

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université SAAD DAHLEB Blida _1_



Faculté Des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière sciences biologiques

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

Effet de la poudre du *Curcuma longa* sur les taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes et testiculaires chez le lapin mâle soumis un régime hyperlipidique.

Réalisé par :

Soutenue le : 15/07/2021

- DOUIRI Roumaïssa
- SLIMANI Romaïssa

Jury d'évaluation :

Président:	Dr. GUEDIOURA M.	MCB	U. BLIDA 1
Examinatrice :	Dr. KHALEDOUN H.	MCA	U.BLIDA 1
Promotrice:	Dr. BIREM Z.	MCB	U.BLIDA 1

Promotion : **2020/2021**



Remercîments

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir accordé la force, la puissance, la volonté et la santé afin de pouvoir réaliser ce travail.

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE JURY Monsieur G'UEDIOURA.M «Maitre de conférences B, Faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Saad Dahleb Blida1»

d'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury. Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE MÉMOIRE Madame K'HALEDOUN. H « Maitre de conférences A, Faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 »

Vous nous faites un honneur d'avoir accepté de nous consacrer de votre précieux temps, examiner et juger cette étude. On ne cesse jamais d'exprimer à travers ces lignes toute nos reconnaissances et nos profonds respects.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE MÉMOIRE Madame BIREM.Z « Maitre de conférences B, Faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 »

On vous remercie chère maitre pour votre disponibilité, vos pertinents conseils, et d'avoir dirigé ce travail sans jamais épargner aucun effort pour nous guider, en nous faisant part de vos suggestions les plus judicieuses et de vos critiques les plus constructives. Qu'elle trouve ici notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

À NOTRE Monsieur BESSAAD .A «Maitre de conférences B, Faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 »

De nous donner le box dans la station expérimentale, Grâce à lui, nous avons pu travailler, Nous tenons à remercier infiniment pour son aide.



Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour

A MA TENDRE MERE SAMIA

Quoi que je fasse ou je dise, je ne saurais point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide, et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A MON TRES CHERE PERE AISSA

Mon précieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A MON CHER FIANCE ABDESSAMIE

Pour son amour, sa patience, son soutien moral, son encouragement, à l'aide qu'il m'a accordée tout au long de mes études.

A MON ADORABLE SŒUR WARDA

À celui que j'aime beaucoup, qu'Allah le tout puissant lui accorde la réussite dans ses études et éclaire son chemin.

A MON FRERE ABDELGHANI ET MA PETITE SŒUR NARIMENE

J'aurais aimé qu'ils soient à mes côtés pour partager ma joie, que Dieu pitié d'eux et qu'ils soient aux paradis.

A MA BINOME ROUMAÏSSA

Pour sa modestie, sa patience et sa compréhension au long de ce travail et sa famille.

À toutes ma famille, ma belle-famille, mes copines, mes collègues et à toute l'équipe de la station expérimentale pour l'aide

Roumaïssa 

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A MA CHÈRE MÈRE Farida

Ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterne qui éclaire mon chemin, tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte.

En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entouré.

A LA MÉMOIRE DE MON CHÈRE PÈRE Kamel

Pour le soutien et l'aide qu'il m'apporte sans cesse, qui peut être fier de trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privation pour m'avancer dans la vie.

A MES CHÈRES SŒURS ET MES CHÈRES FRÈRES

Rania et Amina, Mohamed et Yassine

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille. Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection. Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

*À tous les membres de ma famille **DOURI***

Sans aucune exception

POUR MON BINÔME ROMAÏSSA

Pour son soutien, sa patience et sa compréhension au long de ce travail et sa famille

À ma très chère copine Sihem

Ma deuxième sœur ; le bon dieu te garde pour moi mon ange. Je te souhaite la bonne réussite dans ta vie.

A MES CHÈRES AMIES

Amina, Rania, et la liste est longue, pour votre fidèle amitié et les bons moments passés ensemble tout au long de mes études et en dehors, Que dieu vous protège et vous bénisse.

A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer

Roumaïssa

Résumé

But: l'objectif principal de la présente étude est d'examiner, d'évaluer et d'analyser les effets thérapeutiques bénéfiques de la poudre de *Curcuma Longa* sur les désordres métaboliques, hormonaux de la glande thyroïde et le poids des testicules chez le lapin mâle de souche synthétique, soumis au régime enrichi en huile de palme.

Matériel et méthodes : l'expérimentation s'est déroulée au niveau de la station expérimentale de l'université de Saad Dahleb Blida1 (USDB1), celle-ci a durée 10 semaines et porte sur **24** lapins, leurs âges est de 2 mois±1mois, de sexe mâle, leur poids variant entre 1.250Kg et 2.300Kg.

Ces animaux sont répartis comme suit :

- Un lot témoin (**LT**), constitué de **6** animaux ; recevant l'aliment standard.
- Un lot de **18** animaux expérimentaux (**LE**), soumis à un régime standard hyperlipidique.
- Au bout de 7 semaines d'expérimentation ; un lot de **9** animaux expérimentaux sont traités par la poudre de *Curcuma longa* (**LC**), pendant **3** semaines. Les **9** lapins restants continuent leur régime hyperlipidique jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Le suivi de l'ensemble des animaux concerne : le poids corporel, le dosage de certains paramètres hormonaux comme la testostérone et la Thyroxine libre **FT4**.

Résultats : Nos résultats montrent que le régime hyperlipidique pendant **10** semaines, a induit : une augmentation hautement significative du poids corporel, et du tissu adipeux, aussi un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope. La poudre de la *Curcuma longa* baisse le poids corporel des lapins expérimentaux. Cette plante exerce aussi un effet antihyperlipidémiant. Également celle-ci corrige l'hypergonadisme, en réformant la sécrétion des taux plasmatiques de la testostérone, augmentant légèrement le poids relatif des testicules droits et gauches et aussi celui des épидидymes gauches. Ces effets bénéfiques puissants nous permettent d'augmenter l'utilisation du *Curcuma*.

Mots clés : *Curcuma Longa L*, régime hyperlipidique, lapin souche synthétique, testicule, épидидyme, thyroxine libre FT4, testostérone.

