



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la  
Terre et l'univers  
Département des Sciences Biologiques



# Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: toxicologie

# Thème

Impacts de l'ingestion de *Bunium bulbocastanum* "Noix de Terre"  
sur la fonction testiculaire chez la souris Balb/C

Présenté par : SAADOUNI Rabiaa

BENTALEB Houda

## Devant le jury:

Président : Mr MAZDOUR .Hichem

MCB Univ. BBA

Encadrant : Mlle SLIMANI .Ourdia

MAA Univ BBA

Examineur1: Mme BELALMI Nor el houda

MAA Univ BBA

Année universitaire: 2019/2020

# Remerciement

Nous remercions tout d'abord ALLAH tout puissant qui nous a donné la santé , le courage et patience afin de pouvoir accomplir ce modeste travail .

Nous tenons à présenter notre profonde gratitude à notre encadrant Mlle SLIMANI pour son aide, son encouragement, qui nous a fait bénéficier de son savoir, de son expérience et de ses précieux conseils afin de perfectionner ce travail et d'avoir accepté l'encadrement de ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont également à monsieur le président Mr MEZDOUR HICHEM pour avoir accepté d'être le président du jury de ce mémoire.

Nous sommes également très honorées par la présence de Mme BELALMI Nor el houda dans le jury pour examiner ce travail.

Enfin nous devons remercier beaucoup toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*À MES CHÈRES PARENTS*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*A Mes très chères frères : Djihad Et Hamza*

*A ma sœur : aya*

*A toute ma famille son exception*

*A mes chères amis (es) et particulièrement,*

*Dallale, Assia , wissam et imane*

*A ma collègue «HOUDA » qui a partagée avec moi ce travail.*

*RABIAA*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à :*

*A mes chers parents, de leur confiance, encouragement et de leur sacrifice durant toute ma vie je souhaite que ce travail soit le fruit de leurs efforts. Que Dieu le Tout-Puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*A mes frères, Saïde, Aïssam et Walïde de leur soutien, aide, encouragement et de leurs conseils.*

*A toute ma famille son exception*

*A ma binôme RABIAA qui m'accompagné tout au long de ces derniers cinq ans.*

*A toute mes amis pour les moments qu'on a passés ensemble en particuliers à la promotion de master toxicologie 2019 /2020.*

*HOUDA*

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction ..... 1

## **Chapitre I : Rappel bibliographique**

I.1.La noix de terre : ..... 2

I.1.1.Historique ..... 2

I.1.2 Répartition géographique ..... 2

I.1.3.Taxonomie : ..... 3

I.1.4.Nomenclature ..... 3

I.1.5.Composition chimique et valeur nutritive : ..... 3

I.1.6.Aspect thérapeutique de la noix de terre : ..... 4

I.2.La fonction thyroïdienne ..... 5

I.2.1.La glande thyroïdienne ..... 5

I.2.1.1.Anatomie ..... 5

I.2.1.2.Structure histologique ..... 6

I.2.1.3.Vascularisation ..... 7

I.2.1.4.Innervation ..... 7

I.2.2.Les hormones thyroïdiennes ..... 7

I.2.2.1.Biosynthèse des hormones thyroïdiennes: ..... 8

I.2.2.2. Métabolisme des hormones thyroïdiennes ..... 9

I.2.2.3.Transport des hormones thyroïdiennes ..... 10

I.2.2.4. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes ..... 10

I.2.2.5.Rôle biologique des hormones thyroïdiennes ..... 11

I.2.3.Régulation de la fonction thyroïdienne ..... 11

I.2.3.2. Thyrothropine (thyroid-stimulating-hormone ou TSH) ..... 12

I. 2 .3.3 Iodure.....	12
I. 2.3.4.Régulation périphérique de la fonction thyroïdienne: .....	12
I.2.4.Les perturbateurs endocriniens .....	14
I.2.4.1.Les inhibiteurs de synthèse (les antithyroïdiens de synthèse).....	15
I.2.4.2.Le carbimazole : .....	15
I.2.4.2.1.Mode d'action .....	15
I.2.4.2.2.Absorption .....	16
I. 2.4.2.3. Distribution .....	16
I. 2.4.2.4. Métabolisme : .....	16
I. 2.4.2.5. Elimination .....	16
I. 2.4.2.6.Grossesse et allaitement.....	16
I.3.La fonction testiculaire :.....	17
I. 3.1.L'appareil reproducteur mâle .....	17
I.3.1.1. Anatomie du Testicule.....	17
I.3.1.2.Structure histologique du testicule .....	18
I.3.1.3.Physiologie du testicule .....	20
I.3.1.4.1.La spermatogenèse .....	20
I. 3.1.5.2.Activité endocrinienne du testicule .....	21
I.3.2.Régulation de la fonction testiculaire.....	22
I. 3.2.1.Régulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	23
I. 3.2.1.1.L'hypothalamus .....	23
I.3.2.1.2.L'antéhypophyse .....	23
I.3.2.1.3.Régulation par les Androgènes.....	24
I.3.2.1.4Régulation par la prolactine.....	24
I. 3.2.1.5.Régulation intra testiculaire.....	24
I.3.3.Dysthyroidies et fonction gonadique .....	26
I.3.3.1.Hyperthyroïdie et fonction gonadique.....	26
I.3.3.2.Hypothyroïdie et fonction gonadique.....	26
I.3.4.Mode d'action de l'hormone thyroïdienne T3 .....	26

## Chapitre II: Matériel et méthodes

II.1. Matériel biologique.....	28
-Matériel végétal.....	28
-Matériel animal .....	28
II.2.1. Prélèvement d'organes.....	29
II.2.2. Techniques histologiques .....	29
• déshydratation : .....	29
• Imprégnation et inclusion à la paraffine .....	29
• Enrobage ou confection de blocs.....	29
• Réalisation de coupes histologiques:.....	29
• Coloration :.....	29

## Chapitre III: Résultats et discussion

III.1. Résultats et discussion.....	31
III.1.1. Impact du carbimazole .....	31
III.1.1.1. Impact du carbimazole sur la fertilité .....	31
III.1.1.2. Impact du carbimazole sur l'histologie du testicule .....	32
III.1.2. Impact de <i>Bunium bulbocastanum</i> .....	34
III.1.2.1. Impact de <i>Bunium bulbocastanum</i> sur la fertilité.....	34
III.1.2.2. Impact de <i>Bunium bulbocastanum</i> sur l'histologie du testicule.....	34
III.2. Discussion générale.....	36
Conclusion	

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : classification de noix de terre.....	3
--	---



## Liste des figures et planches

<b>Figure 01</b> : La noix de terre ( <i>Bunium bulbocastanum</i> ).....	2
<b>Figure 02</b> : Anatomie de la thyroïde.....	5
<b>Figure 03</b> : Coupe histologique de la thyroïde (follicules).....	6
<b>Figure 04</b> :Structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs .....	9
<b>Figure 05</b> : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes.....	11
<b>Figure 06</b> Régulation de la fonction thyroïdienne par l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien.....	13
<b>Figure 07</b> : La structure chimique de carbimazole.....	15
<b>Figure 08</b> : Représentation schématique de l'appareil reproducteur mâle .....	17
<b>Figure 09</b> : Structure de testicule .....	19
<b>Figure 10</b> : Prolifération et différenciation des cellules germinales mâles .....	20
<b>Figure 11</b> : Structure chimique de la testostérone.....	22
<b>Planche I</b> : photomicrographie de coupes transversales au niveau des testicules de souris(H/E) Gx100 .....	32
<b>Planche II</b> : photomicrographie de coupes transversales au niveau des testicules de souris (H/E) Gx400 .....	32
<b>Planche III</b> : photomicrographie de coupes transversales de testicules de souris témoin ,traité au carbimazole et traité au plante (H/E) G4x100.....	34
<b>Planche IV</b> : photomicrographie de coupes transversales de testicules de souris témoin, traité au carbimazole et traité au plante (H/E) G4x400.....	35

## Liste des abréviations

**ABP** : Androgen Binding Protein

**ACTH** : Adreno CorticoTropic Hormone

**AND**: Acide DésoxyriboNucléique

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**ATS** : Les antithyroïdiens de synthèse

**DHT** : Dihydrotestostérone

**DIT** : Diiodotyrosines

**EGF** Epidermal Growth Factor

**EGF**: Epidermal Growth Factor

**FSH**: Follicle Stimulating Hormone

**GH** : Hormone de Croissance

**GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**HPG** : hypogonadiques

**HT** : Hormones thyroïdiennes

**HTI** : Les hormones thyroïdiennes iodées

**I**: Iode

**IGF**: Insulin Growth Factor

**IGFI** : Insulin-like growth factor-1

**IL**: Interleukin

**KO**: Knock Out

**LDL**: Low Density Lipoprotein

**LH**: Luteinizing Hormone

**MIT**: Monoiodothyrosine

**MSH**: Melanocyte stimulating hormone

**NA** : Noradrénaline

**NIS** : Natrium Iodine Symporter

**NPY** : Neuro PeptidY

**PE** : Perturbateurs endocriniens

**PT** : Perturbateurs thyroïdiens

**PTU** : Propylthiouracile

**REG** : Réticulum Endoplasmique Rugueux

**REL** : Réticulum Endoplasmique Lisse

**SHBG**: Sex Hormone Binding Globulin

**T3** : La triiodothyroxine

**T4**: Thyroxine

**TBG**: Thyroid Binding Globulin

**TeBG**: Testosterone Binding Globulin

**Tg**: Thyroglobulin

**TGF**, Transforming Growth Factor

**TPO**: La thyropéroxydase

**TRH** : Thyrotropin-releasing hormone

**TSH** : Hormone trophique hypophysaire

**VIP** : Vasoactive Intestinal Peptid

## Résumé

La glande thyroïde occupe une place irremplaçable dans l'organisme, d'où dépend toutes les autres fonctions entre autre la fonction de reproduction. de ce fait, un quelconque dysfonctionnement, hypo ou hypersécrétion se retentit sur cette dernière. Les interactions entre ces deux fonctions peuvent s'établir au niveau central, entre les deux grands axes : axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, mettant en jeu la prolactine comme articulateur d'interaction. Comme, elle peut s'établir aussi au niveau gonadique par le biais des récepteurs des hormones thyroïdiennes, notamment la T3, présents sur les testicules et les ovaires. Le présent travail a été réalisé afin d'étudier l'impact de *Bunium bulbocastanum* sur la fonction testiculaire chez des souris rendues hypothyroïdiennes par le carbimazole. Des souris Balb/C ont été soumises au traitement par le carbimazole (0.01%) pendant deux mois, puis un traitement à la noix de terre (2g/l) pendant un mois. Les résultats de l'étude histologique des testicules de souris traitées par le carbimazole montrent une altération profonde de la structure testiculaire caractérisée par la disparition des cellules de Leydig, diminution, voir l'arrêt des divisions méiotiques d'où la raréfaction des différents classes de cellules germinales accompagnée par l'absence des spermatozoïdes. Le traitement des souris ayant subi le traitement au carbimazole par la noix de terre a permis de rétablir l'état normal caractérisé par la réapparition des cellules de Leydig, la reprise de la méiose, d'où la présence des différentes classes de cellules germinales y compris les spermatozoïdes qui occupent la totalité de la lumière du tube séminifère. Donc, nous avons obtenu des résultats qui ont montré que cette plante « la noix de terre, » corrige les troubles de la fonction testiculaire qui sont dû à la consommation du carbimazole, de ce fait nous pouvons dire que cette plante agit plutôt sur le rétablissement du fonctionnement thyroïdien dont dépend la fonction testiculaire.

**Mots clés :** thyroïde, testicule, carbimazole, noix de terre, histologie.

## Abstract

The thyroid gland occupies an irreplaceable place in the organism, on which all other functions depend, among others, the function of reproduction. Therefore, any dysfunction, hypo or hypersecretion affects the latter. The interactions between these two functions can be established at the central level, between the two main axes: hypothalamic-pituitary-thyroid axis and hypothalamic-pituitary-gonadal axis, using prolactin as an articulator of interaction. As, it can also be established at the gonadal level through thyroid hormone receptors, especially T3, present on the testes and ovaries. The present work was carried out to study the impact of *Bunium bulbocastanum* on testicular function in mice rendered hypothyroid by carbimazole. Balb/C mice were treated with carbimazole (0.01%) for two months, followed by a treatment with *Bunium bulbocastanum* (2g/l) for one month. The results of the histological study of the testicles of mice treated with carbimazole showed a profound alteration of the testicular structure characterized by the disappearance of Leydig cells, a decrease, or even the cessation of meiotic divisions resulting in the rarefaction of the different classes of germ cells accompanied by the absence of spermatozoa. The treatment of mice having undergone the carbimazole treatment with the *Bunium bulbocastanum* restored the normal state characterized by the reappearance of Leydig cells, the resumption of meiosis, hence the presence of the different classes of germ cells including spermatozoa which occupy the entire lumen of the seminal tube. Therefore, we obtained results which showed that this plant "the nut of ground," corrects the disorders of the testicular function which are due to the consumption of carbimazole, of this fact we can say that this plant acts rather on the restoration of the thyroid function on which depends the testicular function.

**Key words:** thyroid, testis, carbimazole, *Bunium bulbocastanum*, histology.

## ملخص

تحتل الغدة الدرقية مكانا مهما في الجسم، حيث تعتمد عليها جميع الوظائف الأخرى، بما في ذلك الوظيفة الإنجابية، لذلك فإن أي خلل وظيفي يؤثر على هاته الأخيرة حيث يمكن إنشاء تفاعلات بين هاتين الوظيفتين على المستوى المركزي، بين المحورين الرنيسيين: المحور الوطائي - النخامي - الغدة الدرقية والمحور الوطائي - النخامي - الغدة التناسلية، والذي يتضمن البرولاكتين كمفصل للتفاعل. يمكن أيضا تثبيته على مستوى الغدة التناسلية من خلال مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية، وخاصة T3، الموجودة في الخصيتين والمبيضين. تم إجراء هذا العمل لدراسة تأثير نبتة الجوز الارقم على وظيفة خصية الفئران المصابة بقصور في الغدة الدرقية بواسطة الكاربيمازول. خضعت الفئران للعلاج بالكارببمازول (0.01%) لمدة شهرين، ثم تمت معالجتهم بالجوز الارقم (2 غ / لتر) لمدة شهر. أظهرت نتائج الدراسة النسيجية لخصية الفئران المعالجة بالدواء تغييرا عميقا في البنية والتي تمثلت في اختفاء خلايا لايديج و توقف الانقسامات الاختزالية، وبالتالي تخلخل طبقات من الخلايا الجنسية مصحوبة بغياب الحيوانات المنوية. إن علاج الفئران التي خضعت للعلاج بالكارببمازول بالجوز الارقم سمح باستعادة الوظيفة الطبيعية التي تتميز بعودة ظهور خلايا لايديج، واستئناف الانقسام الاختزالي، ومن ثم وجود فئات مختلفة من الخلايا الجنسية فيها. بما في ذلك الحيوانات المنوية التي تحتل التجويف الكامل للأنايبب المنوية. لذلك، حصلنا على نتائج أظهرت أن هذا النبات "الجوز الارقم" يصح اضطرابات وظيفة الخصية الناتجة عن استهلاك الكارببمازول، لذلك يمكننا القول أن هذا النبات يعمل بالأحرى على انتعاش وظيفة الغدة الدرقية التي تعتمد عليها وظيفة الخصية

**الكلمات المفتاحية:** الغدة الدرقية، الخصية، الكارببمازول، الجوز الارقم، الأنسجة.



### Introduction

Les plantes médicinales qui constituent dans les siècles passés, le seul moyen auquel faisait recours nos ancêtres pour se soigner, constitue le centre d'intérêt des chercheurs de nos jours et la médecine traditionnelle n'a jusque-là, pas encore perdu sa valeur malgré le progrès scientifique et les nouvelles méthodes de thérapies.

La combinaison des connaissances de pratique médicale traditionnelle avec les techniques de la science moderne, sera d'un grand intérêt pour l'humanité. (**Namrata Lal., 2018**).

L'Algérie, avec la richesse et la diversité de son relief et climat, constitue le berceau d'une multitude de plantes médicinales qui restent encore méconnues par les scientifiques bien que leur utilisation dans les milieux populaires est d'un grand étendu.

L'homme a toujours été intéressé par sa santé reproductive. Face à de nombreux problèmes socio-économiques liés à la démographie actuelle en expansion, à la persistance ou à l'émergence de diverses formes de maladies sexuellement transmissibles et notamment d'un nombre assez important de personnes stériles (50 à 80 millions) dans le monde (**Rowe et al., 1993**); les schémas thérapeutiques, tels que l'administration de contraceptifs, d'antibiotiques ou d'un inducteur d'ovulation; la microchirurgie des organes reproducteurs est recommandée par la médecine moderne (**Guyton et al., 1989; Dioulde., 1992**). Compte tenu du coût élevé et des effets nocifs parfois associés à cette thérapie, l'utilisation de plantes médicinales, dont certaines ont des principes actifs capables de réguler la reproduction humaine, est devenue plus nécessaire comme remède dans nos populations (**Sharma et al. , 1972**).

*Bunium bulbocastanum* de la famille des Apiacées, est l'une de ces plantes qui est largement utilisée pour ses vertus anti oxydantes, anticancéreuse ainsi que pour la correction des troubles de la glande thyroïde.

En s'inspirant de cette pratique notamment pour le traitement du dysfonctionnement thyroïdien, nous avons tenté de mettre en évidence les effets de cette plante sur la fonction thyroïdienne tout en visant l'amélioration de la fonction de reproduction qui est étroitement dépendante de cette dernière.

