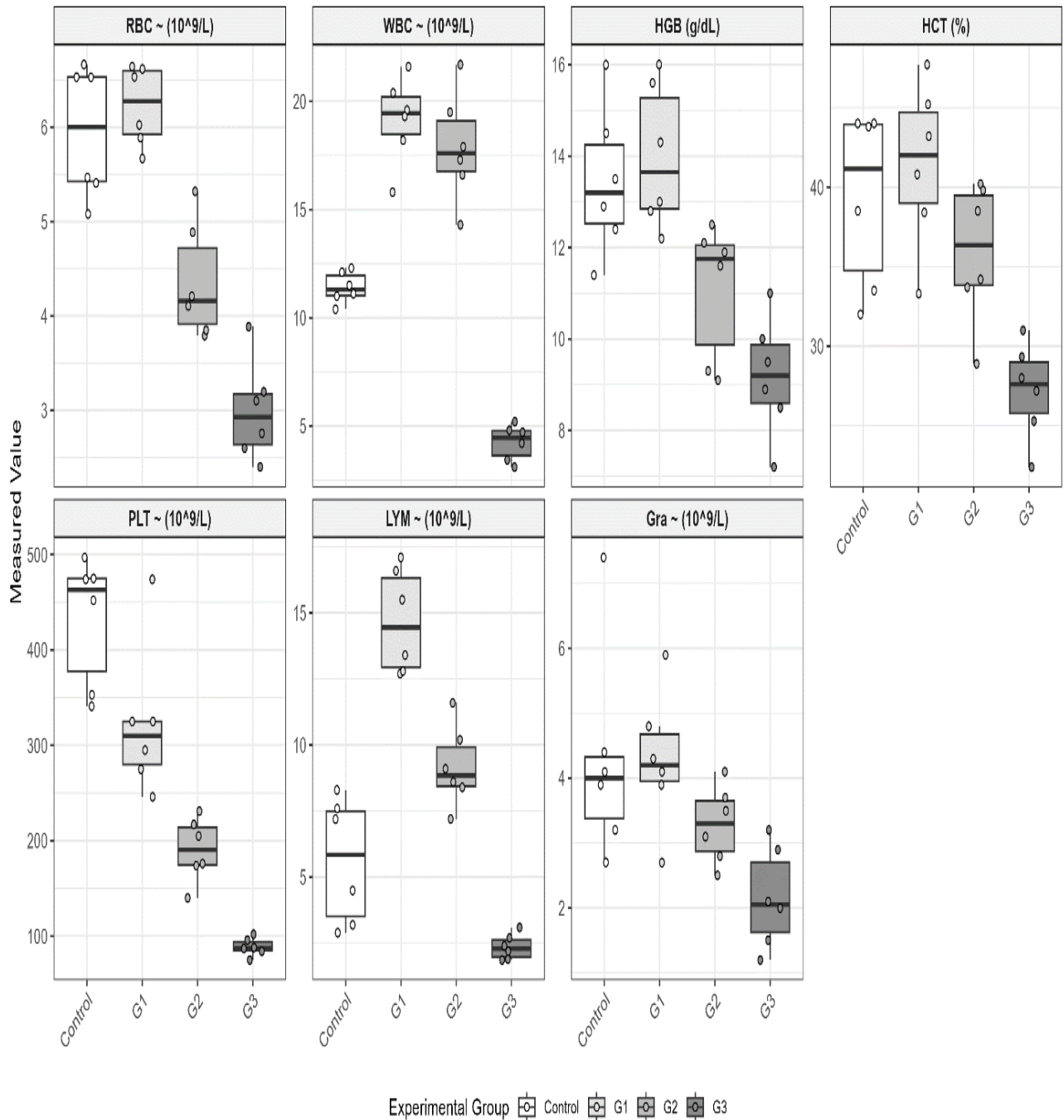


Figure 2: Analysis of hematological parameters across different groups of domestic rabbits following exposure to TOPIK® 80EC. The control group received only physiological water via daily gavage for four weeks. Group 1 received 1 mg/kg/day of TOPIK® 80EC, Group 2 received 4 mg/kg/day, and Group 3 received 20 mg/kg/day of TOPIK® 80EC.