Abstract

Aim: the main objective of the present study is to examine, evaluate and analyze the beneficial therapeutic effects of Curcuma Longa powder on metabolic, hormonal disorders of the thyroid gland and weight disorders of the testis, in rabbits. male of synthetic stock, subjected to a diet enriched with palm oil.

Material and methods: the experiment took place at the experimental station of the University of Saad Dahleb Blida1 (USDB1), it lasted **10** weeks and concerns **24** rabbits, their ages are 2 months \pm 1 month, male, their weight varying between 1.250Kg and 2.300Kg.

These animals are distributed as follows:

- A control batch (**LT**), consisting of **6** animals; receiving standard food.
- A batch of 18 experimental animals (**LE**), subjected to a standard hyperlipid diet.
- After **7** weeks of experimentation; a batch of **9** experimental animals are treated with Curcuma longa (**LC**) powder for **3** weeks. The remaining **9** rabbits continued their high fat diet until the end of the experiment.

The monitoring of all the animals concerns: body weight, the dosage of certain hormonal parameters such as testosterone and free Thyroxine **FT4**.

Results: Our results show that the high fat diet for 10 weeks induced: a highly significant increase in body weight and adipose tissue, also gonadotropic axis dysfunction, marked by hypertestosteronemia, and hyperthyroidism. Curcuma longa powder lowers the body weight of experimental rabbits. This plant also has an antihyperlipidemic effect. Also this corrects hypergonadism, by reforming the secretion of plasma testosterone levels, slightly increasing the relative weight of the right and left testes and also that of the left epididymis. These powerful beneficial effects allow us to increase the use of turmeric.

Key words: *Curcuma Longa L*, high fat diet, synthetic strain rabbit, testis, epididymis, free thyroxineFT4, testosterone

الهدف: الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو فحص وتقييم وتحليل الآثار العلاجية المفيدة لمسحوق كركم لونجا على الاضطرابات الأيضية والهرمونية للغدة الدرقية وحجم الخصية في الأرانب. نظام غذائي غني بزيت النخيل.

المواد والطرق: أجريت التجربة في المحطة التجريبية بجامعة سعد دحلب البلدية 1 (USDB 1) ، واستغرقت 10 أسابيع وتناولت 24 أرنباً ، أعمارهم شهرين \pm شهر واحد ، ذكور ، يتراوح وزنهم بين 1.250 كجم و 2.300 كجم

يتم توزيع هذه الحيوانات على النحو التالي:

- دفعة تحكم (LT) تتكون من 6 حيوانات ؛ تلقي الغذاء القياسي.

- دفعة مكونة من 18 حيواناً تجريبياً (LE) ، خضعت لنظام غذائي معياري مفرط الدهون.

- بعد 7 أسابيع من التجريب ؛ تم معالجة مجموعة مكونة من 9 حيوانات تجريبية بمسحوق كركم لونجا (LC) لمدة 3 أسابيع. استمرت الأرانب الثمانية المتبقية في نظامهم الغذائي الغني بالدهون حتى نهاية التجربة.

تتعلق مراقبة جميع الحيوانات بما يلي: وزن الجسم ، وجرعة بعض العوامل الهرمونية مثل هرمون التستوستيرون وهرمون الثيروكسين الحر FT4.

النتائج: أظهرت نتائجنا أن اتباع نظام غذائي عالي الدهون لمدة 10 أسابيع تسبب في: زيادة ملحوظة للغاية في وزن الجسم والأنسجة الدهنية ، وكذلك خلل في محور موجهة الغدد التناسلية ، يتميز بفرط هرمون التستوستيرون في الدم ، وفرط نشاط الغدة الدرقية. مسحوق كركم لونجا يقلل من وزن الجسم للأرانب التجريبية. هذا النبات له أيضاً تأثير مضاد لفرط شحميات الدم. هذا أيضاً يصحح فرط الغدد التناسلية ، من خلال إصلاح إفراز مستويات هرمون التستوستيرون في البلازما ، وزيادة طفيفة في وزن الخصيتين اليمنى واليسرى وكذلك وزن البربخ الأيسر. هذه الآثار المفيدة القوية تسمح لنا بزيادة استخدام الكركم.

الكلمات الأساسية: كركم لونجا إل ، نظام غذائي عالي الدهون ، سلالة اصطناعية للأرنب ، الخصية ، البربخ ، هرمون الغدة الدرقية الحر FT4 ، التستوستيرون.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

ABP	Androgen-binding protein
ADN	Deoxyribonucleic acid
AMH	Hormone anti-mullerienne
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
BAX	Proteine Bcl 2 associated X
BCL-XL	B cell lymphoma extra large
3βHSD	3 β hydroxystéroïde déshydrogénase
βhCG	Bêta-hormone Chorionique Gonadotrope
COX-2	Enzymes cyclooxygénase-2 cyclo-oxygénase-2
CTHBP	Cytosolic thyroid hormone binding protein
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DIT	Diiodotyrosine
E2	Œstradiol
ELFA	Enzymz linked fluorescent assay
ER α/β	Récepteur des œstrogènes
FSH	Follicle-stimulating hormone
FT4	Free thyroxine 4
GnRH	Gonadotropine Releasing Hormone
hCG	Gonadotrophine chorionique humaine
HSP	Protéines de choc thermique
HT	Hormones thyroïdiennes
INRA	Station d'amélioration génétique des animaux
ISCH	Interstitial Cell Stimulating Hormon
ITELV	Institut technique de l'élevage
LC	Lots des lapins traités par curcuma longa

Liste des abréviations

LEXP	Lots des lapins expérimentaux
LH	Luteinizing hormone
LH-R	Luteinizing hormone receptor
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
LOX	Enzyme lipoxygénase
LT	Lots des lapins témoins
MCP-1	Monocyte chemoattractant proteine 1
MIT	Monoiodotyrosine
NFKB	Nuclear factor kappa B
P450	Enzyme oxydative du groupe des cytochromes
P450scc	Cytochrome side-chain clivage
PBR	Peripheral Benzodiazepine Receptor
PGF2	La prostaglandine E2
PKA	Protéine kinase A
RL	Réticulum endoplasmique lisse
RHL	Régime Hyperlipidique
RHLHP	Régime Hyperlipidique supplémenté de l'Huile de Palme
SHBG	Globuline de liaison aux hormones sexuelles
StAR	Steroidogenesis Activator protein
T3	Tri-iodothyronine
T4	Tétraiodothyronine
Tg	Thyroglobuline
TNF	Facteur nécrosant les tumeurs
TPO	Thyroperoxydase
TR	ThyroidReceptor
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
TSH	Thyroid-stimulating hormone