Notre travail a porté sur le traitement des souris Balb/C préalablement rendues hypothyroïdiennes par le carbimazole, par la noix de terre, sur lesquelles nous avons réalisé une étude histologique.

# **Chapitre I**

## **Rappel bibliographique**





## I.1.La noix de terre :

### I.1.1.Historique

Talghouda/Targhouda, ou « Noix ou gland de terre » est une plante familière des milieux ruraux dans toutes les régions du tell en Algérie. Elle évoque pour certains une source alimentaire remarquable mais pour d'autre, un symbole de misère qui leur fait rappeler la famine des années de disette en particulier Durant la deuxième guerre mondiale et la période de révolution nationale. De nos jours, elle intéresse certains cueilleurs herboristes pour son usage thérapeutique. Par contre, elle cache une qualité nutritive et peut avoir un double intérêt pour sa valorisation. Elle pourrait être vue comme une culture adaptée pour les régions de montagne et possède également un trésor à creuser pour le traitement du goitre et le dysfonctionnement de la thyroïde (**Boumediou et al.,2017**).

### I.1.2 Répartition géographique

Plante originaire de l'Espagne australe et de l'Afrique boréale, à racine tubéreuse. Tubercule ayant le volume et l'aspect d'une truffe de moyenne grosseur, rugueux, mamelonné, d'un brun noirâtre à l'extérieur, blanc à l'intérieur. Tige dressée, fistuleuse, striée, rameuse, ayant atteint, dans nos cultures, environ 60 centimètres de hauteur. Feuilles radicales triternatiséquées ; feuilles caulinaires biternatiséquées, à segments étroits, linéaires, d'un vert foncé. Involucre et involucre ordinairement quinquéphylls. Calice à lobes triangulaires aigus ; stylopoies coniques, surmontés par les styles persistants ; vallécules à une seule bandelette (**Battandier et Trabou ; 1899**).



**Figure 01** : *Bunium bulbocastanum* (Lariushin., 2012)

**I. 1 .3.Taxonomie :**

Selon (Cronquist., 1981), la position systématique de la noix de terre est :

**Tableau : classification de noix de terre**

Règne	Plantae
Sous- règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Rosidae
Ordre	Apiales
Famille	Apiacées
Espèce	Bunium bulbocastanum L

**I. 1.4.Nomenclatureur****Nom scientifique : Bunium bulbocastanum L.**

Synonyme(s) du nom scientifique :

1. Carum bulbocastanum Koch,
2. Bulbocastanum linnaei Schur Scandix bulbocastanum Moench,
3. Apiumbulbocastanum Caruel.

**Nom commun :** châtaigne de terre

Synonyme(s) du nom commun :

1. terre noix,
2. marron de terre,
3. gland de terre,
4. moinson (Lonchamp .,2000).

**I. 1 .5.Composition chimique et valeur nutritive :**

Ses racines poussent à l'état sauvage, donnent un tubercule riche en amidon, consommé cru ou en farine après déshydratation et broyage.la farine est composée de 15,66% d'eau, 5,5% de cendres, 7% de matières azotées, 1,34% matières grasses, 63,2% d'amidon et d'autres sucres, 6,4% de cellulose (Benkhalifa ., 2018).

---

Les espèces du genre *Bunium* L sont des plantes aromatiques ayant des propriétés médicinales, leurs huiles essentielles ainsi que leurs graines sont souvent utilisées dans l'alimentation et la médecine (**Jassbi et al., 2005**).

Les graines de *Bunium bulbocastanum* peuvent être utilisées sous forme brute ou cuite pour améliorer les arômes alimentaires ou pour améliorer le goût,

#### **I. 1.6.Aspect thérapeutique de la noix de terre :**

De nos jours, elle intéresse certains cueilleurs herboristes pour son usage thérapeutique « traitement du dysfonctionnement thyroïdien », les travaux de **Hazarika et al., 2016** ont permis de conclure que la fraction aqueuse de fruit de *Bunium bulbocastanum* a une activité antioxydante et anticancéreuse remarquable (**Khan et al., 2013 & Bousefi et al., 2011**) ont démontrés dans leurs études les propriétés ; antifongique, activités phytotoxiques , d'hémagglutination et activité antimicrobienne de cette plante.

Aussi les travaux de **Hazarika et al., 2016** ont permis de conclure que la fraction aqueuse de fruit de *Bunium bulbocastanum* a une activité antioxydant et anticancéreuse remarquable. En outre, **Chentouh et al., 2017** concluent dans leurs études sur l'incorporation des graines de noix de terre dans l'alimentation des lapines, qu'avec l'addition de 25% de graine de noix de terre dans l'alimentation des lapines matures de la race Néo-Zélandaise, pendant deux semaines ; cette dernière induit a une augmentation très significative du poids corporel des lapines traitées, par rapport au témoin, ainsi que l'augmentation de quelque paramètre hématologique, des modifications histologiques importantes.

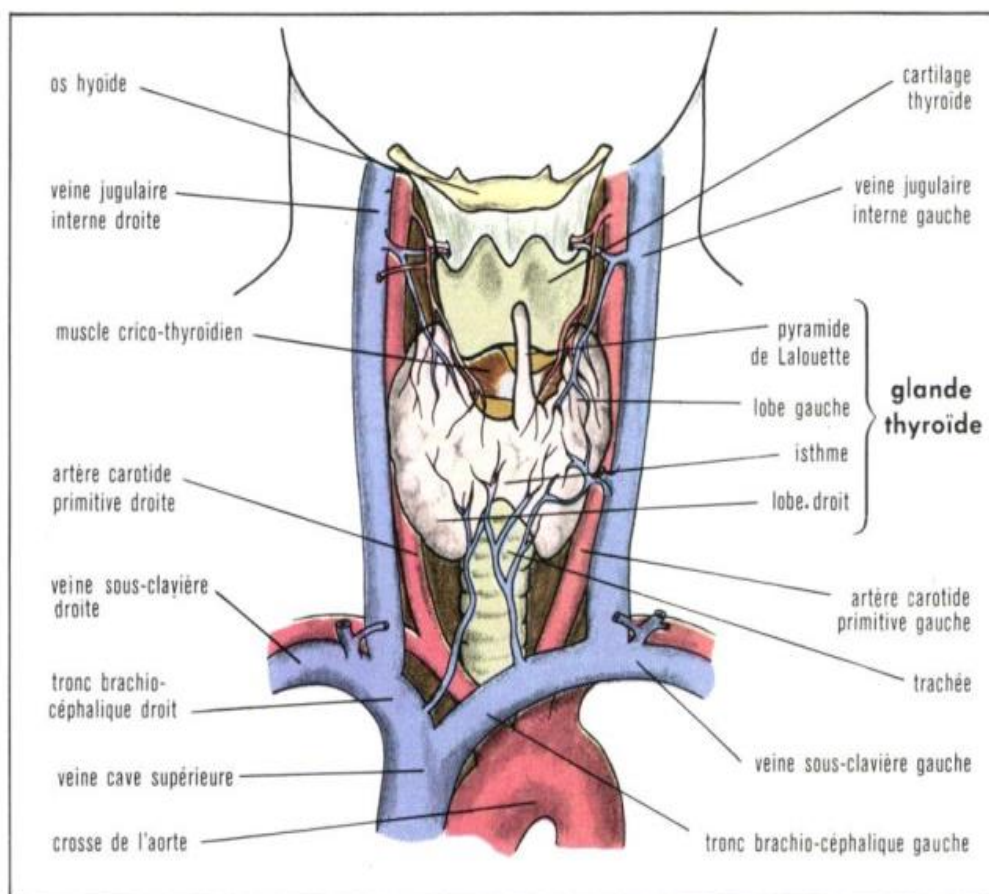
## I. 2.La fonction thyroïdienne

### I.2.1.La glande thyroïdienne

La thyroïde est considérée comme le chef d'orchestre de l'organisme. Par le biais de ses hormones, elle agit sur toutes les cellules et tous les systèmes et remplit de nombreuses fonctions de base pour maintenir l'homéostasie du corps. Elle intervient dans la régulation, le métabolisme du corps, en particulier pendant la croissance, la différenciation tissulaire ainsi que la régulation du développement physique et mental (**Gaulin et al., 2013**)

#### I.2.1.1.Anatomie

La thyroïde est placée en avant des premiers anneaux de la trachée, contre la partie latérale du larynx, en avant des gros vaisseaux du cou, unique et impair, pesant 30 à 35 g chez l'homme Elle est composée de deux lobes latéraux de 6cm en haut, 3cm de large, et de 2 cm d'épaisseur, réunis par un isthme médian prolongé par la pyramide de Lalouette, elle est recouverte par une capsule qui y adhère intimement (**Larousse médical., 1981**)



**Figure 02:** Anatomie de la thyroïde

### I.2.1.2.Structure histologique

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ces follicules thyroïdiens, ou vésicules, forment l'unité anatomo-fonctionnelle.

Ils sont constitués d'une seule assise de cellules épithéliales reposant sur une membrane basale qui les sépare du tissu conjonctif sous-jacent, délimitant vers l'intérieur un espace rempli d'une substance amorphe appelée colloïde.

Deux types de cellule composent le parenchyme thyroïdien

- les cellules folliculaires ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes;
- les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine (**Brouet., 2011**).

#### A- Cellules folliculaires:

Les cellules folliculaires sont maintenues ensemble par des jonctions serrées au niveau des membranes apicales, délimitant ainsi un compartiment étanche appelé cavité folliculaire.

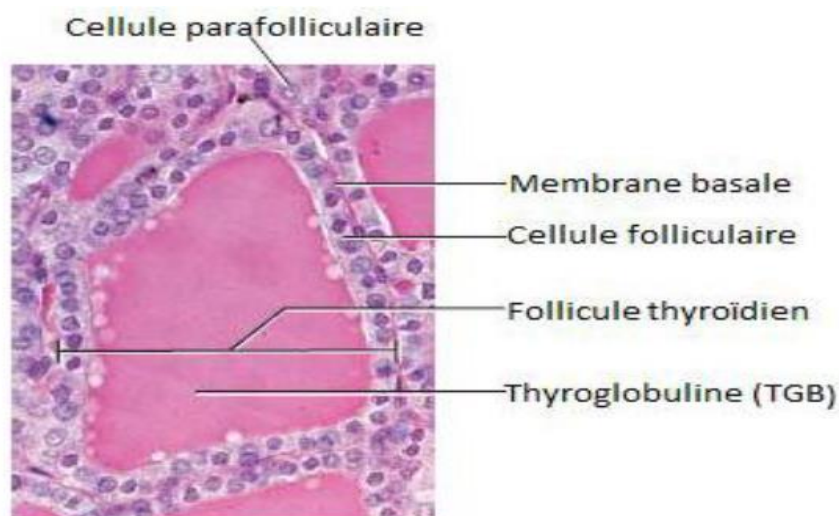
Ces thyrocytes sont responsables de la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Leur taille et leur morphologie changent en fonction de l'activité de la glande

Les cellules aplaties sont relativement inactive tandis que les cellules cubiques sont en plein activité (**Brouet., 2011**)

#### B- Les cellules C ou parafolliculaires :

Le nombre de ces cellules est bien inférieur à celui des cellules thyroïdiennes (moins de 0,1% Parenchyme thyroïdien). Ils sont responsables sur la sécrétion d'une hormone hypocalcémiant, la calcitonine. Le niveau de calcitonine est utilisé comme marqueur spécifique pour diagnostiquer les carcinomes médullaires de la thyroïde (**Brouet., 2011**)



**Figure 03:** Coupe histologique de la thyroïde (follicules)

**I.2.1.3.Vascularisation**

La thyroïde est une structure richement vascularisée, assurée par deux artères à savoir l'artère thyroïdienne supérieure et l'artère thyroïdienne inférieure (**Boudjema., 2014**) et trois veines principales qui sont, la veine thyroïdienne supérieure qui se jette dans la veine jugulaire interne, la veine thyroïdienne inférieure destinée à la partie basse de la veine jugulaire interne et la veine thyroïdienne moyenne inconstante, se jetant dans la veine jugulaire interne (**Chapuis.,1997**). Il semble que les nombreux plexus veineux des parois des vaisseaux thyroïdiens influencent indirectement et légèrement la libération des hormones thyroïdiennes en régulant le débit sanguin dans la glande. (**Miller et al .,1964**)

**I.2.1.4.Innervation**

L'innervation de la thyroïde est assurée par le nerf thyroïdien qui est constitué de fibres parasympathiques post ganglionnaires, provenant du nerf laryngé crânial et de fibres sympathiques post ganglionnaires émergeant du ganglion cervical crânial. Il n'y a aucune preuve d'une stimulation sécrétoire nerveuse directe, de plus, aucune fibre nerveuse n'innervent les cellules folliculaires.

**I.2.2.Les hormones thyroïdiennes**

La glande thyroïde produit deux hormones peptidiques dérivées de la tyrosine la 3,5,3'-triiodothyronine (T3) et la 3,5,3',5'-tétraiodothyronine (T4 ou thyroxine) depuis longtemps reconnues pour leur importance dans la régulation du métabolisme général, du développement et de la différenciation tissulaire.

La synthèse des hormones thyroïdiennes requiert l'iode comme élément indispensable (**Vigreux., 2009**).

Dans la plupart des régions du monde, l'iode est un constituant rare du sol et donc présent en faible quantité dans les aliments. Un mécanisme complexe, dont les différentes étapes sont détaillées ci-après, s'est développé pour acquérir et retenir cet élément essentiel mais aussi pour le transformer en une forme appropriée pour son incorporation dans les composés organiques.

L'iode est un élément essentiel dans la synthèse des HT. La glande thyroïde possède une grande affinité pour cet élément. Elle contient 20% d'iode totale de l'organisme. Les besoins journaliers de l'organisme d'un adulte en euthyroïdie est de 80 à 150µg (**Bernard et al.,2015**).

**I. 2.2.1.Biosynthèse des hormones thyroïdiennes:**

La synthèse des hormones thyroïdiennes se déroule en plusieurs étapes :

**1-Le captage de l'iodure (I) par les cellules thyroïdiennes**

Le captage de l'iode par le thyrocyte se fait par un transport actif secondaire, il est assuré par un transporteur membranaire situé au pôle basolatérale appelé NIS (Natrium Iodine Symporter).

**2-L'organification de l'iodure (I)**

C'est une étape essentielle du métabolisme de l'iode. Elle a lieu au niveau de la colloïde et fait intervenir la pendrine et la thyroperoxydase. La pendrine permet le transport apical de l'iodure vers la lumière et la TPO permet l'oxydation de l'iodure (I-) en iode (I) et son organification d'où la formation des monoiodothyrosines (MIT) et Diiodotyrosines (DIT).

**3-couplage des MIT et DIT**

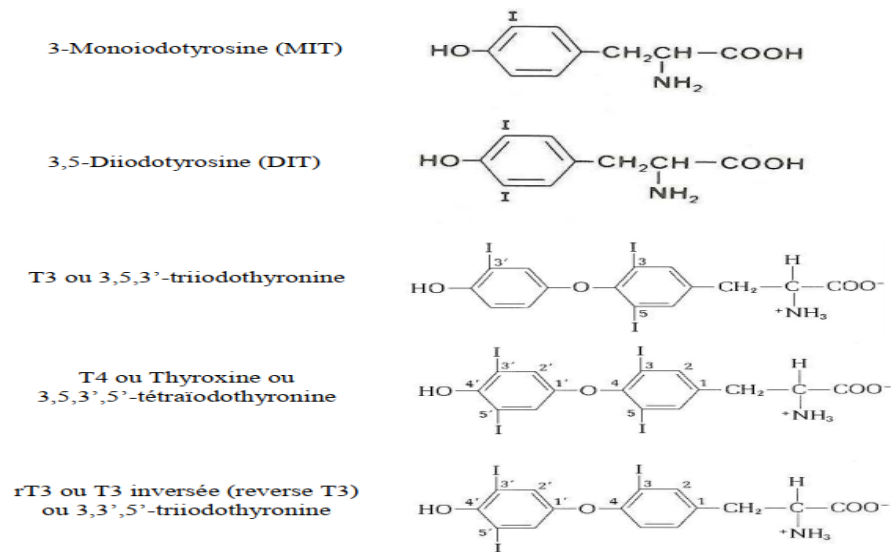
En plus de l'oxydation et de l'organification de l'iode, la TPO assure aussi le couplage des iodotyrosines en iodothyronines, en effet MIT+DIT génère le 3-3 3' triiodothyronine ou T3 et DIT+DIT génère 3-5-3'-5'Tétraiodothyronine appelée aussi la thyroxine ou T4 (Bernard and et al., 2015).

Les triiodothyronine et tétraiodothyronine ainsi formés sont stockés au niveau de la colloïde et constituent l'essentiel de cette substance.

La quantité ainsi stockée peut couvrir les besoins d'un individu pendant une période allant de 30 à 90 jours.

**4- Réabsorption de la thyroglobuline iodée**

Les thyrocytes sont dotées de microvillosité qui assure la réabsorption de la thyroglobuline iodée. Une fois dans le thyrocyte, la Tg va subir l'action des enzymes pour détacher la thyroglobuline libérant ainsi la T3 et la T4 dans la circulation sanguine et ce, dans des rapports inégaux : 20% de T3 et 80% de T4 (Legeay., 1999) .