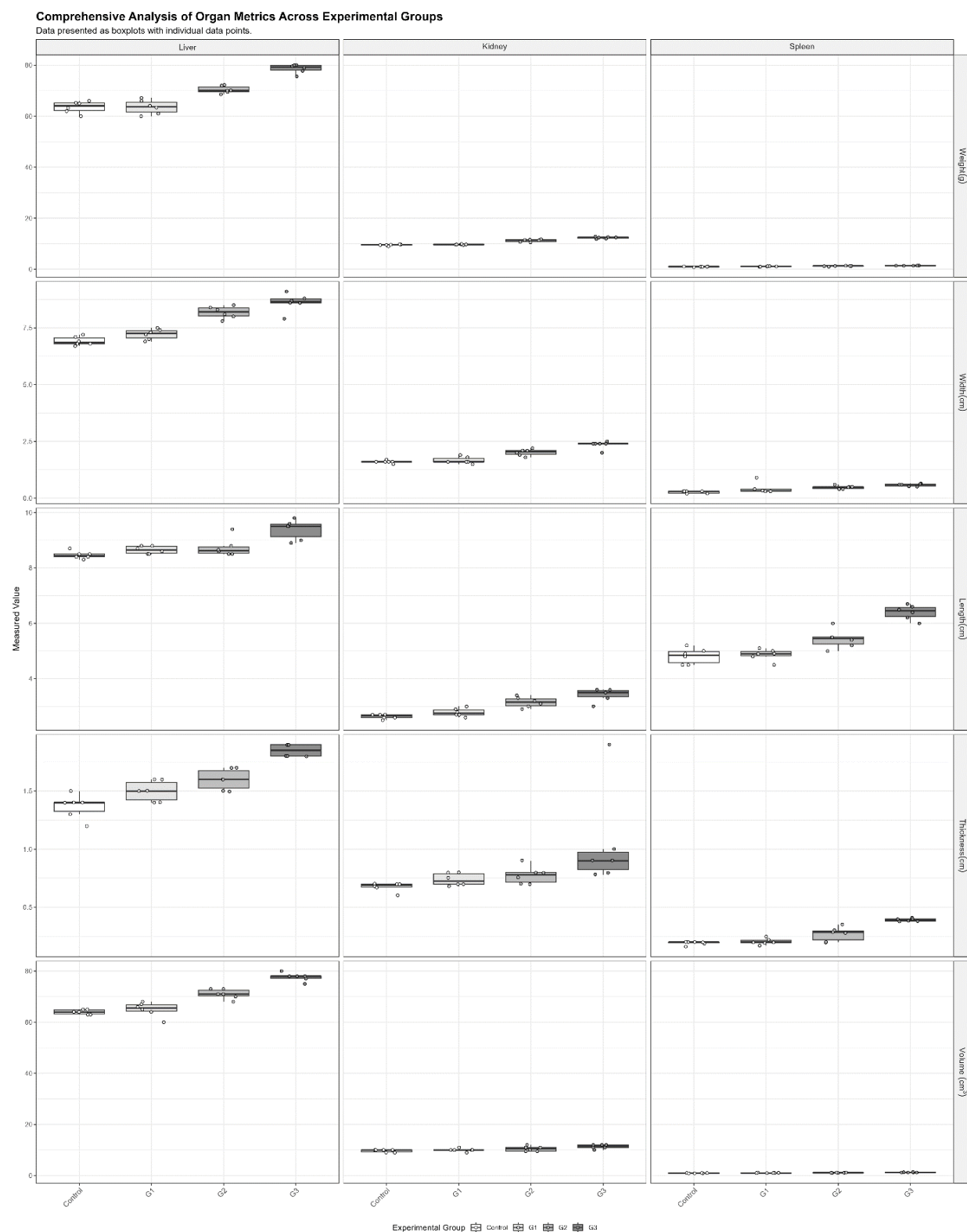


Figure 3: Differences in liver, kidney, and spleen parameters (length, weight, volume, and thickness) across different groups of domestic rabbits following exposure to TOPIK® 80EC. The control group received only physiological water via daily gavage for four weeks. Group 1 received 1 mg/kg/day of TOPIK® 80EC, Group 2 received 4 mg/kg/day, and Group 3 received 20 mg/kg/day of TOPIK® 80EC.

For the organs analysis (Figure 3), Liver morphometric analysis demonstrated significant increases in weight, length, width, thickness, and volume in the treated animals, with more pronounced changes at higher doses. Post-hoc Tamhane analysis confirmed significant enlargement in liver parameters for Groups 2 and 3 compared to the control, with Group 3 exhibiting the most substantial alterations. The observed hepatomegaly may be attributed to toxicant-induced cellular hypertrophy, compensatory hyperplasia, or lipid accumulation—mechanisms typical of hepatic response to toxic insult (Trefts et al., 2017; Manfo et al., 2014). These results are consistent with prior reports by Heba et al. (2023), who identified hepatomegaly and elevated hepatic enzymes following clodinafop-propargyl exposure, indicating hepatocellular damage (Vagvala & O'Connor, 2018). Comparable hepatotoxic effects have been reported for haloxyfop-methyl (Olayinka & Ore, 2015), metribuzin (Derouiche et al., 2018), and atrazine (Jestadi et al., 2014; Khozimy et al., 2022). While hepatocellular hypertrophy and even tumor development have been noted in long-term rodent studies (ECHA, 2017), species-specific metabolic differences complicate extrapolation to human risk. The spleen, a critical immunological organ, also exhibited dose-dependent increases in morphometric parameters. Post-hoc analysis revealed significant elevations in spleen weight, length, width, thickness, and volume, particularly in Groups 2 and 3. These changes likely reflect splenic hypertrophy driven by heightened lymphocyte activity or immune cell proliferation in response to systemic herbicidal stress (Mebius & Kraal, 2005). Ge et al. (2021), who observed increased spleen indices following low-dose atrazine exposure. However, conflicting data exist, as some studies describe immunosuppression