Titre des tableaux

N °	Titre de tableau	page
1	Etymologie de <i>Curcuma longa</i>	5
2	Partie souterraine et aérienne de <i>Curcuma longa L</i>	8
3	Valeur nutritionnelle et énergétique du <i>Curcuma Longa L</i> pour 100 g	9
4	Composition chimique de <i>Curcuma longa. L</i>	13
5	Facteurs de stimulation et d'inhibition de la sécrétion de la testostérone	38
6	Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la Poudre de <i>Curcuma longa</i> .	64
7	Poids absolu du tissu adipeux des animaux témoins et expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i>	66
8	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano g /m l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités par la poudre du <i>Curcuma longa</i>	68
9	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la FT4 (pico g / ml) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i>	69
10	Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	70
11	Poids relatifs des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	73
12	Poids absolu des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	76
13	Poids relatif des épидидymes droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	78

Titre des figures

N°	Titre des figures	Page
1	Répartition du genre <i>Curcuma Longa L</i>	6
2	Classification phylogénétique du curcuma	6
3	Quelques espèces de <i>Curcuma</i> source de curcumine	7
4	<i>Curcuma longa</i> (A) et son rhizome (B) sous forme fraîche (C) Aspect de la partie aérienne	7
5	Rhizomes primaires et secondaires de <i>Curcuma longa L</i>	8
6	Inflorescence et Feuilletage de <i>Curcuma longa L</i>	8
7	<i>Curcuma longa L</i>	8
8	Aspect générale de <i>curcuma longa</i>	9
9	Utilisations traditionnelles de curcumine	11
10	Utilisations potentielles de la curcumine basées sur la technologie moderne	12
11	Structure chimique des curcuminoïdes	16
12	Structures chimiques des différents curcuminoïdes	17
13	Cibles moléculaires de la curcumine	18
14	Différentes enzymes médiatrices de l'activité antioxydante de la curcumine.	19
15	Effet de la curcumine comme piègeurs de ROS et RNS	19
16	Site de réaction de la curcumine avec les radicaux libres.	20
17	Inhibition de la réponse immune par la curcumine d'après	22
18	Vue dorsale de l'appareil génitale du lapin	23
19	Développement chronologique de la différenciation des testicules chez le lapin mâle	25
20	Structure intra-testiculaire	26
21	Représentation schématique d'un testicule et d'un tube séminifère, en coupe transversale	27
22	Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin	28
23	Illustration schématique de la spermatogenèse	30
24	Schémas de la spermatogenèse	31
25	Cycle spermatogénétique du lapin	32

Titre des figures

26	Schémas général de la spermatogénèse	33
27	Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig	34
28	Voies de synthèse de la testostérone au niveau testiculaire	35
29	Mode d'action de la testostérone	36
30	Structure du récepteur à la GnRh	39
31	Axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire et régulation de la fonction testiculaire	40
32	Récepteur transmembranaire couplé à une protéine G	41
33	Régulation des hormones testiculaires	42
34	Régulation hormonale de la reproduction chez le mâle	43
35	Glande thyroïde	44
36	Coupe transversale de la thyroïde	45
37	Synthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes	46
38	Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs. Libération à partir de la thyroglobuline	47
39	L'axe hypothalamohypophysio thyroïdien et représentation du rétro contrôle négatif exercé sur la production et la sécrétion de TSH par T3 (T4 convertie en T3 dans la cellule thyroïdienne)	48
40	Structure du récepteur nucléaire aux hormones thyroïdiennes	48
41	Action nucléaire de l'hormone thyroïdienne	49
42	Palmier à huile, <i>Elaeis Guineensis</i> Palmier à huile, <i>Elaeis Guineensis</i>	50
43	Fruits de palmier à l'huile, <i>Elaeis Guineensis</i> .	51
44	Huile de palme (Origine)	51
45	Rhizome du <i>Curcuma Longa</i> frais, séché et réduit en poudre	52
46	Transformation des granulées en poudre fine (alimentation)	53
47	Rhizome de <i>Curcuma Longa</i> frais, séché et réduit en poudre	53
48	Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés	54

Titre des figures

49	Aliment granulé distribué pour les lapins	55
50	Perte des poils	56
51	prélèvement du sang par saignement	57
52	Dissections des lapins (A) montrant l'accumulation du tissu adipeux autours des viscères, c'est le tissu adipeux viscérale	58
53	Appareil génital mâle du lapin	58
54	Vue externe des gonades mâles	58
55	Vue externe des gonades mâles	59
56	Variation pondérale moyenne chez les lapins témoins et expérimentaux pendant sept semaine.	63
57	Poids moyen des animaux expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de Curcuma.	64
58	Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de Curcuma.	65
59	Poids absolu du tissu adipeux des animaux témoins et expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de Curcuma	66
60	Poids relatif de tissu adipeux des animaux témoins et expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i>	67
61	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano g / ml) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	68
62	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la FT4 (pico g / ml) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	69
63	Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	71
64	Poids absolu total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	72
65	Poids relatif des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	73
66	Poids relatif total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	74

Titre des figures

67	Poids absolu des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	76
68	Poids absolu total des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	77
69	Poids relatif des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i>	79
70	Poids relatif totale des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	80

Table de matières

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Table de matière	
Introduction générale	1
Partie I : Partie bibliographie	
Chapitre I : la plante <i>Curcuma Longa L</i>	4
1- Historique.....	4
2- Définition.....	4
3- Terminologie	5
4- Origine et répartition géographique	5
5- Systématique	6
6- Description botanique	7
7- Usage et valeur de la plante	9
8- Domaine d'application.....	10
8-1. Emplois thérapeutiques	10
a-Médecine traditionnelle.....	10
b-Médecine moderne.....	11
8-2. Emplois non thérapeutique	12
a-Utilisation alimentaire	12
b-Utilisation cosmétique	12
9- Composition chimique	13
10- Curcuminoïde.....	14
10- 1. Propriétés physico chimiques	15
a-Structure chimique	15
b- Solubilité	16
c- Biodisponibilité.....	17
10- 2. Mécanisme d'action	17
a-Propriétés anti oxydantes.....	18
b-Propriétés anti inflammatoires	21
CHAPITRE 02 : Lapin mâle.....	23