**Figure 04:** Structure des hormones thyroïdiennes et leurre précurseurs (Murray et al .,1993)

### I. 2.2.2. Métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sécrétées par le thyrocyte sont la T4 et la T3 dans un rapport inégal. La T4 ne joue qu'un rôle de prohormone, elle subit une conversion en différents composés principalement la T3 par le biais d'enzymes désiodases. Cette conversion a lieu dans certains organes tel que le foie, le rein, le cœur et le système nerveux central qui possèdent des enzymes mitochondriales ou encore membranaires responsables du clivage des atomes d'iode portés par les iodothyronines.

La voie principale qui libère l'hormone active est la monodésiodation qui s'effectue sur la T4 pour libérer la T3. Elle est assurée par deux enzymes différentes :

- La 5' désiodase clive l'iode porté par le Carbone 5' de l'anneau externe, de ce fait on obtient la 3, 5, 3' triiodothyronine biologiquement active.
- La 5 désiodase clive l'iode porté sur le carbone 5 de l'anneau interne, d'où résulte le 3, 3', 5' triiodothyronine, c'est rT3 biologiquement inactive.

La T3 biologiquement active dérive à 80% de la T4 et les 20% restants sont sécrétés par la thyroïde (Engler et al., 1984). La poursuite des désiodations aboutit à la formation des diiodothyronines, des monodiodothyronines et la désiodation complète libère la thyronine



### I. 2.2.3. Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes synthétisées sont, soit stockées dans la thyroïde, soit libérées dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des protéines de transport. La grande majorité des hormones thyroïdiennes secrétées est sous forme T4, qui est dite « forme circulante » alors que la T3 est considérée comme la « forme active ».

( **Osoimehin., 1981**).

Les protéines de transport permettent le maintien d'un taux d'hormones libres constant, protégeant ainsi le corps de toute variation abrupte.

Dans le compartiment plasmatique, la fraction des hormones libres en circulation est négligeable, représente 0,02% de T4 et 0,3% de T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques qui sont en nombre de trois, Thyroid Binding Globulin (**TBG**) étant le principal transporteur, la transthyrétine ou préalbumine et l'albumine

La TGB présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison. La transthyrétine et l'albumine ont une affinité moindre mais une capacité de liaison bien meilleure. Lors du déficit congénital en TGB, la T4 totale est basse, alors que le taux des hormones libres est conservé grâce à l'action compensatrice de la transthyrétine et de l'albumine. La grossesse, les œstrogènes, certains opiacés élèvent les niveaux de TGB, en conséquence, le taux de T4 totale est alors augmenté mais les fractions libres restent normales, à l'inverse les androgènes et les glucocorticoïdes réduisent la TGB

(**Wéman., 2010**)

### I. 2.2.4. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Après passage transmembranaire, (et éventuellement conversion de T4 en T3), les hormones thyroïdiennes vont agir à différents niveaux :

- Sites d'actions nucléaires :

La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique ;

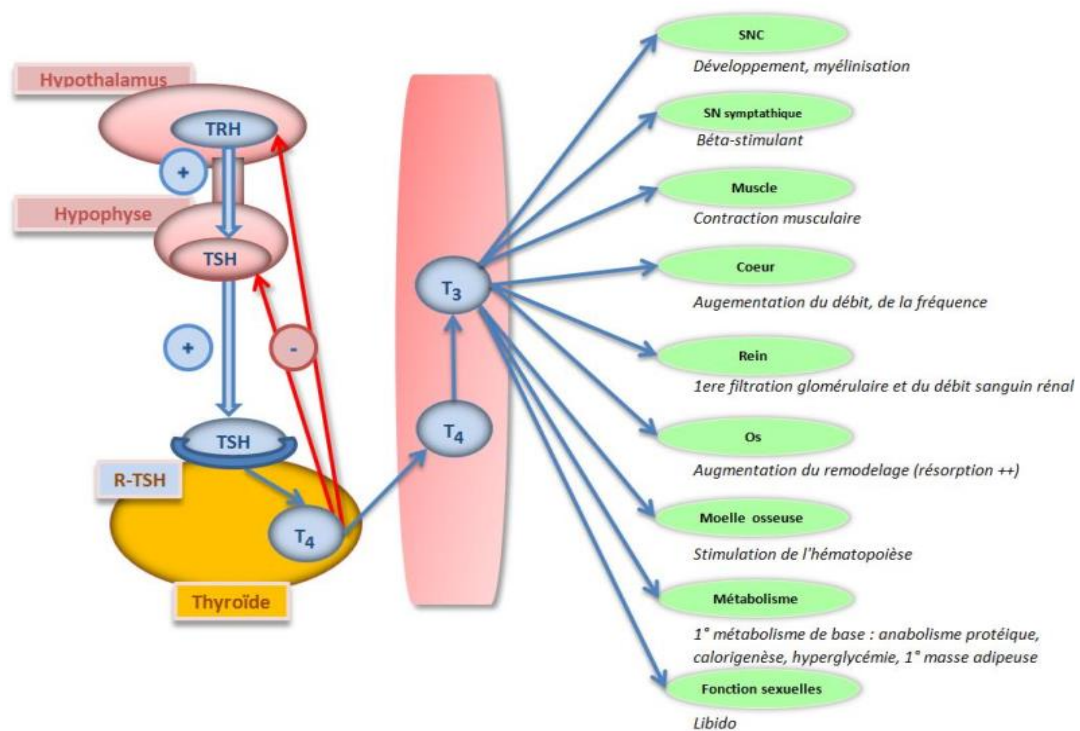
- Sites d'actions extra nucléaires :

La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés). Elle exerce également des effets au niveau de la mitochondrie avec augmentation de la calorigénèse.

(**Danien et al ., 2003**)

### I.2.2.5.Rôle biologique des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans toutes les fonctions de l'organisme, elles interviennent dans la régulation du métabolisme de base, d'où leur appellation « hormones calorigènes » la croissance et le développement, en particulier le système nerveux, dont le déficit entraîne le crétinisme ; le tissu musculaire, la croissance des os comme elles contrôlent aussi la plus part des fonctions, entre autre la fonction de reproduction qui se trouve étroitement dépendantes des fluctuations du statut thyroïdien



**Figure 05** : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes (Masson., 2014)

### I. 2 .3.Régulation de la fonction thyroïdienne

Cette régulation dépend d'un facteur hypothalamique, le TRH, et d'une hormone trophique hypophysaire, la TSH (Tramalloni et al., 2005)

#### I. 2 .3.1.TRH (thyrolibérine)

La thyrolibérine ou TRH (tyrotropin realizing hormone) est un tripeptidesil agit sur la cellule thyrotrope en induisant deux actions: la libération immédiate de la TSH et l'induction de synthèse de la TSH. La TRH serait donc responsable du contrôle positif au niveau de l'hypophyse (Kamara., 2002).

### I.2.3.2. Thyrothropine (thyroid-stimulating-hormone ou TSH)

Le TSH est l'une des hormones hypophysaires sécrétée par l'aire thyroïdienne. Elle agit sur la thyroïde à trois niveaux:

- en stimulant la prolifération des thyrocytes;
- en activant toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, à savoir, le transport d'iode, son incorporation à la thyroglobuline, sa réabsorption et protéolyse.
- en favorisant leur libération (**Tramalloni et al., 2005**).

L'activité de la cellule hypophysaire qui sécrète la TSH est sous contrôle :

- négatif exercé les hormones thyroïdiennes. La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraîne une diminution de la sécrétion de la TSH et une moindre sensibilité des cellules thyroïdiennes à l'action de la TRH (**Bekhti-Sari., 2017**).
- positif de la TRH (thyrotropin-releasing hormone) d'origine hypothalamique; cette dernière obéit également au rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes et à plusieurs neurotransmetteurs (**Tramalloni et al., 2005**).

### I. 2 .3.3 Iodure

#### Contrôle de la thyroïde par l'iode

L'iode est un élément essentiel des hormones thyroïdiennes et les fluctuations de son apport affecteront l'état de la thyroïde. Un apport insuffisant en iode peut provoquer une hypothyroïdie, mais un apport excessif ne conduit pas nécessairement à une hyperthyroïdie.

L'excès d'iode a un effet régulateur sur les cellules thyroïdiennes in situ pour maintenir une fonction thyroïdienne normale, ce qui est obtenu grâce à plusieurs mécanismes.

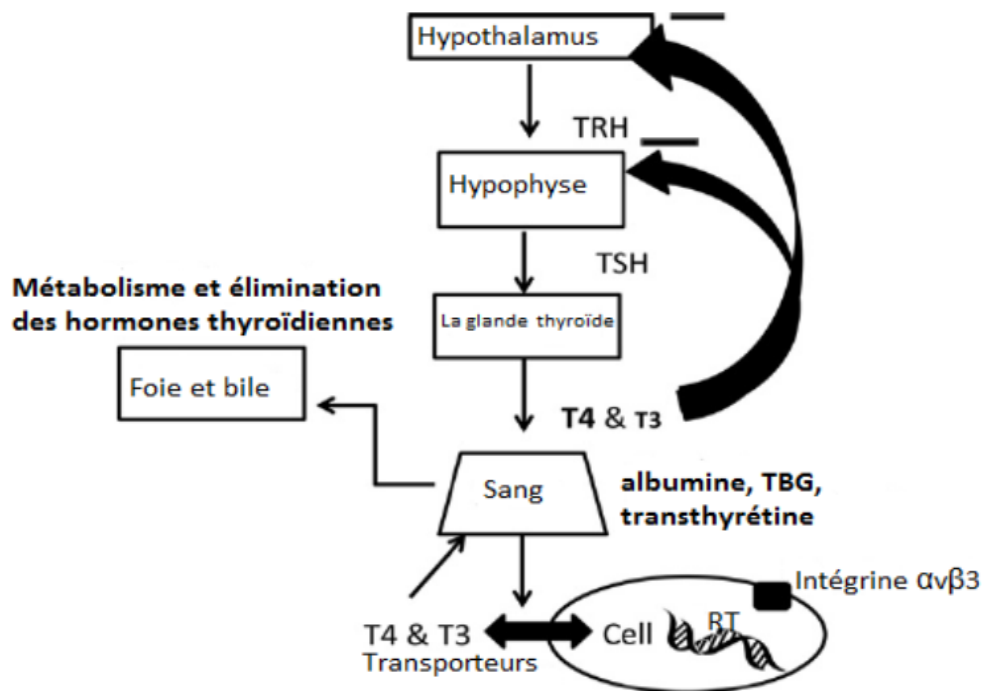
Il inhibe l'expression de NIS sur la membrane basolatérale pour limiter l'entrée d'iode et réduire la sensibilité des cellules thyroïdiennes à la TSH (**Uyttersprot et al., 1998**).

Il peut également inhiber la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, qui constitue une molécule clé pour sa propre oxydation, son organisation et le couplage du MIT et du DIT en T3 et T4. C'est ce qu'on appelle l'effet Wolf Chaikoff (**Corvilain et al.,1994**). Il peut également réduire l'absorption des acides aminés et du glucose par les cellules thyroïdiennes, réduisant ainsi le taux de synthèse de Tg et TPO ; Il inhibe l'internalisation de Tg et la libération de T3 et T4. Pour ces raisons, l'iode est utilisé pour traiter certaines hyperthyroïdies afin de réduire la suractivité des cellules thyroïdiennes et de restaurer la fonction thyroïdienne normale.

### I. 2.3.4.Régulation périphérique de la fonction thyroïdienne:

La régulation de la fonction thyroïdienne n'est pas sujette à l'action de la TSH et TRH seuls, mais il existe certains facteurs et neurotransmetteurs qui possèdent des récepteurs sur le thyrocyte et exercent un effet local stimulateur ou inhibiteur sur les processus de synthèse et

ou de sécrétion des hormones thyroïdiennes. Parmi ces facteurs et neurotransmetteurs stimulateurs, on cite les facteurs de croissance tel que IGFI, EGF (Taton et al., 1995) qui agissent en synergie avec la TSH sur la prolifération et la différenciation cellulaire. Les prostaglandines, la Noradrénaline (NA), le Vasoactive Intestinal Peptid (VIP) stimulent les mécanismes de sécrétion, quant au Neuro PeptidY (NPY) et la somatostatine, ils exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion des hormones thyroïdiennes.



**Figure 06:** Régulation de la fonction thyroïdienne par l'axe Hypothalamo-Hypophysio-Thyroïdien (Bekhti-Sari, 2017)

### I.2.4. Les perturbateurs endocriniens

La fonction thyroïdienne, sa régulation et les effets cellulaires des hormones thyroïdiennes peuvent être perturbés par des produits naturellement présents dans l'environnement et par des polluants environnementaux. Ces perturbateurs endocriniens à tropisme thyroïdien sont appelés perturbateurs thyroïdiens (PT).

L'exposition à ces produits est ubiquitaire et peut se faire par toutes les voies connues : orale, inhalation, percutanée, et notamment par la voie trans-placentaire ou l'allaitement, ce qui est préoccupant pour le fœtus et le nourrisson.

Les mécanismes d'action possibles sont multiples, touchant tous les processus du fonctionnement thyroïde, (depuis la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et son rétrocontrôle, le transport des hormones thyroïdiennes, leurs effets moléculaires, jusqu'à leur dégradation) , certaines classes de produits, intervenant à plusieurs niveaux . (**Françoise et al., 2015** ) .

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances naturelles ou synthétiques présentes dans l'environnement qui sont capables d'interférer avec le système hormonal endogène, que ce soit au niveau de la synthèse, de la sécrétion, du transport, des actions cellulaires, du métabolisme ou de l'élimination des hormones naturelles endogènes (**Diamanti-Kandarakis et al., 2009**) . Ces effets peuvent être observés sur un individu ou sur sa descendance .

La perturbation endocrinienne se caractérise donc par une modification du système endocrinien susceptible d'entraîner un effet toxique lorsque que les réactions homéostatiques sont perturbées (**Magueresse-Battistoni et al., 2016**).

Selon le produit considéré, le perturbateur endocrinien va donc pouvoir (**Inserm., 2015**):

- Modifier la production de l'hormone naturelle en interférant avec les mécanismes de synthèse, de transport ou d'excrétion
- Mimer l'action des hormones naturelles en se substituant à elles au cours des mécanismes biologiques qu'elles contrôlent

- Empêcher l'action des hormones naturelles en se fixant à leur place sur les récepteurs

Mais d'autres mécanismes d'action existent ou ont pu être évoqués: les perturbateurs endocriniens peuvent entrer en compétition dans la liaison à des protéines de transport ou altérer le métabolisme intracellulaire des hormones (**Pillière ., 2016**)

### I.2.4.1. Les inhibiteurs de synthèse (les antithyroïdiens de synthèse)

Les ATS sont utilisés généralement dans le traitement de l'hyperthyroïdie pour diminuer l'activité des HT, qui ont pour but de limiter la quantité des HT que la glande peut produire. Ces ATS interfèrent directement avec la synthèse des HT.

Principaux médicaments : (ATS)

Ils peuvent être répartis en deux groupes :

- Les dérivés du thiouracile : propylthiouracile et le benzythiouracile.
- Les dérivés de l'imidazole : thiamazole qui est la molécule active et carbimazole qui est transformé dans l'organisme en méthimazole

Dans notre étude, nous avons utilisé le carbimazole comme antithyroïdien de synthèse pour induire l'hypothyroïdie chez la souris

### I.2.4.2. Le carbimazole :

Classe Chimique : imidazole

Formule Chimique : 3- méthyl-2-thioxo-4-imidazole-1-carboxylate d'éthyle (carbimazole)

Formule moléculaire: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Poids moléculaire: 186,2 g/ mol

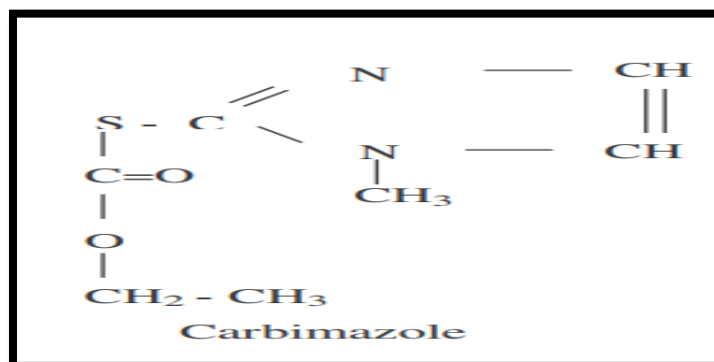


Figure 07 : La structure chimique de carbimazole

#### I.2.4.2.1. Mode d'action

Le carbimazole inhibe la biosynthèse des hormones thyroïdiennes par blocage de l'organification de l'iode, ce qui diminue les niveaux de synthèse des hormones thyroïdiennes, par conséquent, l'augmentation des niveaux de TSH.

### **I.2.4.2.2. Absorption**

Elle est rapide, le carbimazole est absorbé en 15 à 30 minutes au niveau intestinal (Vidal., 2003)

### **I. 2.4.2.3. Distribution**

Le carbimazole se concentre rapidement dans la thyroïde après son administration, il a une large répartition dans l'organisme, traverse le placenta et est excrété dans le lait.

### **I. 2.4.2.4. Métabolisme :**

Le méthimazole qui exerce une activité thyroïdienne prolongée est le métabolite actif du carbimazole. Il est 10 fois plus actif que le PTU (Propylthiouracile) (Vidal., 2003) et a une durée de vie intra -thyroïdienne plus longue.