and lymphoid organ atrophy in response to herbicides like atrazine (Zhao et al., 2013). The nature of the splenic response may thus depend on dose, duration, and species sensitivity. Finally, The kidneys, as primary organs for the excretion of xenobiotics and their metabolites via urine, are particularly susceptible to damage from toxic compounds such as pesticides (Brzóška et al., 2003). In the present study, animals treated with Topik80EC at doses of 4 mg/kg and 20 mg/kg exhibited a significant increase in kidney weight and morphometric parameters compared to the control group. These findings indicate that higher doses of the product induce notable structural alterations in renal tissue, suggesting a potential nephrotoxic effect of Topik80EC. Such kidney hypertrophy might be a compensatory response to oxidative stress or cellular damage. This hypothesis is supported by the findings of Derouiche (2019), who observed increased relative kidney weights in pregnant rabbits exposed to Metribuzine (3.22 and 6.44 mg/kg). This enlargement was attributed to renal necrosis due to Metribuzine accumulation in renal cells. Similar histopathological signs, including necrosis and inflammation, were also observed. Further evidence from Dedek et al. (2018) demonstrated renal biomarker alterations in rats exposed to Roundup (a glyphosate formulation), corroborating its nephrotoxic potential. Likewise, Oliveira et al. (2007) observed increased creatinine and urea concentrations in rats treated with diminazene aceturate, pointing to a shared mechanism of renal dysfunction triggered by various toxicants. Riaz et al. (2018) further confirmed such disruptions in male rabbits, with glyphosate exposure leading to marked elevations in renal function biomarkers. Moreover, Heba et al. (2023) reported that clodinafop-propargyl significantly increased urea, uric acid, and creatinine levels, suggesting impaired renal filtration, possibly due to accumulation of the compound in renal cells leading to tubular dysfunction. Collectively, these findings strongly suggest that Topik80EC, likely due to its active ingredient clodinafop-propargyl, may exert dose-dependent nephrotoxic effects characterized by oxidative stress, morphometric change, and impaired renal function.