Table de matières

1- Description de l'appareil reproducteur de lapin mâle.....	23
1-1. Anatomie de l'appareil reproducteur mâle du lapin.....	23
1- 2. Anatomie du testicule.....	24
1.2.1- Caractéristique et position du testicule.....	24
1.2.2- Enveloppes du testicule.....	24
1-3 Développement des gonades mâles.....	24
1-4 Histologie des testicules.....	25
1.4.1- Tubes séminifères.....	26
1.4.2- Cellules de Sertoli.....	28
1.5.1- Tissu interstitiel.....	28
1.5.2- Cellules de Leydig.....	29
2- .Physiologie de la reproduction.....	29
2.1- La puberté.....	29
2.2- Différenciation sexuelle.....	30
2.3- Spermatogénèse.....	30
2.4- Cycle spermo génique.....	31
2.5- Maturation des spermatozoïdes.....	33
2.6- Biosynthèse de la testostérone.....	34
2.7- Mode d'action de la testostérone.....	37
2.8- Régulation de la sécrétion de la testostérone.....	38
3.1. Régulation endocrinienne de la fonction de reproduction chez le lapin.....	38
3.1.1- Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.....	38
a. Au niveau hypothalamique.....	39
b. Au niveau hypophysaire.....	39
c. Au niveau testiculaire.....	40
• Mode d'action de la LH.....	41
• Mode d'action de la FSH.....	42
4.1.2 .Rétrocontrôle de la sécrétion des gonadotrophines par le testicule.....	43
 CHAPITRE 02 : Axe thyroïdote	
1- La glande thyroïde	44
2- Ontogénèse de la glande thyroïde.....	44
3- Anatomie de la glande thyroïde.....	44
4- Histologie de la thyroïde	45

Table de matières

5- Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	46
6- Régulation de la fonction thyroïdienne	47
7- Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes	48

PARTIE 02 : Partie expérimentale 50

I. Matériel biologique.....	50
II. Matériel végétale.....	50
1. Huile de palme.....	50
2. Poudre de <i>Curcuma longa</i>	52
Model expérimentale	54
1- Période et lieu d'expérimentation	55
2- Les animaux	55
3- Condition d'élevage.....	55
4- Alimentation	55
5- installation d'eau.....	56
Protocole expérimentale	56
1- Constitution des lots	56
2- Comportement des animaux	57
3- Signes de l'inflammation des gonades mâles.....	57
Technique opératoire	58
a-Suivi du poids corporel ou l'évolution pondérale.....	58
b-Prélèvement sanguin	59
c-Prélèvement d'organes.....	59
Technique analytique	62
I. Dosage des paramètres hormonaux	62
Dosage de la testostérone.....	62
Dosage de la FT4.....	63
II. Analyse statistique.....	64

PARTIE 03 : RESULTAT ET DISCUSSION

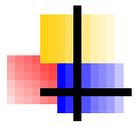
1- 1- poids corporel	66
1- 2- Poids corporel au cours du traitement par la poudre du rhizome de <i>Curcuma longa</i>	67
1- 3- Poids absolu et relatif du tissu adipeux.....	69

Table de matières

2- Statut hormonal	71
2.1. Testostéronémie	71
2.2. Taux de la thyroxine libre « FT4 »	72
3. Morphométrie des testicules et épидидymes	74
3.1. Poids absolu des testicules des témoins, expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	74
3.2. Poids relatif des testicules des témoins, expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	76
3.3. Poids absolu des épидидymes des témoins, expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	79
3.4. Poids relatif des épидидymes des lapins témoins, expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	82

DISCUSSION

Poids corporel et Poids du tissu adipeux des lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la <i>Curcuma longa</i>	85
Statut hormonal.....	86
Testostéronémie chez les lapins soumis à régime hyperlipidique et traités par la poudre du rhizome de <i>Curcuma longa</i>	86
Taux de la FT4 chez les lapins soumis au régime hyperlipidique et traités par la poudre de rhizome de <i>Curcuma longa</i>	87
Morphométrie des testicules et épидидymes des lapins soumis à régime hyperlipidique et traités à la <i>Curcuma longa</i>	89
Poids des testicules des lapins soumis à régime hyperlipidique et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	89
Poids des épидидymes des lapins soumis à régime hyperlipidique et traités par la poudre du rhizome de <i>Curcuma longa</i>	94
Conclusion et perspectives	96
Références bibliographiques	98



INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

Depuis l'aube de l'humanité, les plantes permettent à l'homme non seulement de se nourrir, se chauffer, se parfumer... mais aussi de maintenir son équilibre, soulager ses souffrances, préserver et soigner les maladies qui nuisent à sa santé (**Ouis, 2015**).

L'objectif de la présente étude s'intéresse à la phytothérapie, en utilisant la poudre de la plante médicinale « *curcuma longa* », agissant sur le système endocrinien du lapin mâle, qui souffre des troubles hormonaux, métaboliques et tissulaires, provoqués par un régime alimentaire à base d'huile de palme, riche en acide gras saturés à longue chaîne.

La phytothérapie, se définit donc comme l'utilisation des plantes médicinales pour soigner les maladies (**Roger m 1990**). De récents travaux ont montré qu'elle est de plus en plus utilisée, car les plantes utilisées fournissent des effets bénéfiques de grande envergure et améliorent les désordres métaboliques, en particulier l'hyperlipémie.

La *C.longa* est une plante vivace herbacée appartenant à la famille des Zingiberaceae et, bien qu'il soit cultivé dans différentes régions tropicales et subtropicales du monde, il est originaire d'Inde (**Amalraj et al., 2016**). La principale caractéristique botanique est ses rhizomes, qui sont oblongs, ovales, pyriformes et brièvement ramifiés (**Araujo et Leon, 2001**).

Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, ont démontré que la curcumine, un principal principe actif de la plante, est aussi un agent anti-inflammatoire, antioxydant, anticancéreux, cicatrisant, hypocholestérolémiant, anti-Alzheimer, protecteur contre la cataracte, la rétinopathie diabétique et de nombreuses autres pathologies (**Denke et grandy ; 1992**)

Actuellement, plusieurs pathologies alimentaires sont apparues, grâce un mode de vie riche en graisse végétale, comme l'huile de palme, qui est une huile végétale, extraite du fruit du palmier « *Elaeis guineensis* », originaire d'Afrique de l'Ouest, et maintenant répandue dans les régions tropicales d'Amérique et d'Asie du Sud-Est. Actuellement, c'est l'huile végétale la plus consommée au monde (**Mba, 2015 ; USDA, 2017**). Elle est riche en acides gras saturés, leur proportion est d'environ **50%**, dont l'acide palmitique est le constituant principal. Cependant, elle contient également **50%** d'acides gras insaturés, et aussi celle-ci est riche en tocotriénols et caroténoïdes, altérés en partie par le raffinage et le chauffage (**Lecerf, 2013**).

90 % de la production mondiale de l'huile de palme est destinée à la consommation et **80 %** à l'industrie agro-alimentaire (**Dufour, 2014**). Par conséquent, l'huile de palme se trouve dans de nombreux produits auxquels elle garantit une texture, un parfum et un goût neutre : les produits de boulangerie, les bonbons, les gâteaux, les analogues de fromage, les chips, les

Introduction générale

chocolats, les graisses de confiserie, les biscuits, les beignets, les repas et produits surgelés (crêpes, tartes, pizzas, pommes de terre, etc.), les repas instantanés, etc. (**Mancini et al., 2015**). Sa surconsommation provoque certaines maladies métaboliques comme l'insulinorésistance, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et le stress oxydatif (**Benson et al., 2010**). Également, l'acide palmitique induit la synthèse de diacylglycérol (**DAG**) et de céramide (**Chavez et al., 2003**), qui s'accumulent dans la cellule, induisant l'inflammation, diminuant l'oxydation mitochondriale et générant le stress oxydatif et activant la voie de signalisation des protéines kinases C (**PKC**) et c-Jun N-terminal Kinases (**JNK**), altérant les cascades de signalisation de stimulation de l'insuline, altérant ainsi l'absorption du glucose (**Tumova et al., 2016**).

D'après **Cano et al. (2008)**, une alimentation riche en lipides perturbe ou dérègle le rythme circadien de sécrétion des hormones de l'axe gonadotrope telles que **LH** et la testostérone. De plus, les animaux soumis à un régime hyperlipidique ont dévoilé un taux de testostérone plasmatique significativement plus faible. Ces mêmes chercheurs ont indiqué aussi une absence de corrélation entre la testostérone et la **LH** circulante. De nombreuses études se sont appuyées sur l'obésité, jouant un rôle primordial dans la perturbation de l'axe gonadotrope mâle, provoquant ainsi une infertilité de type hypogonadotrophique et hypogonadique (**Mah et Wittert, 2010**).

Les hormones thyroïdiennes **T3** et **T4** sécrétées par l'axe thyroïdienne sont essentielles pour de nombreuses fonctions physiologiques, et en particulier pour le neurodéveloppement, la croissance, et le métabolisme cellulaire. Une surconsommation alimentaire peut crier un risque de perturbation de la fonction thyroïdienne qui résulte plusieurs maladies tel que l'obésité, de l'hyperlipidémie et du diabète, des maladies cardiovasculaires, du syndrome métabolique, de maladies reproductives telle l'infertilité, de l'autisme, ou encore du trouble de l'attention avec hyperactivité (**Bergman et al., 2012**). Ainsi le régime hyperlipidique est considéré comme un régime de référence pour générer des modèles de l'obésité chez les rongeurs (95% des cas elle est liée à la surconsommation alimentaire) et engendrent des pathologies similaires à celles rencontrées chez les mammifères (inclut les lapins et l'Homme). Cette dernière est définie comme excès de masse grasse entraînant des incontinents pour la santé et diminuant l'espérance de vie (**Charles D ; 2011**)

Notre investigation est divisée en trois grandes parties :

La première partie est consacrée à l'étude bibliographique, subdivisée en 2 chapitres :

Introduction générale

Le premier chapitre rassemble les informations nécessaires sur la plante *Curcuma Longa* et ses curcuminoides.

Le deuxième chapitre englobe l'axe thyroïdienne et gonadotrope du lapin mâle.

La deuxième partie comporte l'étude expérimentale, montrant le matériel biologique nécessaire ainsi que le protocole expérimental de l'étude.

La dernière partie s'intéresse aux résultats obtenus et leurs discussions.

Ce manuscrit se termine par une conclusion générale et des perspectives.



BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre I : Curcuma Longa L

I.1. Historique

Le Curcuma longa, est une épice commerciale très ancienne, qu'on ne peut déterminer avec certitude son origine.

On pense qu'il vient spécifiquement de l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie, de même qu'au Proche et au Moyen-Orient, il y a des milliers d'années (**Delaveau, 1987**).

Son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans. Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde, de même que dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicament (**Perry 2008**).

Vers 1450, cette plante figure sur la liste des produits exotiques transitant par Francfort, à côté de la zédoaire et du gingembre (**Kegan et al., 1890**).

En Europe, les moines font mention de la plante, introduite par les navigateurs, dans leurs écrits dès le 6ème siècle (**Delaveau, 1987**).

Il est connu en Chine depuis le 7ème siècle, aussi en Afrique de l'Est depuis le 8ème siècle et en Afrique de l'Ouest depuis le 13ème siècle.

Ramené en Europe, en **1298** par **Marco Polo** qui le découvre en Chine et par les arabes au 13ème siècle. En **1737**, **Linné** a choisi le nom curcuma pour définir ce genre de plantes monocotylédones (**Sharma et Steward, 2005**).

I.2. Définition

Curcuma longa est une plante tropicale qui appartient à la famille des zingibéracées (**Pikulthonget al., 2016**), elle comprend environ 110 espèces, réparties en Asie tropicale et dans la région Asie – Pacifique (**Ravindranet al., 2007**). Elle est herbacée, vivace et rhizomateuse. Elle a besoin d'une température comprise entre 20 et 30 °C, d'une pluviométrie annuelle considérable pour se développer (**Turmericprocessing, 2015**). Elle comporte un rhizome qui est une source de produits naturels appelés curcuminoïdes qui sont souvent utilisés en médecine traditionnelle (**Pikulthonget al., 2016**), dont les racines sont utilisées en cuisine (**Loap, 2008**).