La demi-vie sanguine varie de 4 à 12 h selon les sujets. Cette variabilité semble être plus liée à la variabilité individuelle qu'à l'état thyroïdien lui-même. Le volume de distribution est de 40 litres (Vidal., 2003)

### **I. 2.4.2.5. Elimination**

L'excrétion est essentiellement urinaire : 75 à 80%. Environ 7% de méthimazole inchangés sont excrétés (Vidal., 2003)

### **I. 2.4.2.6. Grossesse et allaitement**

La thyroïde fœtale est mise en place très tôt mais ne commence à fixer l'iode qu'au cours de la douzième semaine post-conceptionnel (Vidal., 2003).

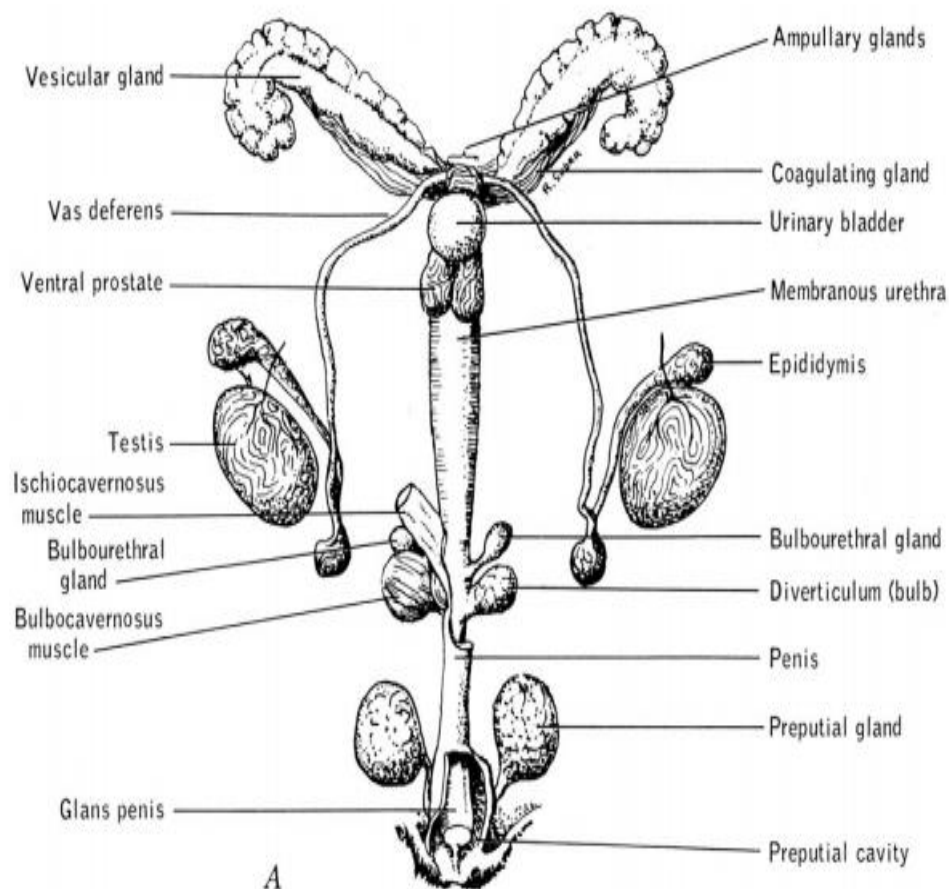
Malgré un faible risque de retentissement sur la fonction thyroïdienne fœtale, le traitement est maintenu si nécessaire, moyennant une adaptation des posologies maternelles : il faut alors le poursuivre à une dose aussi faible que possible pour obtenir l'euthyroïdie maternelle et éviter l'hypothyroïdie fœtale liée à un passage du carbimazole dans le placenta (Vidal., 2003).

En effet une supplémentation maternelle en L-thyroxine s'avérerait inefficace pour le fœtus, puisque cette hormone passe très peu par le placenta. Par ailleurs le bilan thyroïdien néonatal est indispensable dans ce contexte (Vidal., 2003).

### I.3.La fonction testiculaire :

#### I. 3.1.L'appareil reproducteur mâle

L'appareil reproducteur mâle a pour rôle la production du sperme et son dépôt dans les voies génitales femelles où a lieu la fécondation et le développement du fœtus (**Barone., 1978**). Il se compose de testicules, des conduits excréteurs (Rete testis, canaux efférents, épидидymes, canaux déférents, et urètre) et des glandes annexes (vésicules séminales, prostate, glandes bulbo-urétrales et préputiales).



**Figure 08** : Représentation schématique de l'appareil reproducteur mâle de la souris adulte (**Roscoe et al., 1941**)

#### I.3.1.1. Anatomie du Testicule

Le testicule est une glande mixte, elle assure la fonction endocrine par la sécrétion de l'hormone mâle « testostérone » et exocrine par la production des gamètes mâles « spermatozoïdes ».



Ils sont en nombre de deux, d'une forme ovoïde, situés à l'extérieur de l'abdomen, enveloppés dans des bourses appelés le scrotum. Chez l'homme, ils mesurent environ 5cm sur leur plus grand axe, 3cm de largeur et 2.5cm d'épaisseur.

Chaque testicule est entouré par une tunique fibreuse, l'albuginée, qui s'enfonce à l'intérieur pour dessiner des lobules qui contiennent une structure tubuleuse « tubes séminifères »

Le testicule est constitué de deux compartiments fonctionnels distincts, les tubes séminifères vasculaires de nature épithéliale et le tissu interstitiel de nature conjonctive vascularisée ; ce qui lui permet d'assurer une double fonction : la production de gamètes et la synthèse des hormones stéroïdes.

Le testicule est relié à un épидидyme qui est une structure allongée composée d'une tête, d'un corps et d'une queue (figure). La tête se situe au sommet du testicule et le corps longe le bord postérieur du testicule. La queue de l'épididyme se prolonge ensuite par le canal déférent qui débouche dans l'urètre. Ce dernier est destiné à évacuer les urines et le sperme (**Vernet., 2006**).

### **I.3.1.2. Structure histologique du testicule**

**I. 3.1.2.1. Le tube séminifère** : constitué d'une lame basale, qui renferme à l'intérieur deux populations cellulaires qui sont :

**A. Les cellules de Sertoli**, c'est une grande cellule somatique, de forme pyramidale caractérisées par un Réticulum Endoplasmique Rugueux (REG) et Réticulum Endoplasmique Lisse (REL) développés, un cytosquelette organisé en réseau de filaments fins et de microtubules.

Ces cellules constituent la barrière hémato-testiculaire de par leurs jonctions serrées, assurant ainsi les apports nutritionnels et énergétiques et sécrètent des facteurs de croissance fournissant un microenvironnement favorable à la multiplication et la différenciation des cellules germinales (**Little et al., 1992 ; Amann., 1993**).

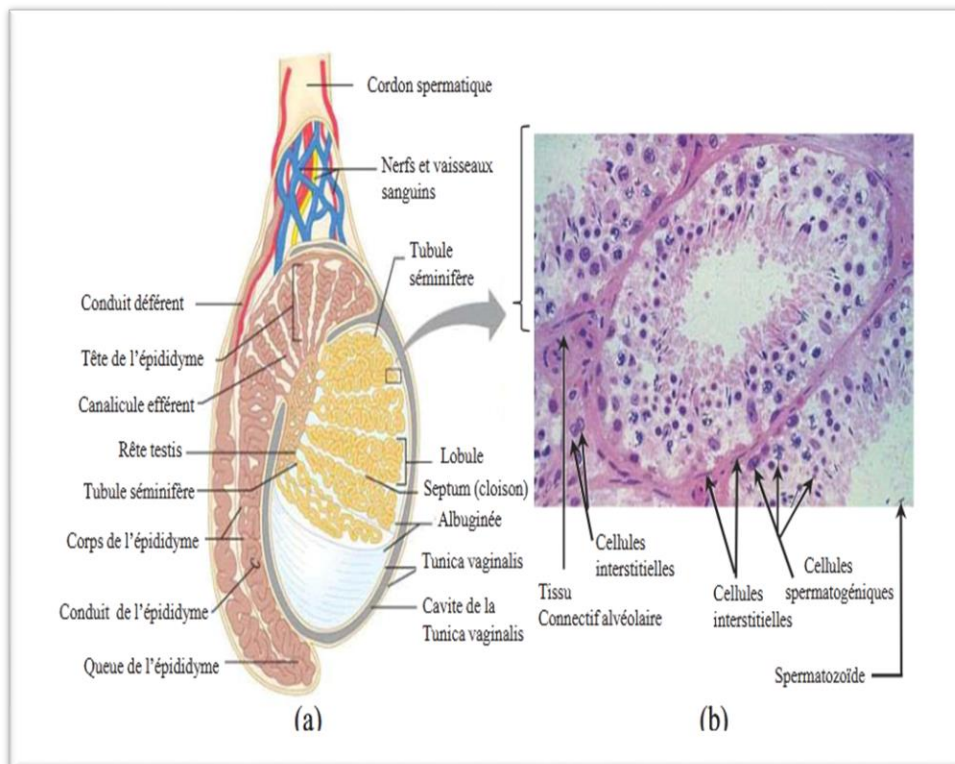
**B. Les cellules germinales** : en évolution occupent l'épithélium séminifère, les cellules les plus jeunes (spermatogonies et spermatocytes préleptotènes) au niveau du compartiment basal et les plus mûres (spermatocytes I et II, spermatides et spermatozoïdes) dans le compartiment luminal. (**Vacheret., 1999; Siffroi., 2001**).

**I.3.1.2.1. Le tissu interstitiel** : composé essentiellement d'amas de cellules polygonales riches en REL et mitochondries, ce sont les cellules de Leydig qui sécrètent les androgènes responsables de la différenciation embryonnaire du tractus génital mâle, de l'apparition des

caractères sexuels secondaires et du maintien de la spermatogénèse (Amann.,1993) (Barone.,2001;Tranet al., 2006;Haider.,2007).

Chez le rat, les cellules de Leydig sont les cellules majoritaires de l'interstitium. Elles représentent moins de 5 % des cellules du testicule. Ces cellules sont de forme polygonale et contiennent un noyau ovoïde avec un nucléole caractéristique. Les cellules de Leydig ont un rôle endocrine. Elles possèdent d'ailleurs une ultrastructure caractéristique des cellules synthétisant des stéroïdes: présence de nombreuses gouttelettes intra-cytoplasmiques de cholestérol, d'un réticulum endoplasmique lisse abondant et des mitochondries à crêtes tubulaires (Christensen et al., 1966).

Dès la puberté, les cellules de Leydig produisent une quantité importante de testostérone. La testostérone a un rôle déterminant dans l'installation des caractères sexuels primaires (spermatogénèse) et les caractères secondaires. (Singh et al., 1995).



**Figure 09 :** Structure de testicule : (a) coupe sagittale partielle a travers le testicule et l'épididyme ; (b) coupe transversal dans les tubule séminifères (Marieb., 2006)

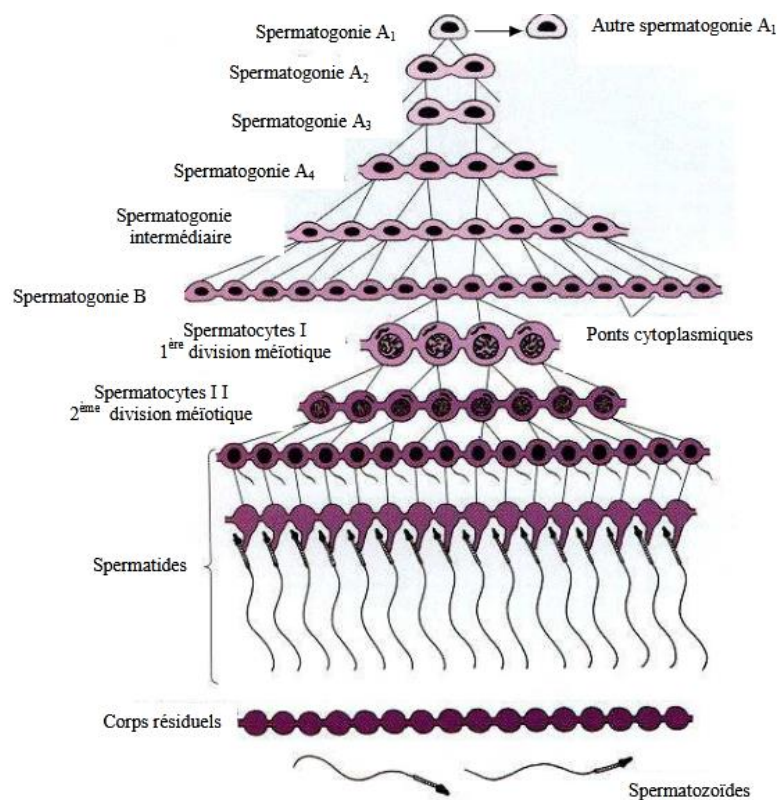
### I.3.1.3. Physiologie du testicule

#### I.3.1.4.1. La spermatogénèse

La spermatogénèse est un processus physiologique complexe qui permet d'obtenir les gamètes mâles haploïdes à partir de cellules souches diploïdes.

Elle comprend 3 étapes principales

**A. Prolifération et différenciation des spermatogonies :** Cette étape consiste en une série de divisions cellulaires par mitose qui permettent l'approvisionnement du cycle spermatogénétique et le renouvellement de la population de cellules germinales. Chez les rongeurs, les spermatogonies Ais (A isolées) se divisent pour produire deux autres cellules de même type ou pour donner successivement des spermatogonies indifférenciées Apr (A-paired) et Aal (A-aligned) reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques. Les spermatogonies Aal sont à l'origine des spermatogonies différenciées A1, A2, A3, A4, intermédiaires et enfin B qui se différencie en spermatocyte I.



**Figure 10** : Prolifération et différenciation des cellules germinales mâles.

(Bloom et al., 1975)

**B. Phase de division méiotique** : Les spermatocytes I préleptotènes provenant d'une division supplémentaire des spermatogonies B entrent dans une phase de 2 divisions successives permettant l'obtention des cellules haploïdes : la méiose. Durant la phase S du cycle cellulaire, les spermatocytes préleptotènes proches de la membrane basale répliquent leur ADN. La prophase de la première division est longue (12 jours chez l'homme et 21 jours chez le rat) et comporte d'importantes modifications morphologiques (individualisation puis appariement des chromosomes, formation des complexes synaptonémaux et recombinaison génétique, croissance cellulaire) caractérisant les stades leptotène, zygotène, pachytène et diplotène. Les autres phases (métaphase, anaphase et télophase) de la première division plus courtes, permettent d'obtenir des spermatocytes secondaires à n chromosomes et 2C ADN. Au terme de la seconde division équationnelle, la séparation des chromatides sœurs du spermatocyte II aboutit à l'obtention de deux spermatides rondes à n chromosome et 1C ADN.

**C. Phase de maturation (spérmiogénèse)** : correspond à la différenciation de la spermatide ronde au spermatozoïde allongé par une réorganisation du noyau, le développement de l'acrosome et du flagelle et l'élimination du surplus de cytoplasme sous forme de corps résiduel phagocyté par la cellule de Sertoli.

Chez l'adulte une double cyclicité caractérise la formation de gamètes:

-Vague spermatogénétique : correspond à l'ensemble des étapes de la spermatogénèse permettant d'obtenir, à partir d'une cellule souche, quatre spermatozoïdes. La durée du cycle est constante pour une espèce donnée : 53.2 jours chez le rat (**Clermont., 1972**) et 74 jours pour l'homme (**Heller et al., 1964**).

- Cycle de l'épithélium séminifère : L'entrée en méiose de plusieurs cellules souches à des intervalles de durée inférieure à celle de la vague spermatogénétique, 13.3 jours chez le rat (**Clermont et al., 1959**) et 16 jours chez l'homme (**Heller et al., 1964**), est à l'origine de la coexistence d'environ 4 à 6 générations de cellules germinales dans l'épithélium séminifère (**Russell et coll., 1990b**). Des associations cellulaires permettent de distinguer 6 stades chez l'homme (**Dadoune et al., 1991**) et 14 chez le rat (**Parvinen., 1982 ; Russell et al., 1990**).

#### **I. 3.1.5.2. Activité endocrinienne du testicule**

Les amas de cellules de Leydig qui se trouvent disséminées dans les espaces intertubulaires sont responsables sur la sécrétion de l'hormone male qui est la testostérone.

La testostérone est une hormone stéroïdienne synthétisée à partir du cholestérol. une fois libérée dans le sang, elle assure plusieurs fonctions, à savoir le maintien des caractères sexuels

primaires ainsi que l'apparition des caractères secondaires tels que la mue de la voix, l'apparition des poils, la stimulation de la fonction des glandes sébacées et sudoripares, comme elle joue aussi un rôle primordial dans le métabolisme de base d'où une croissance osseuse et le développement de la masse musculaire qui s'accroît avec l'installation de la puberté ou la maturation sexuelle chez les autres espèces.

Elle agit aussi au niveau central en exerçant un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire pour la régulation de la fonction testiculaire.

La testostérone n'est pas totalement libérée dans le sang mais, une quantité se lie à l'ABP (Androgen Binding Protein) et passe à travers la membrane basale du tube séminifère, où elle agit sur les cellules germinales par la stimulation et le maintien de la spermatogénèse.

Chez l'homme, 98% de la testostérone circulante dans le sang est sous forme liée à une protéine de liaison spécifique parfois appelée « Sexe Hormone Binding Globulin » (SHBG) ou « Testostérone Binding Globulin » (TeBG), ainsi que l'albumine sérique (Dunn et al., 1981). Le dosage des concentrations de la testostérone est utilisé cliniquement pour le diagnostic différentiel des troubles endocriniens. Chez l'homme, ces troubles comprennent l'hypogonadisme, l'insuffisance testiculaire et l'infertilité...