CONCLUSION

This study demonstrates that exposure to the herbicide Topik® 80EC induces significant, dose-dependent toxic effects in rabbits. Treated animals, particularly at higher doses, showed reduced body weight gain, indicating disruptions in growth and general metabolism. Hematological analysis revealed marked decreases in red blood cells, hemoglobin, hematocrit, and platelets, along with a dose-related biphasic alteration in white blood cell counts, suggesting immune system disturbances. Morphometric evaluations of the liver, kidneys, and spleen showed significant increases in organ weight, size, and volume, especially in the higher dose groups, indicating hepatotoxicity, nephrotoxicity, and possible

immune activation. These findings reflect the systemic toxicity of Topik® 80EC and underscore the potential health risks associated with its exposure. Further studies, including histopathological assessments and chronic exposure trials, are recommended to clarify its toxicological profile and define safe exposure limits.

FUNDING

No funding was received to support this study.

ETHICS DECLARATION

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGMENTS

Authors gratefully thank all who has supported this work.

REFERENCES

- ACTA. (2006). Index phytosanitaire, Association De Coordination Technique Agricole, 194rue de Bercy, 75595 Paris.
- Al-Hamdani, N. M. H., Yajurvedi, H. N. (2017). Effect of Cypermethrin on the Ovarian Activity and its Impact on Fertility and Pubertal Onset of Offspring. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 6(4), 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2017.07.003>
- Ati, S., Djemil, R., Khelili, K., Cherif, A. (2024). Impact of Glyphosate herbicide on blood parameters and selected tissues organs of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, 7(4), e75546-e75546.
- Benbrook, C. M. (2016). Trends in Glyphosate Herbicide Use in the United States and Globally. *Environmental Sciences Europe*, 28(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>.
- Bordjiba, O., Ketif, A. (2009). Effet de trois pesticides (Hexaconazole, Bromuconazole et Fluazifop-p- butyl) sur quelques métabolites physio-biochimiques du blé dur: *Triticum durum*. Desf. *European Journal of Scientific Research*, 36(2), 260-268.
- Bosy-Westphal, A., Kossel, E.; Goele, K., Later, W., Hitze, B.; Settler, U., Heller, M., Glüer, C., Heymsfield, S. B. , Müller, J. M. (2009). Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90:993-1001.
- Brzóska, M. M., Moniuszko-Jakoniuk, J., Piłat-Marcinkiewicz, B., Sawicki, B. (2003). Liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol,” *Alcohol and Alcoholism*, vol. 38, no. 1, pp. 2–10,
- Chen, Q., Liao, W. W., Liu, Z. L. (2005). Synthesis of the Herbicidal Clodinafop-Propargyl. *Fine Chemical Intermediates*, 1(35), 35–38.
- Commission européenne. Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs. (2003). *Rapport final sur l'atrazine (SANCO/10496/2003-final)*. Bruxelles : Commission européenne.
- Dedeke, G.A., Owagbonaye, F.O., Ademolu, K.O., Olsami, O.O., Aladesida D., Eaton, J. K. P. (2019). Burden of liver diseases in the world Asrani Sumeet K. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low-dose Roundup.
- Derouiche, S., Serouti, A., Rezzag Mohcen O. S. (2018). Triazinone herbicide metribuzin induced acute liver injury , A study of animal model, *Journal of Acute Disease* 7(4):p 152-157. | DOI: 10.4103/2221-6189.241016
- Derouiche, S., Serouti, A., Rezzag Mohcen O. S. (2019). Risk of metribuzin (*Triazinone herbicide*) on hematological and renal structure and function of pregnant rabbits. *Asian J. Biol. Sci.*, 12: 192-198 . 2019 .DOI: 10.3923/ajbs.2019.192.198.
- ECHA (European Chemicals Agency).(2017). Guidance on the Application of the CLP Criteria; Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0, July 2017. Reference: ECHA-17-G-21-EN; ISBN: 978-92-9020-050-5. Available online: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>
- EFSA (European Food Safety Authority).(2014). Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. *EFSA Journal* 2014;12(10):3874, 55 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3874>
- EFSA PPR Panel (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues).(2012) . Guidance on dermal absorption. *EFSA Journal* 2012;10(4):2665, 30 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2665>
- El-Abd, N. M.; Kandil, R. A. , Ahmed, H. Y. (2022). Use of Clodinafop-Propargyl as a Rodenticide against Black Rat (*Rattus rattus*). *International Journal of Agriculture and Biology*, 28:405–412.
- Ferdinand, N., Herman, N. V., Omer Bebe, N. K., Augustave, K., Valence, M., Ghislaine, N. T., Herve, T., Dorice, A. K., Sorelle, D., & Yacouba, M. (2017). Antouka Super ® Induced Oxidative Stress and Reproductive Toxicity in Male Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Heliyon*, 3(10), e00410. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00410>