I.3. Terminologie

La terminologie générale de curcuma se réfère à un groupe de pigments poly phénoliques provenant de plantes, à la couleur jaune canari caractéristique, qui sont à l'origine de ses propriétés multiples bénéfiques pour la santé (Loap., 2008), par contre le terme Longa se réfère à la forme allongée de son rhizome. D'après le botaniste Valetton, cette plante domestique est nommée *Curcuma domestica*, par contre le nom anglais de curcuma est tiré du sanskrit qui signifie jaune, (Lecerf, 2012).

On trouve dans les langues européennes deux racines pour le curcuma : la racine majoritaire 'kurkum(a)' (tchèque, russe, polonais, lituanien, finnois, etc.) et la racine minoritaire turmerik (anglais : turmeric, français: terre mérite, portugais : terra merita) (Bouzabata et Ziouche 2013)

Sur le marché, la plante du *Curcuma longa* est commercialisée sous différentes appellations :

Tableau I: Etymologie de *Curcuma longa* (Delaveau., 1987; Swahn et Ciano., 1993; Loap., 2008)

Langue	Appellations
Allemand	Kurkumawurzel
Anglais	Turmeric
Arabe	Kurkuma كركم
Chine	Jiang huang
Français	Curcuma long, Safran des Indes, Souchet de Babylone, Terre-mérite
Hindi	Haldi
Indonésien	Kunyit ,DuanKunyit (feuilles)
Japonais	Ukon
Javanais, malais	Temoe lawak
Latin	Curcuma
Sanskrit	Hridraa
Thaïlandais	Kha min
Vietnamien	Cu nghe (frais), Bot nghe (sec et moulu).

I.4. Origine et répartition géographique

C longa, nommé safran des Indes ou turmeric, est originaire des Indes (Barrau1992 ; Sopher1964). Cette plante est cultivée dans toute l'Asie du Sud-est. On le multiple

par bouturage de la racine sur des sols bien drainés et sous un climat humide (Chevallier, 2001). Elle est originellement répandue dans les régions d'Asie tropicale principalement en Inde, Chine, Malaisie, Indonésie (Araujo *et al.*, 2001), Australie septentrionale, aux précipitations très saisonnières (Akramet *et al.*, 2010).

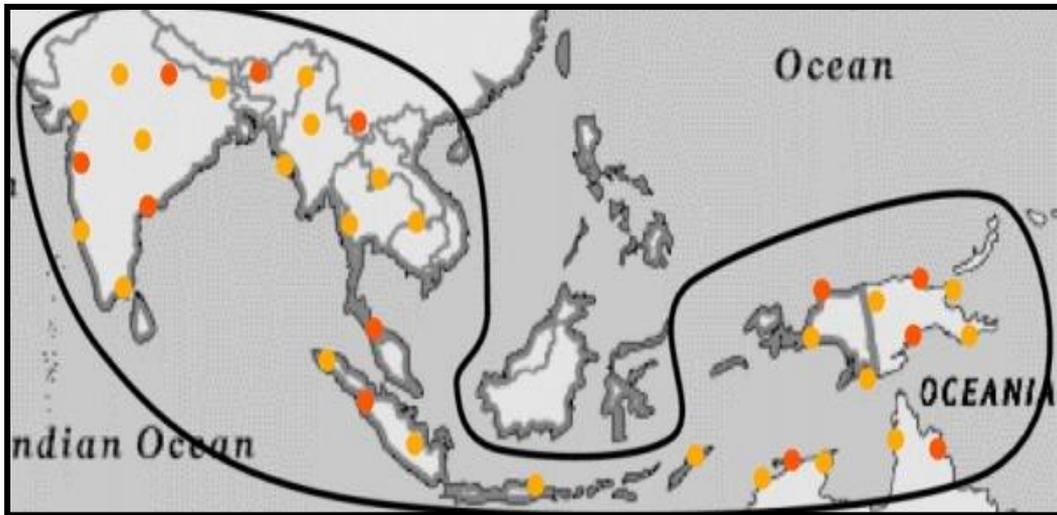


Figure 1 : Répartition du genre *Curcuma longa L* (Sirirugsat *et al.*, 2007).

I.5. Systématique

La classification de la famille des **zingiberaceae** est la suivante (Lezzat *et al.*, 2016).

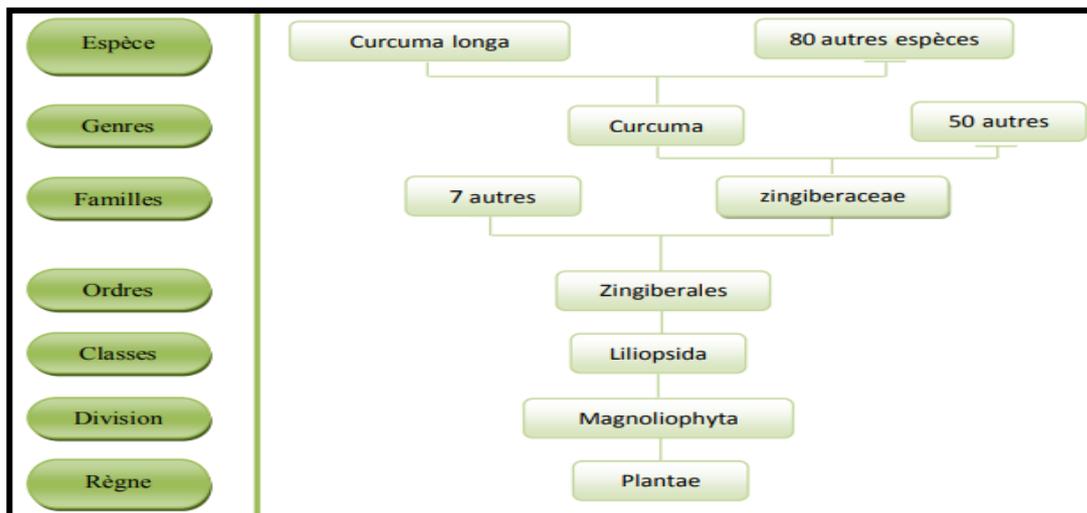


Figure 2 : Classification phylogénétique du curcuma (Guldner 1986 ; Jayaprakasha, 2005).