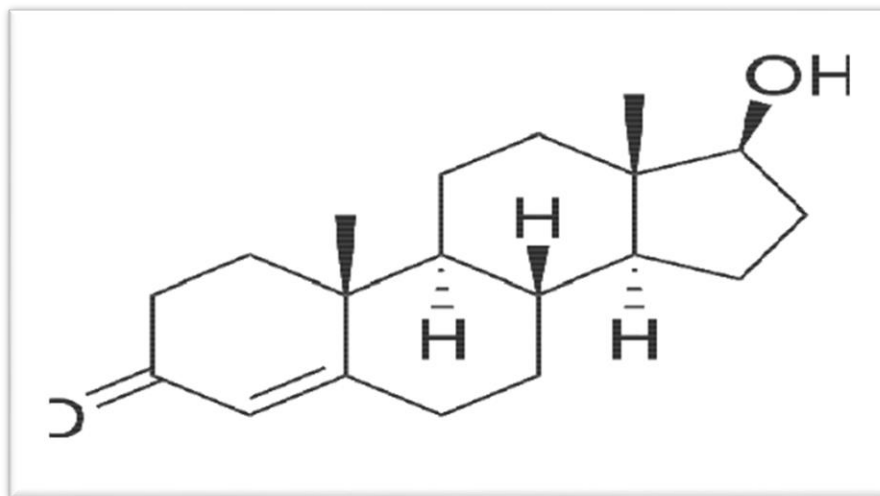


Figure 11 : Structure chimique de la testostérone (Chatenet., 2008)

### I.3.2. Régulation de la fonction testiculaire

La double fonction endocrine et exocrine du testicule est sous l'étroite dépendance des sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que certains facteurs qui exercent une action autocrine et paracrine.

### I. 3.2.1. Régulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Comme cela a été signalé, l'activité testiculaire, à savoir, la spermatogénèse ou la stéroïdogène est sous l'action des hormones GnRH/FSH et LH sécrétées par l'hypothalamus et l'antéhypophyse respectivement.

#### I. 3.2.1.1. L'hypothalamus

GnRH « Gonadotropin Releasing Hormone » ou Gonadolibérine, est un décapeptide secrété par les neurones du noyau arqué hypothalamique. Cette neurohormone, libérée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire parvient à l'hypophyse antérieure en traversant l'éminence médiane pour stimuler la synthèse et la sécrétion des gonadotropines FSH et LH. **(Hall et al., 1991)**

#### I.3.2.1.2. L'antéhypophyse

Les cellules antéhypophysaires répondent aux pulses de GnRH par la sécrétion de la FSH « Follicle Stimulating Hormone » et LH « Luteinizing Hormone »  
La FSH possède des récepteurs sur la cellule de Sertoli, ainsi, elle induit sa prolifération et sa différenciation durant la période pré pubertaire. Après l'installation de la puberté, elle stimule les processus de synthèse et sécrétion de la protéine de liaison de la testostérone «ABP » ainsi que l'inhibine qui intervient dans la modulation de la spermatogénèse par son rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. **(Skinner et al., 1980), (Risbridger et al., 1989) (Danzo et al., 1990).**

La FSH est connue pour être un important mitogène pour les cellules de Sertoli immatures, à la fois in vitro et in vivo chez le rat **(Griswold et al., 1975; Orth et al., 1984; Meachem et al., 1996; Singh et al., 1996)**. C'est la FSH qui induit la dernière vague de prolifération, qui va déterminer la taille du testicule adulte et donc le rendement spermatogénique. Le premier à avoir montré l'effet mitogène de la FSH sur les cellules de Sertoli (de rat) est **Murphy, en 1965**

Chez les souris hypogonadiques (hpg), les taux circulants de LH et FSH sont très faibles. Ceci entraîne une diminution de 35% du nombre de cellules de Sertoli **(Baker et al., 2001)**. La même chose est observée chez les souris KO pour la sous-unité  $\beta$  de la FSH : le nombre de cellules de Sertoli est diminué de 30 à 39% **(Wreford et al., 2001)**.

Chez l'homme, des récepteurs à la FSH non fonctionnels induisent des testicules plus petits, suggérant un nombre de cellules de Sertoli fortement diminué et une activité de spermatogénèse diminuée, bien que certains de ces hommes soient fertiles **(Tapanainen et**

al., 1997). Plusieurs études ont montré que l'absence de FSH conduit à une baisse de la fertilité (Kumar et al., 1997; Krishnamurthy et al., 2000).

La LH quant à elle, agit sur les cellules de Leydig via ses récepteurs, en stimulant l'expression des récepteurs aux LDL qui constituent la source du cholestérol. Une fois arrivé dans la cellule, le cholestérol va subir une série de réactions enzymatiques qui le transforment en testostérone et tous ces processus sont sous l'action de la LH. (Hall et al., 1991) Selon (Chuzel et al., 1995), la LH module l'expression de ses propres récepteurs en agissant au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel.

### **I.3.2.1.3. Régulation par les Androgènes**

Une régulation par feed-back permet d'exercer un effet stimulateur ou inhibiteur sur l'hypothalamus et/ou l'hypophyse par les hormones circulantes. Ainsi, les androgènes et oestrogènes circulants régulent la sécrétion des gonadotrophines par effet direct sur l'expression de la sous-unité  $\beta$  spécifique et/ou par modification de la réponse au GnRH (Bardin., 1979; Noguchi., 1987); l'inhibine a un effet freinateur sur la sécrétion de FSH (Kretser et al., 1989).

### **I.3.2.1.4. Régulation par la prolactine**

La prolactine est une hormone hypophysaire caractéristique de la femelle mais elle est sécrétée aussi à moindre degré chez le male.

Quand elle est sécrétée à des taux physiologiques, elle potentialise l'action de la LH sur la synthèse et la libération de testostérone en induisant l'expression de nouveaux récepteurs à la LH sur les cellules de Leydig (Sharpe et al., 1979 ; Chan et al., 1981).

En revanche son excès, entraîne un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la GnRH par conséquent la FSH et surtout la LH qui en est étroitement dépendante.

De ce fait, l'hyperprolactinémie d'origine hypophysaire ou faisant suite à une hypothyroïdie, influence négativement la fonction testiculaire par conséquent la fertilité se trouve fortement diminuée.

### **I. 3.2.1.5. Régulation intra testiculaire**

La présence intra testiculaire de facteurs de nature peptidique et/ou de leurs ARNm et l'expression de leurs récepteurs au sein de certaines populations cellulaires est en faveur d'une régulation autocrine et paracrine (Mullaney et al., 1991 ; Lejeune et al., 1994)

**-Activine, Inhibine et TGF $\beta$** : L'inhibine et l'activine sont deux glycoprotéines synthétisées par les cellules de Sertoli et de Leydig et participent à la régulation de sécrétion de FSH. Sur

les cellules de Leydig en culture, l'inhibine potentialise l'effet de la LH sur la synthèse des androgènes, l'activine aurait un effet inhibiteur (**Lin et al., 1989 ; Mauduit et al., 1991**).

- **Le TGF $\beta$** , d'origine Sertolienne et péri tubulaire, a un effet antagoniste, à forte dose, il a un effet freinateur sur la première étape de la stéroïdogénèse stimulée par la LH. à faible dose, il stimule la synthèse des androgènes par augmentation de l'activité de la 3- $\beta$  Hydroxystéroïd Déshydrogénase (3- $\beta$ HSD/I) (**Benahmed et coll., 1989 ; Mauduit et coll., 1991**).

D'autre part, le TGF $\beta$  atténuerait l'action de la FSH sur la cellule de Sertoli (**Esposito et al., 1991 ; Morera et al., 1992**) et agirait sur l'évolution de la lignée germinale (**Damestoy et al., 2005**).

-**EGF et TGF $\alpha$** : exercent, via le même récepteur, des effets stimulateurs ou inhibiteurs, en fonction des conditions expérimentales, sur les activités des cellules somatiques testiculaires (**Mallea et al., 1986 ; Verhoeven et al., 1986**). Par ailleurs, ils stimulent la prolifération (**Wahab-Wahlgren et al., 2003**) et la différenciation des spermatogonies (**Tajima et al., 1995**). L'immunomarquage du REGF au cours du cycle de l'épithélium séminifère est en faveur de l'implication de ces facteurs dans les étapes méiotiques et dans la spermiogénèse (**Caussanel et al., 1996**).

-**IGF-I** : Ce facteur de croissance identifié dans le testicule (**Handelsman et al., 1985 ; Benahmed et al., 1987**) est sécrété par les cellules de Leydig, de Sertoli et péri-tubulaires (**Bardin et al., 1990**) et son action s'exerce, par effet autocrine et paracrine sur les cellules de Leydig pendant la période foetale (**Rouillet-Fabre et al., 1998**) et en période pré-pubertaire (**Keene et al., 2002**). L'IGF-I joue un rôle dans la différenciation des cellules de Leydig (**Avallet et al., 1991 ; Hardy et al., 1991**) et augmente la réponse de ces cellules aux gonadotrophines (**Lejeune et al., 1996 ; Grizzard., 1994**). L'action de la GH et de l'IGF-I requiert la présence de cytokines telles que l'interleukine IL-1 $\alpha$  (**Colon et al., 2005**). L'IGF serait également impliqué dans l'évolution des cellules germinales (**Spiteri-Grech et al., 1992**).

-**P-Mod-S** : Facteur péri-tubulaire protéique de 50-60 kDa, le P-Mod-S est produit par les cellules myoïdes et serait le médiateur des effets des androgènes sur les cellules de Sertoli (**Bardin et coll., 1990**) et d'autres cellules cibles (**Verhoeven et al., 1992**).

-**Peptides dérivés de la POMC** : L'ACTH et l' $\alpha$ MSH stimulent la croissance des cellules de Sertoli et augmentent leur sensibilité à la FSH. La  $\beta$  endorphine aurait un effet inverse (**Bardin et al., 1990**).



### I.3.3. Dysthyroïdies et fonction gonadique

#### I.3.3.1. Hyperthyroïdie et fonction gonadique

Une augmentation de la réponse de l'hypophyse au GnRH hypothalamique sans augmentation des teneurs basales de gonadotrophines a été rapportée dans le cas d'hyperthyroïdie chez l'adulte (**Röjdmarm et al., 1988**). Au niveau gonadique et sanguin, l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde a été associé chez l'homme à une augmentation de la SHBG, de la testostérone totale, de la 5 $\alpha$ -DHT et de l'œstradiol-17 $\beta$  (**Ridgway et al., 1982 ; Monson et al., 1988 ; Ford et al., 1992**) et une diminution du taux de clearance métabolique de la testostérone (**Monson et al., 1988**) et du volume testiculaire (**Abalovich et al., 1992**). Chez la femme, l'augmentation de la SHBG est à l'origine d'une oligoménorrhée, aménorrhée et une baisse de la fertilité probablement due à une hyperœstradiolémie, la liaison de la testostérone à la protéine de liaison étant de plus forte affinité (**Burrow., 1986**). Chez la jeune fille, une thyrotoxicose avec retard pubertaire a été observée (**Larsen et al., 1992**).

#### I.3.3.2. Hypothyroïdie et fonction gonadique

Une insuffisance thyroïdienne chez l'adulte serait à l'origine soit d'un état hypergonadotrope ou hypogonadotrope (**Wortsman et al., 1987**) avec diminution du taux de protéine de liaison et de testotérone totale sans modification des teneurs d'œstradiol-17 $\beta$  (**Corrales Hernández et al., 1990**). Une atrophie testiculaire est observée lorsque l'hypothyroïdie est sévère (**Worstman et al., 1987**). Chez l'enfant, l'hypothyroïdie primaire est associée à une puberté précoce et à un macroorchidisme (**Barnes et al., 1973**) alors qu'une hypothyroïdie due à une insuffisance hypothalamique est associée à une aménorrhée chez la fille (**Woolf., 1977**).

### I.3.4. Mode d'action de l'hormone thyroïdienne T3

Les études conduites par (**Holsberger.,2003**) et ses collaborateurs chez la souris, ont montré que l'hormone thyroïdienne est le signal initiateur de l'arrêt de la prolifération des cellules de Sertoli et de leur entrée en différenciation. Les hormones thyroïdiennes ont un rôle important chez les Mammifères et les Amphibiens. Elles sont impliquées dans la croissance, le développement et le métabolisme. Dans le testicule, la triiodothyronine T3 est connue pour jouer un rôle clé dans le développement (**Jannini et al., 1994; Buzzard et al., 2000**). Plusieurs études ont montré que des changements des niveaux d'expression des hormones thyroïdiennes pendant le développement testiculaire affectent la maturation testiculaire et par conséquent la reproduction (**Jannini et al., 1995**). Dans de nombreuses espèces, un hypothyroïdisme néonatal entraîne une augmentation du poids testiculaire( **Cooke et al.,**

1991). De plus, il a été montré chez le rat que des niveaux d'hormones thyroïdiennes très hauts durant la période néonatale entraîne une diminution du poids testiculaire et de la production spermatique (**Van Haaster et al., 1993; Cooke et al., 1994; Palmero et al., 1995; Arambepola et al., 1998**). La T3 est responsable de l'augmentation du niveau d'ARNm des récepteurs aux androgènes dans les cellules de Sertoli post-natales alors que la testostérone est impliquée dans la différenciation et la survie des cellules de Sertoli immatures (**Walczak-Jedrzejowska et al., 2008**). Il a été également démontré que la T3 stimule la prise de glucose par les cellules de Sertoli de rat immatures (**Ulisse et al., 1992**) et la sécrétion d'IGF-1, celle-ci stimulant la synthèse d'ADN dans les cellules germinales mitotiques de rat (**Palmero et al., 1990**). Toutes ces études démontrent bien l'importance de la T3 pour le développement testiculaire et son importance dans la régulation de la balance prolifération/différenciation des cellules de Sertoli.

Chez le rat, il a été démontré qu'une hypothyroïdie pendant la vie fœtale n'a pas d'effet sur le développement testiculaire (**Francavilla et al., 1991; Hamouli-Said et al., 2007**). Par contre, si l'hypothyroïdisme est induit chez le nouveau-né, le développement testiculaire est perturbé, il y a des défauts de maturation des cellules germinales et de formation des tubes séminifères (**Palmero et al., 1989; Francavilla et al., 1991**). De plus, il a été montré que des hypothyroïdies transitoires, en périodes néonatale et prépubertaire, allongent la durée de prolifération en retardant la maturation des cellules de Sertoli (**Francavilla et al., 1991; Van Haaster et al., 1992; Hess et al., 1993; Joyce et al., 1993; De Franca et al., 1995**). L'hypothyroïdisme néonatal transitoire chez le rat induit une augmentation du nombre de cellules de Sertoli de 157% chez l'adulte (**Hess et al., 1993**). L'hypothyroïdie juvénile transitoire provoque une cessation précoce de la prolifération des cellules de Sertoli et une maturation plus précoce entraînant une diminution de la taille du testicule et de la production spermatique (**Van Haaster et al., 1993; Cooke et al., 1994; Palmero et al., 1994**).

# **Chapitre II:**

## **Matériel et méthodes**



### II.1. Matériel biologique

#### -Matériel végétal

L'étude est effectuée sur la noix de terre (*Bunium bulbocastanum*) elle a été récoltée de la Wilaya de Sétif. Elle a été identifiée par un expert en botanique. Les plantes ont été soigneusement lavées à l'eau. Racines et les parties de la plante aérienne ont été séparées. Les racines ont été séchées à température ambiante pendant quelques jours et broyées en poudre fine.

#### -Matériel animal

Notre étude a été réalisée sur des souris mâles et femelles de souche Balb/C, issues de l'institut Pasteur d'Alger. Elles sont élevées dans des conditions ambiantes, température 22°C, Humidité 50% -60%, éclairage 12h/24h ; alimentées à volonté par un aliment granulé standard. Quinze souris mâles du poids 30g ont fait l'objet de notre étude.

### II.2. Méthodes

Les souris mâles adultes pesant environ 30g ont été réparties en trois lots :

- un lot témoin (5 souris) ayant reçu l'eau de robinet.
- un lot traité (10 souris) ayant reçu le carbimazole de 5 mg dans l'eau de boisson à raison de 5mg/500mL pendant deux mois. Une semaine d'adaptation au traitement puis les femelles ont été mises avec des mâles pour la reproduction, 22 jours de gestation et 1 mois d'allaitement des petits.

Au cours de cette expérience, nous avons eu une seule mise bas (c'est celle qui a fait l'objet de notre étude). Après les deux mois de traitement, nous avons sacrifié les petits obtenus chez les témoins et les traités au carbimazole.

- Un lot traité nous avons arrêté le traitement au carbimazole, puis après 1 semaine de consommation d'eau normale, nous avons introduit le traitement à la poudre de la noix diluée dans 1l d'eau de robinet. Après un mois de traitement, nous avons sacrifiés les petits.

A la fin de chaque expérimentation, les souris ont été sacrifiées pour la récupération des testicules.

### II.2.1. Prélèvement d'organes.

Le sacrifice de la moitié des animaux est réalisé par la dissection de la cavité abdomino-pelvienne pour récupérer les testicules. Aussitôt récupérés, les testicules ont été immergés dans le formaldéhyde à 10% où ils séjournent 48 heures pour la fixation,

### II.2.2. Techniques histologiques

Après un séjour de 48h dans le formol, on procède au rinçage des échantillons à l'eau de robinet pour éliminer toute trace du fixateur. Les organes sont mis dans des cassettes, étiquetés puis on procède à la déshydratation par de l'alcool.