- Ge, J., Liu, J., Wang, T., Huang, D., Li, J., Zhang, S., ... & Zhao, L. (2021). Prolonged exposure to the herbicide atrazine suppresses immune cell functions by inducing spleen cell apoptosis in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 220, 112386.
- George, J., Shukla, Y. (2013). Emptying of intracellular calcium pool and oxidative stress imbalance are associated with the glyphosate-induced proliferation in human skin keratinocytes HaCaT cells. *ISRN Dermatol*.
- Heba, Y., Ahmed, Randa, A., Kandil., Nema, M. El-Ab. (2023) . Hepatorenal and Testicular Dysfunctions of Clodinafop-Propargyl Bait in Male Black Rat, *Rattus rattus* and Its Field Efficiency , Egyptian Academic Journal of Biological Sciences B. Zoology ISSN: 2090 - 0759 <http://ejbsz.journals.ekb.eg>
- Heba, Y., Ahmed, Randa, A., Kandil., Nema, M. El-Ab. (2023) . Hepatorenal and Testicular Dysfunctions of Clodinafop-Propargyl Bait in Male Black Rat, *Rattus rattus* and Its Field Efficiency , Egyptian Academic Journal of Biological Sciences B. Zoology ISSN: 2090 - 0759 <http://ejbsz.journals.ekb.eg>
- Jasper, R., Locatelli, G. O., Pilati, C., Locatelli, C. (2012). Evaluation of biochemical, hematological and oxidative parameters in mice exposed to the herbicide glyphosate- Roundup®, *Interdisciplinary Toxicology*. 5(3), 133-140. <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0022-5>.
- Jestadi, D. B., Phaniendra, A., Babji, U., Srinu, T., Shanmuganathan, B. , Periyasamy, L. (2014). Effects of short-term exposure of atrazine on the liver and kidney of normal and diabetic rats. *Journal of Toxicology*, 2014: 536759
- Khan, H.A.A., Akram, W., Shad, S.A., Lee, J.I. (2013). Insecticide mixtures could enhance the toxicity of insecticides in a resistant dairy pop- of *Musca domestica* L. *Piss One* 8 260929 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060929>
- Khozimy, A. M. H., El-Danasoury, H. M. , Abuzeid, M. A. F. (2022). Biochemical effects of treatments with herbicide atrazine in male albino rats. *Journal of the Advances in Agricultural Researches*, (JAAR)., 27 (1): 43-57.
- Lagadic, L., Caquet, T., Amiard, J ;C ., Ramade ,F.(1997).biomarquer en écotoxicologie, aspect fondamentaux.Edition Masson.p.165-184.
- Lancaster, Z. D., Norsworthy, J. K., & Scott, R. C. (2018). Residual activity of ACCase-inhibiting herbicides on monocot crops and weeds. *Weed Technology*, 32(4), 364-370.
- Manfo, F. P. T., Jubendradass, R., Nantia, E. A., Moundipa, P. F., Mathur, P. P. (2014). Adverse effects of bisphenol A on male reproductive function. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 228*, 57-82.
- Mebius, R. E., & Kraal, G. (2005). Structure and function of the spleen. *Nature reviews immunology*, 5(8), 606-616.
- Medjdoub, A., Merzouk, H., Chiali, F. Z., & Meraou, A. Effets in vitro du Métribuzine (pesticide) sur la production des cytokines.