L'ordre des Zingibérales descend de la sous-classe des Commelinids (Kumaret *et al.*, 2011).

D'après la classification phylogénétique, il existe de nombreuses espèces de *Curcuma* dont les propriétés sont exploitées en santé. Parmi les quelles : le *Curcuma aeruginosa*, *Curcuma amada*, *Curcuma aromatica*, *Curcuma babingtonii*, *Curcuma malabarica* ou encore *Curcuma sylvatica* (Angel *et al.*, 2013).

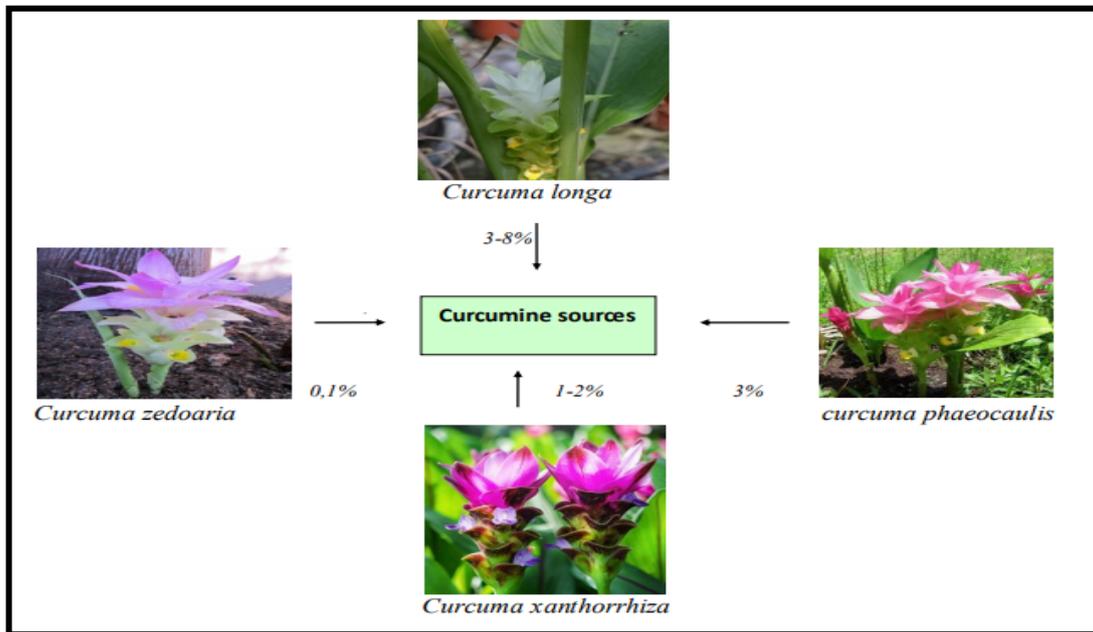


Figure 3 : Quelques espèces de *Curcuma* source de curcumine (Shishodia *et al.*, 2005).

I.6. Description botanique

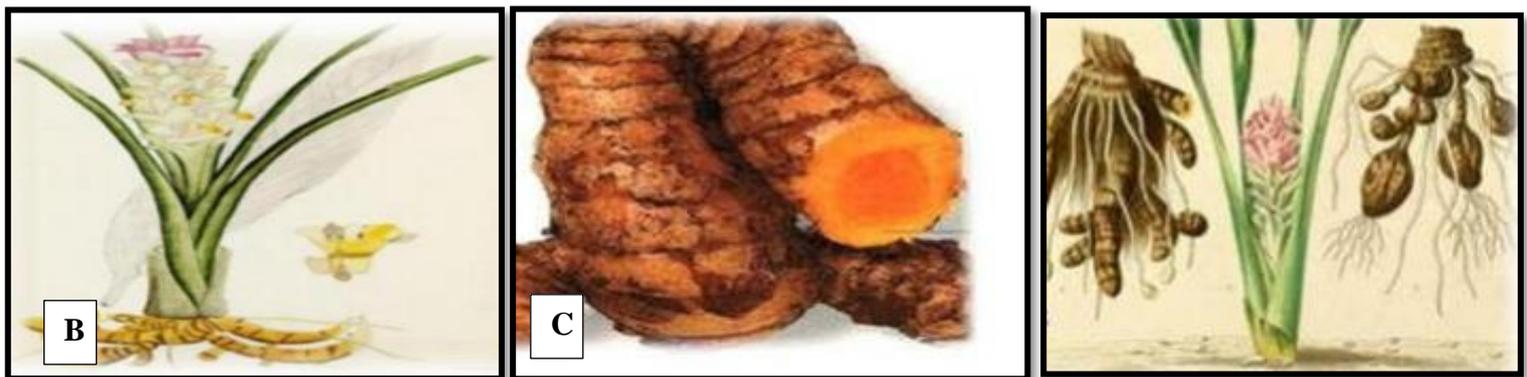


Figure 4: *Curcuma longa* (A) et son rhizome (B) sous forme fraîche (Araujo *et al.*, 2000 ; Li *et al.*, 2011). (C) Aspect de la partie aérienne (Boullard, 2001).