- **déshydratation :**

la déshydratation consiste à faire chasser toute l'eau qui se trouve dans le compartiment cytoplasmique à fin de drainer la paraffine qui est une substance hydrophobe. elle se fait progressivement par passage successif dans des bains d'alcool de concentration croissante, 70°, 90° et alcool absolu 100°.

- **Imprégnation et inclusion à la paraffine**

Après la déshydratation, les échantillons sont placés dans le xylène (3 bains Successifs) qui est un solvant de la paraffine pour faciliter son drainage vers le milieu intracellulaire, puis suivis de deux bains de paraffine liquide. Les échantillons séjournent 2 heures dans chaque bain.

- **Enrobage ou confection de blocs**

Après un séjour de deux heures dans le dernier de la paraffine liquide on passe à la confection des blocs comme suit : les échantillons sont mis dans des moules sur lesquels est versée une goutte de paraffine liquide pour le maintenir puis on recouvre avec la cassette étiquetée et on rajoute de la paraffine puis on dépose sur une plaque réfrigérante pour le refroidissement. Une fois refroidie, on démoule et le bloc est prêt à la coupe.

- **Réalisation de coupes histologiques:**

A l'aide d'un microtome, on réalise des coupes fines de 1  $\mu$ m d'épaisseur. Les coupes récupérées sur des lames porte objet puis étiquetées. Après un passage bref à l'étuve réglée à 50°C pendant 15 minutes pour l'adhésion de la coupe et le déparaffinage, on procède à la coloration.

- **Coloration :**

Avant la coloration des échantillons, on réalise tout d'abord un déparaffinage dans du xylène puis la réhydratation dans des bains d'alcool décroissants (100°, 90°, 70°). Rinçages à l'eau de robinet. La coloration est bichromatique à l'hématoxyline éosine. On utilise l'hémalum de

Harris qui est un colorant basique qui colore les structures acides (noyaux) en violet et l'éosine qui est un colorant acide et qui colore les structures cytoplasmiques basiques en rose. On rince à l'eau de robinet pour éliminer l'excès de colorant puis on déshydrate les échantillons pour une conservation pour une longue durée et ce dans des alcools croissant et en fin on fait l'éclaircissement dans du xylène. Le passage des lames dans les bacs de coloration est très rapide d'une durée de 30sc dans chaque bac .

Une fois colorées, on procède au montage entre lame et lamelle par l'Eukitt pour une meilleure conservation des coupes. Après avoir récupéré nos lames prêtes, nous avons procédé à la prise des photos des coupes histologiques des témoins et traités observées sous microscope photonique.

# **Chapitre III:**

## **Résultats et discussion**



### III.1.Résultats et discussion

Les résultats de notre travail qui a porté sur l'étude de l'impact de la consommation de la noix de terre sur la fonction testiculaire chez les souris rendues hypothyroïdiennes par le carbimazole sont présentés en deux parties :

#### III.1.1.Impact du carbimazole

##### III.1.1.1.Impact du carbimazole sur la fertilité

Durant la période expérimentale, que ce soit pour le lot témoins ou traités, les souris males et femelles sont maintenues ensembles dans les cages pour la reproduction.

A la fin de la première étape de l'expérience, nous avons enregistré une fertilité de 100% chez les femelles du lot témoin (toutes les femelles ont eu des portées), tandis que chez les femelles du lot traité, nous avons enregistré une fertilité de 20% seulement (deux mises bas/10 femelles mise en reproduction).

La baisse de la fertilité enregistrée chez les traitées au carbimazole pourrait être attribuée indirectement à l'effet de cette molécule, de par son action sur le dysfonctionnement de la glande thyroïde. Plusieurs travaux, ont rapporté des troubles de la fertilité chez les hypothyroïdiennes.

En ce sens (**Kassas et al.,1999**) ont montré à travers leur étude que 23.4% de femmes hypothyroïdiennes présentent des irrégularités menstruelles par rapport aux euthyroïdiennes. Le traitement à la L-Thyroxine permet la restauration de la fonction ovarienne et la baisse du taux des irrégularités de 23.4% à 9.3%.

Les irrégularités cycliques aux quelles fait suite la baisse de la fertilité pourrait s'expliquer, soit par l'interaction de la prolactine avec l'axe gonadotrope, soit par la baisse des taux de T3 qui aurait un effet stimulateur au niveau folliculaire.

En effet, (**Poppe et al., 2004**) ont montré que l'hyperprolactinémie qui fait suite à l'hypothyroïdie, modifie la pulsativité de la GnRH, d'où résulte les trouble de l'activité ovarienne

Toutefois, (**Wakimet al.,1993 ; Maruo T.,1995 ; Zhang S et al.,1997**) ont mis en évidence la présence de la T3 dans le liquide folliculaire chez la femme, ainsi que les récepteurs de cette hormone sur les cellules de la granulosa.

En conséquence, le dysfonctionnement de la glande thyroïde influe d'une manière ou d'une autre la fertilité.

**III.1.1.2. Impact du carbimazole sur l'histologie du testicule**

Les résultats de l'étude histologique réalisée sur les testicules des souris témoins et traitées au carbimazole sont présentés dans les planches suivantes

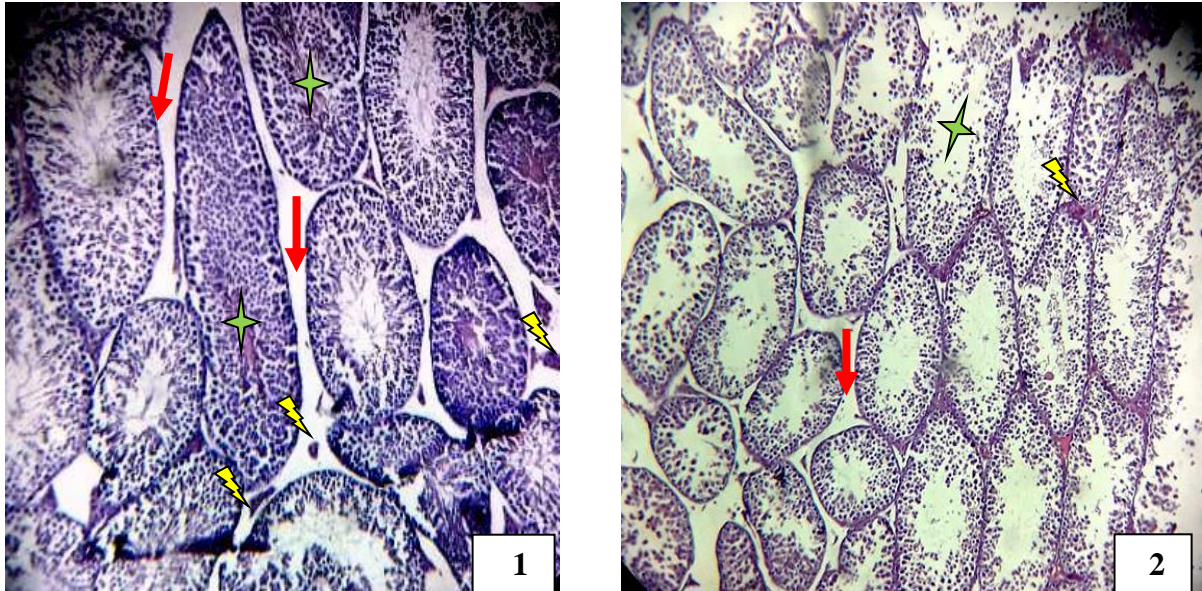


Planche I: photomicrographie de coupes transversales au niveau des testicules de souris (H/E) Gx100

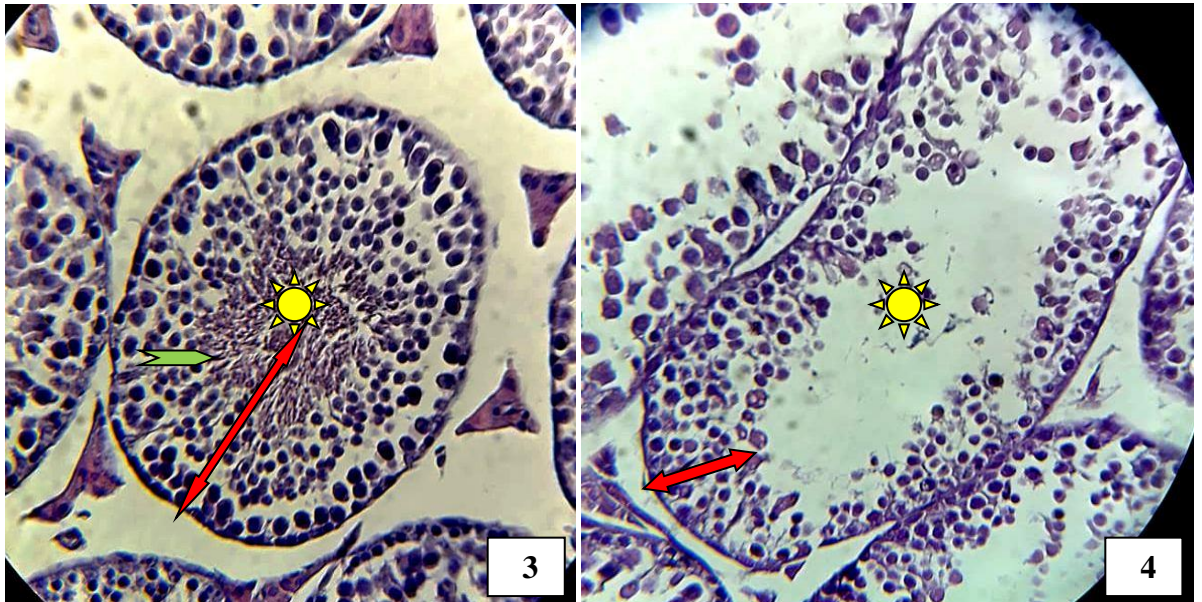


Planche II : photomicrographie de coupes transversales au niveau des testicules de souris (H/E) Gx400

1et 3 : Témoin

2et 4: Traité

La planche I représentant des coupes transversales au niveau des testicules de souris témoins (1) et traitées (2), met en évidence quelques différences structurales.

La lumière des tubes séminifères chez les traités est beaucoup plus large que celle des témoins avec une raréfaction des cellules de Leydig. Toutefois, l'architecture structurale est maintenue chez les traités, où les tubes séminifères sont encore bien adhérents les uns aux autres.

Ces observations sont plus claires sur la planche II, observée au plus fort grossissement (Gx400). En effet, la coupe **A** réalisée chez les témoins, montre la présence de tous les stades de divisions cellulaires de la lignée germinale à savoir, les spermatogonies, spermatocytes I, spermatocytes II, spermatides et les spermatozoïdes dont les flagelles constituent un dense réseau enchevêtré qui occupe la presque totalité de la lumière des tubes séminifères. Quant à la coupe **B** réalisée chez les traitées, elle montre un épithélium séminifère d'une épaisseur très réduite, résultant de la rareté des cellules germinales, avec absence totale de spermatozoïde, ce qui laisse une large lumière caractéristique.

Les modifications histologiques observées notamment, la diminution de l'épaisseur de l'épithélium séminifère ainsi que la raréfaction des cellules de Leydig pourrait s'expliquer par une hypothyroïdie induite par la consommation du carbimazole.

Plusieurs études ont montré l'importance des hormones thyroïdiennes dans l'activité testiculaire.

En effet, (**Walczak-Jedrzejowska et al .,2004**) ont mis en évidence le rôle de la T3 dans l'expression des ARNm des récepteurs aux androgènes sur les cellules de Sertoli.

Les travaux antérieurs de (**Ulisse et al .,1992**), ont montré que la T3 est un stimulateur de l'entrée du glucose dans les cellules de Sertoli et leur sécrétion de l'IGF-1 impliqué dans la régulation des cycles mitotiques des cellules germinales.

Par ailleurs, (**Mendis-Handagama et al 2005**), ont montré que la T3 est impliquée dans la prolifération et la différenciation des cellules de Leydig. En ce sens, (**Treeds et al .,1999**) ont montré que l'injection de la T3 à des rats en période néonatale-pré pubertaire, a des effets directs sur la prolifération des cellules de Leydig des rats matures.

(**Hardy et al .,1996**) ont mis en évidence la présence des récepteurs TR $\alpha$ 1 sur les cellules de Leydig par lesquels la T3 intervient dans la régulation de la stéroïdogénèse. Les travaux de (**Manna et al .,1999**) menés sur les cellules de Leydig en culture, ont montré que l'ajout de la T3 au milieu de culture, augmente la production de testostérone par l'augmentation de l'expression des ARNm de StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein).

Pour cela, l'hypothyroïdie suggérée induite par le carbimazole, expliquerait en partie les modifications cytologiques et histologiques du testicule modifiant ainsi son fonctionnement qui participe à la baisse de la fertilité chez la femelle.

### III.1.2.impact de *Bunium bulbocastanum*

Après l'arrêt du traitement au carbimazole, nous avons introduit la noix de terre dans l'eau de boisson des souris rendues hypothyroïdiennes afin d'étudier les effets de cette plante sur la fonction testiculaire

.les résultats obtenus sont présentés comme suit :

#### III.1.2.1.Impact de *Bunium bulbocastanum* sur la fertilité

Durant la période du traitement qui est d'un mois, nous n'avons pas pu enregistrer des résultats de fertilité chiffrés, voir la durée qui semble être insuffisante pour avoir des mises bas. Toutefois, à la fin du traitement, nous avons constaté que la plus part des femelles étaient gestantes.

Ceci pourrait nous renseigner sur l'amélioration de la fertilité par le traitement par la noix de terre.

#### III.1.2.2.Impact de *Bunium bulbocastanum* sur l'histologie du testicule

Les résultats de l'étude histologique réalisée sur les testicules de souris hypothyroïdiennes traitées par la noix de terre, montre des modifications notables qui sont illustrées par les planches III et IV

La planche III qui représente des coupes transversales au niveau des testicules des souris témoins (1), traitées au carbimazole (2) et traitées par la noix de terre (3) met en évidence une nette amélioration de la structure testiculaire chez le groupe trois qui a tendance à rétablir l'état normal après être altérée par le carbimazole.

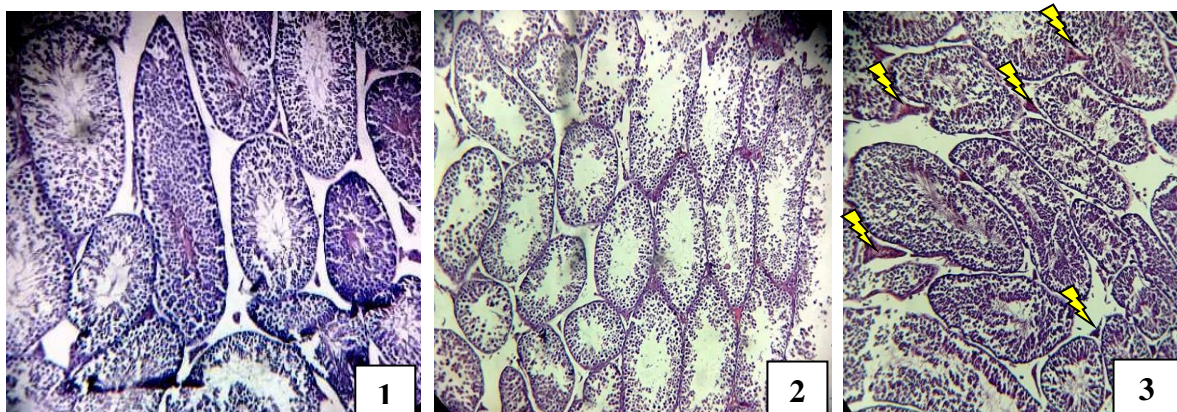


Planche III : photomicrographie de coupes transversales de testicules de souris témoin ,traité au carbimazole, traité au plante (H/E) G4x100 .

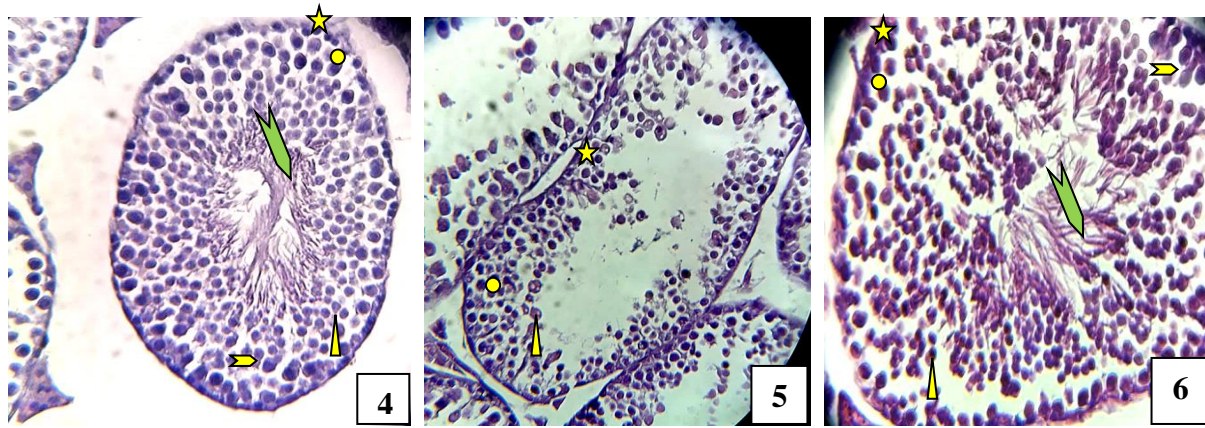


Planche IV : photomicrographie de coupes transversales de testicules de souris témoin ,traité au carbimazole, traité au plante (H/E) G4x400.