- Merzouk, H., Chiali, F.Z., Merzouk, S.A., Medjdoub, A., Narce, M.(2013). Chronic low level Metribuzin exposure induces metabolic alterations in rats *Pest Biochem Physiol*.106:38-44.
- Modesto, K.A ., Martinez, C .B. (2010). Roundup causes oxidative stress in liver and inhibits Acetylcholinesterase in muscla and brain of the fish *Prochilodus lineatus*. *Chemosphere*. 78(3):294-299.
- Morgan, J. (2001). *Evidence on the developmental and reproductive toxicity of metribuzin*. California DRAFT, Ed
- Muczynsk, V. (2011). Polluants environnementaux et développement du testicule fœtal humain: effets et mécanismes d'action des phthalates. Université paris-sud 11 faculté de médecine ED. 419 bio signe.
- OEHHA. (2011).Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- Olayinka, E. T., Ore, A. (2015). Hepatotoxicity, Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rat Testis Following Exposure to Haloxyfop-p-methyl Ester, an Aryloxyphenoxypropionate Herbicide. *Toxics*, 3(4), 373-389. <https://doi.org/10.3390/toxics3040373>
- Oliveira, A. G., Telles, L. F., Hess, R. A., Mahecha, G. A. B., Oliveira, C. A. (2007). Effects of the Herbicide Roundup on the Epididymal Region of Drakes Anas Platyrhynchos. *Reproductive Toxicology*, 23(2), 182- 191. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.11.004>
- Rebahi, S., Abdelouahab, A., Nadir, M. M., Tarek, K., Amine, F. M., Hafiza, A. & Maria, C. (2025). Assessing the Toxic Effects of Topik80ec on Rabbit Testicular Morphometry and Histology. *OnLine Journal of Biological Sciences*, 25(1), 1-9.
- Riaz, A., Ulhaq, M., Khan, I.A, et al., (2018). Chlorpyrifos induced dermal toxicity in albino rabbits. *Pak Vet* 38:91-5.
- Riaz, M., Yousafzai, A. M. (2017). Toxic effects of insecticides malathion and cypermethrin on hematological parameters in blood of male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 5(3), 154-158.
- Takano, H. K., Ovejero, R. F. L., Belchior, G. G., Maymone, G. P. L., & Dayan, F. E. (2020). ACCase-inhibiting herbicides: mechanism of action, resistance evolution and stewardship. *Scientia Agricola*, 78(1), e20190102.
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H., (2017). The Liver. *Current Biology*, 27(21), R1147-R1151.
- Vagvala, S.H. , O'Connor, S.D. (2018). Imaging of abnormal liver function tests. *Clinical Liver Disease (Hoboken)*, 11(5):128-134.
- Zaheer, A., Iqbal, M.Z, Shoro, A.A. (2013). Lead-induced reduction in body and kidney weight of Wistar albino rats ameliorated by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) *Biochem Physiol*, 2:1-4
- Zhao, S., Liu, J., Zhao, F., Liu, W., Li, N., Suo, Q., ... & Zhao, L. (2013). Sub-acute exposure to the herbicide atrazine suppresses cell immune functions in adolescent mice. *Bioscience trends*, 7(4), 193-201.