- ★ : Tube séminifère      ⚡ : Cellule de Leydig      ✨ : Lumière du tube séminifère
- ➡ : Espace entre les tubes séminifères      ⇄ : Epithélium germinale      ☆ : Spermatogonie
- : Spermatocyte1      ➤ : Spermatocyte2      ▲ : Spermatide      ➞ : Spermatozoïde

Sur la planche IV, qui représente les mêmes coupes observées au fort grossissement (Gx400), nous pouvons constater, de fortes ressemblances entre (4) et (6), qui met en évidence la présence des différentes catégories de cellules germinales chez les traités par la noix de terre, avec une lumière presque entièrement occupée par les spermatozoïdes.

A titre de comparaison, nous pouvons dire que la noix de terre a un effet inverse sur les altérations occasionnées par le carbimazole qui a atteint les stades précoces de division. Ces résultats sont accord avec ceux obtenus par (Chentouh., 2017). en effet ils ont montré que l'introduction de l'extrait de la noix de terre dans l'eau de boisson des lapines en reproduction, entraîne l'augmentation du poids des organes reproducteurs (ovaires, cornes utérines), le nombre de follicules en évolution, la baisse du nombre des follicules atériques ainsi qu'un bon développement de la muqueuse utérine.

A travers cette étude, nous pouvons constater que la noix de terre utilisée a due améliorer la fonction thyroïdienne, dont dépend étroitement l'activité testiculaire.

### III.2. Discussion générale

A travers cette étude, nous avons essayé de mettre en valeur les vertus de *Bunium bulbocastanum* qui est largement utilisée dans les milieux populaires en thérapeutique goitreuse.

Pour notre part, nous avons, tenter étudier son impact sur la fonction testiculaire tout en visant la correction du dysfonctionnement thyroïdien induit par l'utilisation du carbimazole.

En effet, nous avons induit l'hypothyroïdie chez les souris par l'utilisation d'un antithyroïdien de synthèse qui est le carbimazole. Les résultats obtenus, montrent une altération profonde de l'architecture structurale du testicule, qui consistent principalement à une nette diminution de l'épaisseur de l'épithélium séminifère résultant de l'arrêt des divisions des cellules germinales ainsi que la raréfaction, voir la disparition des cellules de Leydig dans certains cas.

Ces résultats corroborent ceux obtenus par (Mauduit et al .,2006) qui ont montré l'exposition in utéro des rats à des perturbateurs endocriniens de nature anti androgénique induit une altération de cellules de Sertoli qui mène à l'apoptose des cellules germinales, d'où la baisse du poids testiculaire.

Toute fois l'utilisation de *Bunium bulbocastanum* a permis de rétablir la structure testiculaire normale caractéristique des animaux euthyroïdiennes.

A cet effet, bien que nous n'avons pas d'arguments concrets concernant le principe actif qui est à l'origine de l'amélioration de l'activité testiculaire, mais nous pouvons suggérer qu'elle rétabli plutôt la fonction thyroïdienne dont dépend la fonction testiculaire

# Conclusion

### Conclusion

Les résultats de cette étude, nous ont permis de constater que la fertilité des souris soumises au traitement par le carbimazole pendant deux mois qui se trouve fortement diminuée a été améliorée par le traitement par la noix de terre.

Ces résultats ont été confirmés par l'étude histologiques réalisée sur les testicules des deux lots.

En effet, les altérations de la structure testiculaire occasionnées par le carbimazole, ont pu être rétablies suite au traitement à la noix de terre avec la reprise d'une structure qui revoie à celle des souris témoins euthyroïdiennes.

Bien que les données de cette plante dont nous nous disposons jusque-là, ne sont pas satisfaisantes notamment dans le domaine endocrinien, les résultats auxquels nous avons abouti peuvent nous renseigner sur le mode d'action de cette plante qui agit plutôt au niveau thyroïdien dont dépend la fonction testiculaire.

Cela est confirmé par les résultats d'une étude parallèle menée la glande thyroïde.

Les résultats préliminaires de cette étude méritent d'être étayés, par d'autres tests, à savoir, le dosage des hormones thyroïdiennes, la TSH, utilisation de marqueurs biochimiques et immunohistochimiques.





## Références bibliographique

1. **Abalovich M., Levalle O., Hermes R., Scaglia H., Aranda C., Aquilano D., Lockart L., Guitelman A. and Gutierrez S. 1992** –Effect of hyperthyroidism on hypothalamic-pituitary-testicular axis. IX International Congress of Endocrinology, Nice, France, p 448
2. **Amann R.P. 1993.**Physiology and Endocrinology. In: Mc KINNON AO, VOSS JL (eds), Equine Reproduction, 1ed., Lea etFebiger eds, Philadelphia, pp. 1137-1154 5
3. **Arambepola NK, Bunick D, Cooke PS. 1998.** Thyroid hormone effects on androgen receptor messenger RNA expression in rat Sertoli and peritubular cells. The Journal of endocrinology 156(1): 43-50.
4. **Avallet O., Vigier M., Chatelai P.G. and Saez J.M. 1991** –Regulation by growth factors of Leydig cell differentiated function. J Steroid Biochem Mol Biol, 40 (1-3): 453-64
5. **Baker PJ, O'Shaughnessy PJ. 2001.** Role of gonadotrophins in regulating numbers of Leydig and Sertoli cells during fetal and postnatal development in mice. Reproduction 122(2): 227-234
6. **Bakhti Sari, F. 2017.** “ Hypothyroïdie: impact sur les troubles métaboliques et du statut Oxydant/antioxydant chez les Moléculaire. Université de Tlemcen. 80
7. **Bardin C.W., Morris P.L. and Chen C.L.C. 1990** –Autocrine et paracrine gonadal peptides. Recent Progress on GnRH and gonadal peptides. Edited by Bouchard P., Haour F., Franchimont P., Schatz B. Elsevier Eds, Paris, pp. 367-82
8. **BardinC.W. 1979** -The neuroendocrinology of male reproduction. Hosp Pract,14(12): 65-75
9. **Barnes N.D., Hayles A.B. and Ryan R.J. 1973** -Sexual maturation in juvenile hypothyroidism. Mayo Clin Proc, 48(12): 849-56
10. **Barone R. 2001.**Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4: splanchnologie II. Edition Vigot Frères: 241-516.
11. **BARONE R., 1978.** Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 3 Splanchnologie (fascicule 2) Appareil Urogénital, fœtus et ses annexes, péritoine et topographie abdominale. -Paris VIGOT.-945p.
12. **Battandier et Trabou ; 1899.**Voyage dans le Midi de l'Espagne, t. II, p. 239 ; Bunium incrassatum Battandier et Trabou, Flore d'Algérie, p. 346.
13. **Benahmed M., Morera A.M., Chauvin M.C. and de Peretti E. 1987** –Somatomedin C/insulin-like growth factor 1 as a possible intratesticular regulator of Leydig cell activity. Mol Cell Endocrinol, 50(1-2): 69-77
14. **Benahmed M., Sordoillet C., Chauvin M.A., de Peretti E. and Morera A.M. 1989** – On the mechanism involved in the inhibitory and stimulating actions of transforming growth factor on porcine testicularsteroidogenesis: an in vitro study. Mol Cell Endocrinol, 67(2-3): 155-64
15. **Benkhalifa A ., Toumi. M., et Berberi M ;2018.**Laboratoire d'ethnobotanique et substances naturelles, ENS El-IbrahimiKouba, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 3(2), 69-77, Alger,

16. **Bernard lacour, Jean Paul Belon ;2015.**Endocrinologies, diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson S.A.S, imprimé en Italie par Printer trento
17. **Bloom W. and Fawcett D.W. 1975** –Textbook of histology. Edited by Saunders, Philadelphia, pp. 175-205
18. **Boudjemaa, 2014**/Fac.Méd/Dépt.méd UDL/ Physiologie
19. **BoumediouA. et AddounS., 2017.** Etude ethnobotanique sur l’usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (Algérie). Diplôme de Docteur en Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Abou BekrBelkaïd, Tlemcen, 118 p.
20. **Bousetl A., Zellagui A., Derouiche K., Rhouati S ;2011.**Chemicalconstituents of the roots of Algerian Buniumincrassatumand evaluation of itsantimicrobialactivity.,Arabian Journal of Chemistry in press
21. **Brouet, C ; 2011.** “Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients. Thèse de médecine.” Université d’Henri poinare-nancy1.110
22. **Burrow N.G. 1986** –The thyroid gland and reproduction. In Pathophysiology Part II, pp 425-40
23. **Buzzard JJ, Morrison JR, O'Bryan MK, Song Q, Wreford NG. 2000.** Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. Biology of reproduction 62(3): 664-669
24. **Caussanel V., Tabone E., Mauduit C., Dacheux F. and Benahmed M. 1996** – Cellular distribution of EGF, TGFalpha and their receptor during postnatal development and spermatogenesis of the boar testis. Mol Cell Endocrinol, 123(1): 61-9
25. **Chan V., Katikineni M., Davies T.F. and Catt K.J. 1981** –Hormonal regulation of testicular luteinizing hormone and prolactin receptors. Endocrinology, 108(5): 1607-12
26. **Chapuis Y** Anatomie du corps thyroïde. Encycl Med Chir Endoc,1997.1:10-002-A-10
27. **Chatenet C. 2008** Les phytoestrogènes. Actualités pharmaceutiques 473 ; 2008 : 11-12
28. **Chentouh S, Boulahbel S, Ouldjoui A, Hammoudi N, Djebaili H, Adjal F.**Effet du bio extraits de bunium incrassatum sur les paramètres hématologiques, ovariens et utérins de lapin femelle mature. J. Fundam. Appl. Sci., 2017, 9 (3), 1618-1633 .
29. **Christensen AK, Fawcett DW. 1966.** The fine structure of testicular interstitial cells in mice. Am J Anat 118(2): 551-571.
30. **Chuzel F., Schteingart H., Vigier M., Avallet O. and Saez J.M. 1995** – Transcriptionnel and post-transcriptionnel regulation of the luteoropin/ chorio gonadotropin receptor by the agonist in Leydig cells. Eur J Biochem 229(1): 316-25
31. **Clermont Y. 1972** –Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. Physiol Rev, 52(1): 198-236
32. **Clermont Y., Leblond C.P. and Messier B. 1959** –Duration of the cycle of seminal epithelium of the rat. Arch Anat Microsc Morphol Exp, 48(suppl): 37-55
33. **Colon E., Svechnikov K.V., Carlsson-Skwirut C., Bang P. and Soder O. 2005** – Stimulation of steroidogenesis in immature rat Leydig cells evoked by interleukin-1 alpha is potentiated by growth hormone and insulin-like growth factors. Endocrinology, 146(1): 221-30

34. **Cooke PS, Meisami E. 1991.** Early hypothyroidism in rats causes increased adult testis and reproductive organ size but does not change testosterone levels. *Endocrinology* 129(1): 237-243.
35. **Cooke PS, Zhao YD, Bunick D. 1994.** Triiodothyronine inhibits proliferation and stimulates differentiation of cultured neonatal Sertoli cells: possible mechanism for increased adult testis weight and sperm production induced by neonatal goitrogen treatment. *Biology of reproduction* 51(5): 1000-1005
36. **Corrales Hernández J.J., Miralles García J.M. and García Díez L.C. 1990 -** Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Arch Androl.* 25(1): 21-7
37. **Corvilain B., Laurent E., Lecomte M., Van Sande J., Dumont JE., 1994.** Role of the cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and the phosphatidylinositol-Ca<sup>2+</sup> cascades in mediating the effects of thyrotropin and iodide on hormone synthesis and secretion in human thyroid slices. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 152-159
38. **Cronquist A., 1981.** An Integrated System of Classification of Flowering Plants. Ed. Columbia University Press, 1262 p
39. **Dadoune J.P. and Demoulin A. 1991 –** Structure et fonctions du testicule. In : La reproduction chez les mammifères et l'homme. Edited by Thibault C. and Levasseur M.C., Ellipse, INRA, Paris, pp. 221-250
40. **Damestoy A., Perrard M.H., Vigier M., Sabido O. and Durand P. 2005 –** Transforming growth factor beta-1 decreases the yield of the second meiotic division of rat pachytene spermatocytes in vitro. *Reprod Biol Endocrinol*, 3: 22
41. **Daminet S, Ferguson D ;2003.** Influence of drugs on thyroid function in dogs. *Journal of femmes de la région de Tlemcen* ". Thèse de doctorat en Biologie Cellulaire et Veterinary Internal Medicine, 17, 463-472
42. **Danzo B.J., Pavlou S.N. and Anthony H.L. 1990 –**Hormonal regulation of androgen-binding protein in the rat. *Endocrinology*, 127(6): 2829-38
43. **De Franca LR, Hess RA, Cooke PS, Russell LD. 1995.** Neonatal hypothyroidism causes delayed Sertoli cell maturation in rats treated with propylthiouracil: evidence that the Sertoli cell controls testis growth. *The Anatomical record* 242(1): 57-69.
44. **De Kretser D.M. and Robertson D.M. 1989 –**The isolation and physiology of inhibin and related proteins. *Biol Reprod*, 40(1): 33-47
45. **Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis.** *Thyroid* 2016; 26:1343-1421.
46. **Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC et al.** Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society Statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293-342
47. **Dioulde, B ;1992.** Causes et traitements classiques de la stérilité et de la sous fécondité. *Revue du Réseu de Rechenche en Santé de la Reproduction en Afrique: Vie et Santé* 12, 12-14.
48. **Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D.** Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 53; 1981: 58-68
49. **Engler D., Burger AG., 1984.** The deiodination of the iodothyronines and the their derivatives in man *Endocrine Rev.*, 5, 151-184

50. **Esposito G., Keramidas M., Mauduit C., Feige J.J., Morera A.M. and Benahmed M. 1991** –Direct regulating effects of transforming growth factor-beta 1 on lactate production in cultured porcine Sertoli cells. *Endocrinology*, 128(3): 1441-9
51. **Ford H.C., Cooke R.R., Keightley E.A. and Feek C.M. 1992** -Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 36(2): 187-92
52. **Francavilla S, Cordeschi G, Properzi G, Di Cicco L, Jannini EA, Palmero S, Fugassa E, Loras B, D'Armiento M. 1991.** Effect of thyroid hormone on the pre- and post-natal development of the rat testis. *The Journal of endocrinology* 129(1): 35-42.
53. **Françoise Brucker-Davis et Sylvie Hiéronimus ; 2015.** Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition - Vol. XIX - n° 8 - octobre 2015
54. **Gaulin et Guelmane, 2013.** les maladies thyroïdiennes, le guide de la thyroïde. Ed Fine Media, 204, rond-point du Pont de Sèvres - 92649 Boulogne-Billancourt cedex : 42-73
55. **Griswold M, Mably E, Fritz IB. 1975.** Stimulation by follicle stimulating hormone and dibutyryl cyclic AMP of incorporation of 3H-thymidine into nuclear DNA of cultured Sertoli cell-enriched preparations from immature rats. *Current topics in molecular endocrinology* 2: 413-420.
56. **Griswold MD, Solari A, Tung PS, Fritz IB. 1977.** Stimulation by follicle-stimulating hormone of DNA synthesis and of mitosis in cultured Sertoli cells prepared from testes of immature rats. *Mol Cell Endocrinol* 7(2): 151-165.
57. **Grizard G. 1994** -IGF(s) and testicular functions, Secretion and action of IGF-1 on Leydig cells. *Contracept Fert Sex*, 22(9): 331-5
58. **Guyton, A.C. ET Gontier, I ;1989.** Tesité de physiologie médicale. Doin (Ed), Philadelphie. PP 996-998
59. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al.1999** , Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
60. **Haider S.G. (2007).**Leydig cell steroidogenesis: unmasking the functional importance of mitochondria. *Endocrinology*. 148(6): p. 2581-2.
61. **Hall S.H., Berthelon M.C., Avallet O. and Saez J.M. 1991** –Regulation of c-fos, c-jun, jun-B, and c-myc messenger ribonucleic acids by gonadotropin and growth factors in cultured pig Leydig cell. *Endocrinology*, 129(3): 1243-9
62. **Handelsman D.J., Spaliviero J.A., Scott C.D. and Baxter R.G. 1985** –Identification of insulin-like growth factor-I and its receptors in the rat testis. *Acta Endocrinol*, 109(4): 543-9
63. **Hardy M.P., Gelber S.J., Zhou Z.F., Penning T.M., Ricigliano J.W., Ganjam V.K., Nonneman D. and Ewing L.L. 1991** –Hormonal control of Leydig cell differentiation. *Ann N Y Acad Sci*, 637: 152-63
64. **Hardy MP, Sharma RS, Arambepola NK, Sottas CM, Russell LD, Bunick D, Hess RA, Cooke PS. 1996.** Increased proliferation of Leydig cells induced by neonatal hypothyroidism in the rat. *Journal of andrology* 17(3): 231-238.
65. **Heller C.G. and Clermont Y. 1964** –Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent Prog Horm Res*, 20: 545-75

66. **Hess RA, Cooke PS, Bunick D, Kirby JD. 1993.** Adult testicular enlargement induced by neonatal hypothyroidism is accompanied by increased Sertoli and germ cell numbers. *Endocrinology* 132(6): 2607-2613.
67. **Holsberger DR, Jirawatnotai S, Kiyokawa H, Cooke PS. 2003.** Thyroid hormone regulates the cell cycle inhibitor p27Kip1 in postnatal murine Sertoli cells. *Endocrinology* 144(9): 3732-3738
68. **Inserm, 2015.** Perturbateurs endocriniens un enjeu d'envergure de la recherche. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-sante/dossiersinformation/perturbateurs-endocriniens> (page consultée le 16 mai 2018)
69. **Iswar Hazarika, Anju Das ;** Anticancer and Antioxidant Property of Bunium bulbocastanum Fruits Various Fractions 2016; Research & Reviews: A Journal of Pharmacognosy 3;page9 13.
70. **Jannini EA, Dolci S, Ulisse S, Nikodem VM. 1994.** Developmental regulation of the thyroid hormone receptor alpha 1 mRNA expression in the rat testis. *Mol Endocrinol* 8(1): 89-96.
71. **Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. 1995.** Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev* 16(4): 443-459.
72. **Jassbi A. R., Mehrdad M., Soleimani M., Mirzaeian M., Sonboli A., 2005.** Chemical Composition of the essential oils of BuniumelegansandBuniumcaroides. *Chemistry of Natural Compounds* 41:415–417
73. **Joyce KL, Porcelli J, Cooke PS. 1993.** Neonatal goitrogen treatment increases adult testis size and sperm production in the mouse. *Journal of andrology* 14(6): 448-455
74. **Keene D.E., Suescun M.O., Bostwick M.G., Chandrashekar V., Bartke A. and Kopchick J.J.2002** –Puberty is delayed inmale growth hormone receptor gne-disrupted mice. *J Androl*, 23(5): 6
75. **Kamara, O. 2002** “le goitre multinodulaire.” Thèse de médecine. Université de cheikh Anta Diop de Dakar. 35.
76. **Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al.** Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:655–9.
77. **Khan I., Ahmad H., Ali N., Ahmad B and Tanoli H.2013.** Screening of Buniumbulbocastanum for antibacterial, antifungal, phytotoxic and haemagglutination activities. *Pakistan. Journal. Pharmacy. Sciences* 26 (4) : 787-791. 61-8
78. **Krishnamurthy H, Danilovich N, Morales CR, Sairam MR. 2000.** Qualitative and quantitative decline in spermatogenesis of the follicle-stimulating hormone receptor knockout (FORKO) mouse. *Biology of reproduction* 62(5): 1146-1159.
79. **Kumar TR, Wang Y, Lu N, Matzuk MM. 1997.** Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nature genetics* 15(2): 201-204.
80. **La Rousse médicale.** Nouveau la rousse médicale Ed Paris 1981
81. **Lariushin B.2012.** ApiaceaeFamily : vol.2. pp. 127,132.
82. **Larsen P.R. and Ingbar S.H. 1992** –The thyroid gland. In *Textbook of Endocrinology*, Edited byWilson JD, Foster DW, Eds Saunders, Philadelphia, pp 336-487

83. **Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al 2012** . Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012; 366:493-501.
84. **Legeay Y ;1999**. Hypothyroïdie canine. *Encyclopédie Vétérinaire*, (Elsevier, Paris), Endocrinologie
85. **Lejeune H., Avallet O. and Saez J.M. 1994** –Interactions fonctionnelles entre cellules somatiques de la gonade mâle. *Contracept Fertil Sex*, 22(9): 539-47
86. **Lejeune H., Chuzel F., Thomas T., Avallet O., Habert R., Durand P. and Saez J. 1996** –Régulation Paracrine des cellules de Leydig. *Ann Endocrinol*, 57(1): 55-63
87. **Lin T., Calkins J.K., Morris P.L., Vale W. and Bardin C.W. 1989** –Regulation of Leydig cell function in primary culture by inhibin and activin. *Endocrinology*, 125(4): 2134-40
88. **Little T.V. et Holyoak Gr. (1992)**. Reproductive anatomy and physiology of the stallion. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 8 (1), pp. 1-29.
89. **Lonchamp J.-P ; 2000**. [http://www.dijon.inra.fr/bga/hyppa/hyppa-f/buibu\\_fh.htm](http://www.dijon.inra.fr/bga/hyppa/hyppa-f/buibu_fh.htm) , 12/04/2007.
90. **Magueresse-Battistoni et al., 2016**. Exposition maternelle aux polluants et altération de la santé métabolique à l'âge adulte, *Médecine/Sciences*, Vol.32, pp. 51-56
91. **Mallea L.E., Machado A.J., Navaroli F. and Rommerts F.F. 1986** –Epidermal growth factor stimulates lactate production and inhibits aromatization in cultured Sertoli cells from immature rats. *Int J Androl*, 9(3): 201-8
92. **Maruo T.** [Expression of oncogenes, growth factors and their receptors in follicular growth, regression and atresia: their roles in granulosa cell proliferation and differentiation]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1995;47:738–50.
93. **Manna P.R., El-Hefnawy T., Kero J. and Huhtaniemi I.T. 2001a** -Biphasic action of prolactin in the regulation of murine Leydig tumor cell functions. *Endocrinology*, 142(1): 308-18
94. **Manna PR, Tena-Sempere M, Huhtaniemi IT. 1999**. Molecular mechanisms of thyroid hormone-stimulated steroidogenesis in mouse leydig tumor cells. Involvement of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein. *The Journal of biological chemistry* 274(9): 5909-5918
95. **Marieb E . N . (2006 )** .*Humaun Anatomy et physiologie (7th edition )* . Published by benjamin cummings . ISBN 0805359095 (ISBN 3 : 9780805359091 )
96. **Masson, P. 2014** “Désordres thyroïdiens et attitude de l’odontologiste.” Thèse de Médecine. Université de Lorraine. 89
97. **Mauduit C., Chauvin M.A., de Peretti E., Morera A.M. and Benahmed M., 1991** – Effect of activin A on dehydroepiandrosterone and testosterone secretion by primary immature porcine Leydig cells. *Biol Reprod*, 45(1): 101-9
98. **Mauduita C., Florina A., Amaraa S., Bozeca A., Siddeeka B., Cunhaa S., Meuniera L., Selvac J., Albert M., Vialardc F., Baillyc M., Benahmeda M., 2006-** faculté de médecine Lyon-Sud, BP 12, 69 921 Oullins, France, Laboratoire d’anatomie pathologique, centre hospitalier Lyon-Sud, 69 495 Pierre Bénite, France.

99. **Meachem SJ, McLachlan RI, de Kretser DM, Robertson DM, Wreford NG. 1996.** Neonatal exposure of rats to recombinant follicle stimulating hormone increases adult Sertoli
100. **Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. 2005.** Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Indian journal of experimental biology* 43(11): 939-962
101. **Miller M.E., Christensen G.C., Evans h.E.** *Anatomy of the dog.* London (U.K.): W.B. Saunders Company, 1964, 941 p
102. **Monson J.P., Barge A., Chowns J., Broadbent M., Noonan K., Temple R.C. and Houghton B.J. 1988** -Changes in sex steroid and gonadotrophin concentrations during treatment of Graves' thyrotoxicosis in males. *Ann Clin Biochem*, 25 (Pt 3): 330-1
103. **Morera A.M., Esposito G., Ghiglieri C., Chauvin M.A., Hartman D.J. and Benahmed M. 1992** –Transforming growth factor-beta-1 inhibits gonadotropin action in cultured porcine Sertoli cells. *Endocrinology*, 130(2): 831-6
104. **Mullaney B.P. and Skinner M.K. 1991** –Growth factors as mediators of testicular cell-cell interactions. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 5(4): 771-90
105. **Murphy HD. 1965.** Sertoli Cell Stimulation Following Intratesticular Injections of Fsh in the Hypophysectomized Rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 118: 1202-1205
106. **Murray R Granner D Mayes P. 1993.** *Harper's Biochemistry*, 23ème ed., Norwalk, Connecticut, U.S.A. : Appleton & Lange, , 919
107. **Namrata ,L.,2018.** *Medicinal Plants for Holistic Health and Well-Being.* Academic Press :1-11p.
108. **Noguchi K. 1987** -Studies on the feedback regulation of gonadotropin concentrations in male rats. (III). The effects of testosterone and its metabolites on gonadotropin secretion from rat pituitary cells in culture. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 63(11): 1341-50
109. **Orth JM, Boehm R. 1990.** Endorphin suppresses FSH-stimulated proliferation of isolated neonatal Sertoli cells by a pertussis toxin-sensitive mechanism. *The Anatomical record* 226(3): 320-327
110. **Orth JM. 1984.** The role of follicle-stimulating hormone in controlling Sertoli cell proliferation in testes of fetal rats. *Endocrinology* 115(4): 1248-1255.
111. **Osotimehin, B. and A.A. Awotedu,** Serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, thyroxine binding globulin and thyroxine binding pre-albumin concentrations in healthy African adults. *Trop Geogr Med*, 1981. 33(3): p. 281-6
112. **Palmero S, de Marchis M, Gallo G, Fugassa E. 1989.** Thyroid hormone affects the development of Sertoli cell function in the rat. *The Journal of endocrinology* 123(1): 105-111.
113. **Palmero S, Prati M, Barreca A, Minuto F, Giordano G, Fugassa E. 1990.** Thyroid hormone stimulates the production of insulin-like growth factor I (IGF-I) by immature rat Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol* 68(1): 61-65.
114. **Palmero S, Prati M, Bolla F, Fugassa E. 1995.** Tri-iodothyronine directly affects rat Sertoli cell proliferation and differentiation. *The Journal of endocrinology* 145(2): 355-362.



115. **Palmero S, Trucchi P, Prati M, Fugassa E, Lanni A, Goglia F. 1994.** Effect of thyroid status on the oxidative capacity of Sertoli cells isolated from immature rat testis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 130(3): 308-312.
116. **Parvinen M. 1982** –Regulation of seminiferous epithelium. *Endocr Rev*, 3(4): 404-17
117. **Pillière F. & Bouslama M., 2016.** Perturbateurs endocriniens: contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel, *Références en santé au travail*, Vol 148, pp. 25 – 43
118. **Poppe K, Velkeniers B.** Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:153–65.
119. **Ridgway E.C., Maloof F. and Longcope C. 1982** -Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol*, 95(1): 105-15
120. **Risbridger G.P., Hancock A., Robertson D.M., Hodqson Y. and De Kretser D.M. 1989** –Follitropin (FSH) stimulation of inhibin biological and immunological activities by seminiferous tubules and Sertoli cell cultures from immature rats. *Mol Cell Endocrinol*, 67(1): 1-9
121. **Röjdmark S., Berg A. and Kallner G. 1988** -Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism. *Horm Res*, 29(5-6): 185-90
122. **Roscoe B, Little CC, Snell GD, Dingle JH. 1941** *Biology of the Laboratory Mouse*: Philadelphia, The Blakiston company;
123. **Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016** *American Thyroid Association Guidelines for*
124. **Rouillet-Fabre V., Lecref L., Gautier C., Saez J.M. and Habert R. 1998** – Expression and effect of insulin-like growth factor I on rat fetal Leydig cell function and differentiation. *Endocrinology*, 139(6): 2926-34
125. **Rowe JP, Comhaire, RH, Hargreave, LB, Mellows, HJ ;1993.** *WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple*. Cambridge University Press, 83p
126. **Russell L.D., Ettlin R.A., Sinha Hikim A.P. and Clegg E.D. 1990b** –The classification and timing of spermatogenesis. In: *Histological and histopathological evaluation of the testis*. Edited by L.D. Russell, R.A. Ettlin, A.P. Sinha Hikim and E.D. Clegg, Cache River Press, Clearwater, pp.41-58
127. **Sharma, S.C. Chada, N, Bunrioree, M.N. 1972.** The effect of Aloes in dda on the fertility of female rabbits *Indian Obstetrics and Gynecology Congress*, New Delhi, 1972. In: *Indian Council of Medical Research* pp865-872
128. **Sharpe R.M. and McNeilly A.S. 1979** -The effect of induced hyperprolactinaemia on Leydig cell function and LH-induced loss of LH-receptors in the rat testis. *Mol Cell Endocrinol*, 16(1): 19-27
129. **Siffroi JP. (2001).** L'appareil génital masculin [en ligne]. *Service d'Histologie, Biologie de la Reproduction et Cytogénétique Hôpital Teno*. p 1-45
130. **Singh J, Handelsman DJ. 1996.** Neonatal administration of FSH increases Sertoli cell numbers and spermatogenesis in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *The Journal of endocrinology* 151(1): 37-48

131. **Singh J, O'Neill C, Handelsman DJ. 1995.** Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology* 136(12): 5311-5321
132. **Skinner M.K. and Griswold J. 1980** –Sertoli cells synthesize and secrete transferring-like protein. *J Biol Chem*, 255(20): 9523-5
133. **Spiteri-Grech J. and Nieshlag E. 1992** -The role of growth hormone and insulin-like growth factor I in the regulation of male reproductive function. *Horm Res*, 38(suppl 1): 22-7
134. **Tajima Y., Watanabe D., Koshimizu U., Matsuzawa T. and Nishimune Y. 1995** – Insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-alpha stimulate differentiation of type A spermatogonia in organ culture of adult mouse cryptorchid testes. *Int J Androl*, 18(1): 8-12
135. **Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. 1997.** Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nature genetics* 15(2): 205-206.
136. **Taton M., Dumont JE., 1995.** Dissociation of the stimuli for cell hypertrophy and cell division in the dog thyrocytes : insulin promotes protein accumulation while TSH triggers DNA synthesis. *Exp. Cell., Res.*, 221, 530-533
137. **Tramalloni, J. Monopeyssen, H. 2005.** “ Échographie de la thyroïde”. Collection D'imagerie médicale-formation. 17
138. **Tranet N., Servos G. et Haider S.G.(2006).** Ultrastructure of cell contacts of fetal and adult Leydig cells in the rat: a systematic study from birth to senium. *Anat Embryol (Berl)*, 2006. 211(4).p. 273-82
139. **Teerds KJ, de Rooij DG, de Jong FH, van Haaster LH 1998.** Development of the adult-type Leydig cell population in the rat is affected by neonatal thyroid hormone levels. *Biol Reprod* 59:344-350
140. **Ulisse S, Jannini EA, Pepe M, De Matteis S, D'Armiento M. 1992.** Thyroid hormone stimulates glucose transport and GLUT1 mRNA in rat Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol* 87(1-3): 131-137.
141. **Uyttersprot N., Costagliola S., Miot F., 1998.** A new tool for efficient transfection of dog and human thyrocytes in primary culture. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 142, 35-39
142. **Vacheret N. (1999).** Histologie fonctionnelle des organes [en ligne]. Faculté de Médecine. Laennec. -Université Claude Bernard -Lyon 1 France. Octobre 1999. p1-4.
143. **Van Haaster LH, De Jong FH, Docter R, De Rooij DG. 1992.** The effect of hypothyroidism on Sertoli cell proliferation and differentiation and hormone levels during testicular development in the rat. *Endocrinology* 131(3): 1574-1576.
144. **Van Haaster LH, De Jong FH, Docter R, De Rooij DG. 1993.** High neonatal triiodothyronine levels reduce the period of Sertoli cell proliferation and accelerate tubular lumen formation in the rat testis, and increase serum inhibin levels. *Endocrinology* 133(2): 755-760.
145. **Verhoeven G. and Cailleau, J. 1986** –Stimulatory effects of epidermal growth factor on steroidogenesis in Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol*, 47(1-2): 99-106

146. **Verhoeven G., Swinnen K., Cailleau J., Deboel L., Rombauts L. and Heyns W. 1992** –The role of cell-cell interactions in androgen action. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 41(3-8) : 487-94
147. **Vernet N. 2006** Analyse du rôle de l'acide rétinoïque et de ses récepteurs au cours de la spermatogenèse.
148. **Vidal, 2003**, Paris, Ed Vidal ,1 Vol, p1276
149. **Vigreux C (2009)**- Dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto-immunes du chien et du chat : Inters en pathologie comparée, mise au point bibliographique. Thèse Doctorat. Université Toulouse.226
150. **Wahab-Wahlgren A., Martinelle N., Holst M., Jahnukainen K., Parvinen M. and Soder O. 2003** –EGF stimulates rat spermatogonial DNA synthesis in seminiferous tubule segments in vitro. *Mol Cell Endocrinol*, 201(1-2): 39-46
151. **Walczak-Jedrzejowska R, Slowikowska-Hilczner J, Marchlewska K, Kula K. 2008.** Maturation, proliferation and apoptosis of seminal tubule cells at puberty after administration of estradiol, follicle stimulating hormone or both. *Asian journal of andrology* 10(4): 585-592..
152. **Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR.** Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993;59:1187–90.
153. **Wéman Jean lowis , 2010**, « les maladies de la Thyroïde », Ed Masson
154. **Woolf P.D. 1977** -Hypothyroidism and amenorrhea due to hypothalamic insufficiency. A study in four young women. *Am J Med*, 63(3): 343-7
155. **Wortsman J., Rosner W. and Dufau M.L. 1987** -Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism. *Am J Med*, 82(2): 207-12
156. **Wreford NG, Rajendra Kumar T, Matzuk MM, de Kretser DM. 2001.** Analysis of the testicular phenotype of the follicle-stimulating hormone beta-subunit knockout and the activin type II receptor knockout mice by stereological analysis. *Endocrinology* 142(7): 2916-2920
157. **Zhang SS, Carrillo AJ, Darling DS.** Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1997;3:555–62