Le *curcuma longa* est une plante rhizomateuse, herbacée et vivace de la famille du gingembre, zingiberaceae (Das, 2014), qui pousse sous tous les climats tropicaux, pouvant atteindre 1,50 m

de haut (Loap, 2008), pourvue d'une tige courte et de très longues feuilles engainantes avec des lames elliptiques disposées en touffes (Jourdan, 2015). Ces parties sont bien illustrées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Partie souterraine et aérienne de *Curcuma longa L*

<p>Rhizome</p>	<p>Celui-ci est un complexe charnu, comportant un tubercule primaire ellipsoïde, d'environ 5 cm x 2,5 cm, de couleur jaune orangé, les jeunes pousses blanches, dégageant une odeur épicée quand on les froisse (Jansen <i>et al.</i>, 2004).</p> <p>Ses feuilles, très longues, oblongues à elliptiques, engainantes, possèdent une puissante nervure axiale et des nervures secondaires parallèles.</p> <p>À l'aisselle des quelles, naissent les fleurs de couleur blanche ou jaunâtre (Boullard, 2001).</p>	 <p>Figure 5 : Rhizomes primaires et secondaires de <i>Curcuma longa L</i> (Jourdan, 2015).</p>
<p>Feuilles</p>	<p>Celles-ci sont larges et naissent à partir du rhizome.</p> <p>Elles sont alternes et distiques, présentent un pétiole engainant.</p> <p>Portant un limbe penninervé, oblong-lancéolé, long d'une cinquantaine de centimètres, glabre sur les deux faces (Cheikh Ali, 2012).</p> <p>Tige longue, inflorescence sortant du cœur des feuilles de 12 à 20cm contenant beaucoup de fleurs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Couleurs de fleurs: Blanche ; • Période de floraison: de mai à septembre • Floraison non parfumée. 	 <p>Figure 6 : Inflorescence et Feuilletage de <i>Curcuma longa L</i> (Grugeau, 1995).</p>
<p>Fleurs</p>	<p>Les fleurs possèdent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un calice tubulaire, court, présentant 3 dents inégales ; - une corolle tubulaire à sa base, puis divisée en 3 lobes jaunes inégaux ; - des étamines dont une seule fertile, bifide, l'anthere présentant un large éperon courbé à la base ; - un ovaire infère, triloculaire, surmonté d'un style terminé par un stigmate simple et en Crochet (Boullard, 2001). 	 <p>Figure 7 : <i>Curcuma longa L</i> (Jourdan, 2015)</p>
<p>Fruit</p>	<p>Le fruit, rarement produit, est une capsule à trois loges, contenant de nombreuses graines Arillées (Shishodia <i>et al.</i>, 2005).</p>	

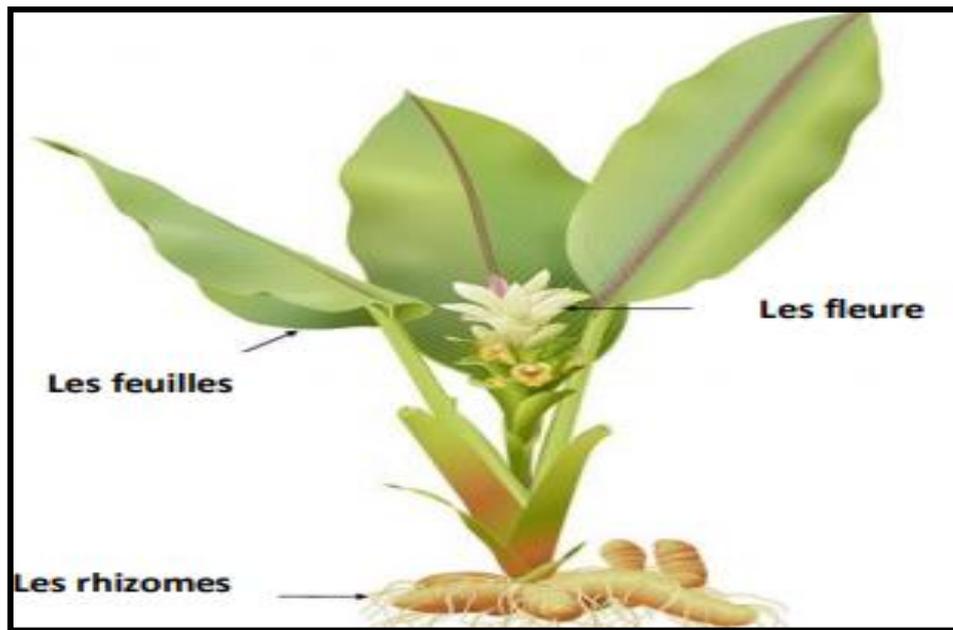


Figure 8 : Aspect générale de *curcuma longa* (Jansen *et al.*, 2005).

I. 7. Usage et valeur de la plante

Le tableau suivant résume la valeur nutritionnelle et énergétique calculée pour 100 g de poudre de rhizome de *Curcuma longa L* et qui est de 354 kcal, ce qui représente en moyenne 11.42 % des besoins journaliers d'un adulte.

Tableau 3 : Valeur nutritionnelle et énergétique du *Curcuma Longa L* pour 100 g (Shahid, 2016)

Energie	354 kca	Minéraux		Vitamine	
Eau	11,36 g	Calcium	183 mg	Vit B1	0,15 mg
Protéine	7,83 g	Cuivre	603 mg	Vit B2	0,23 mg
Sucre	3,21 g	Fer	41,42mg	Vit B3	5,14mg
Fibre	21,10 g	Magnésium	193 mg	Vit B6	1,80mg
Acides gras		Manganèse	7,8mg	VitB9	39mg
Omega 9	3,12 g	Phosphore	268 mg	Vit C	26 mg
Omega 3	0,48 g	Potassium	2525 mg	Vit E	3,1 mg
Omega 6	1,69 g	Curcumine	3888 mg	Vit K	13,4mg

I.8. Domaine d'application

I.8.1. Emplois thérapeutiques

a-Médecine traditionnelle :

Le curcuma possède un rôle important dans les traditions thérapeutiques, dans différentes parties du monde et à travers des siècles. Ce dernier est utilisé en médecine ayurvédique pour guérir diverses maladies telles que les maladies respiratoires, quelques applications médicales sont indiquées par (**Anand et al., 2008**).

- Bouilli le curcuma dans du lait sucré au miel, constitue un remède contre la toux, grippe, bronchite et l'asthme, cela fonctionne pour dégager les voies respiratoires (**Lacoste, 2004**).
- Tisane mélangée à de la peau d'orange, des feuilles de cannelles et un œuf cru pour traiter les mêmes maladies mentionnées précédemment (**Lavergne et Vera, 1989**).

Le curcuma a également été utilisé pour le traitement des troubles digestifs (**Sajem et Gosai, 2006**).

Le curcuma sous forme de décoction est un traitement aussi utilisé en compresse, sur les yeux contre la conjonctivite, et sous forme de pommade, apaisant les démangeaisons et soigne les dermatoses (**Lacoste, 2004**).

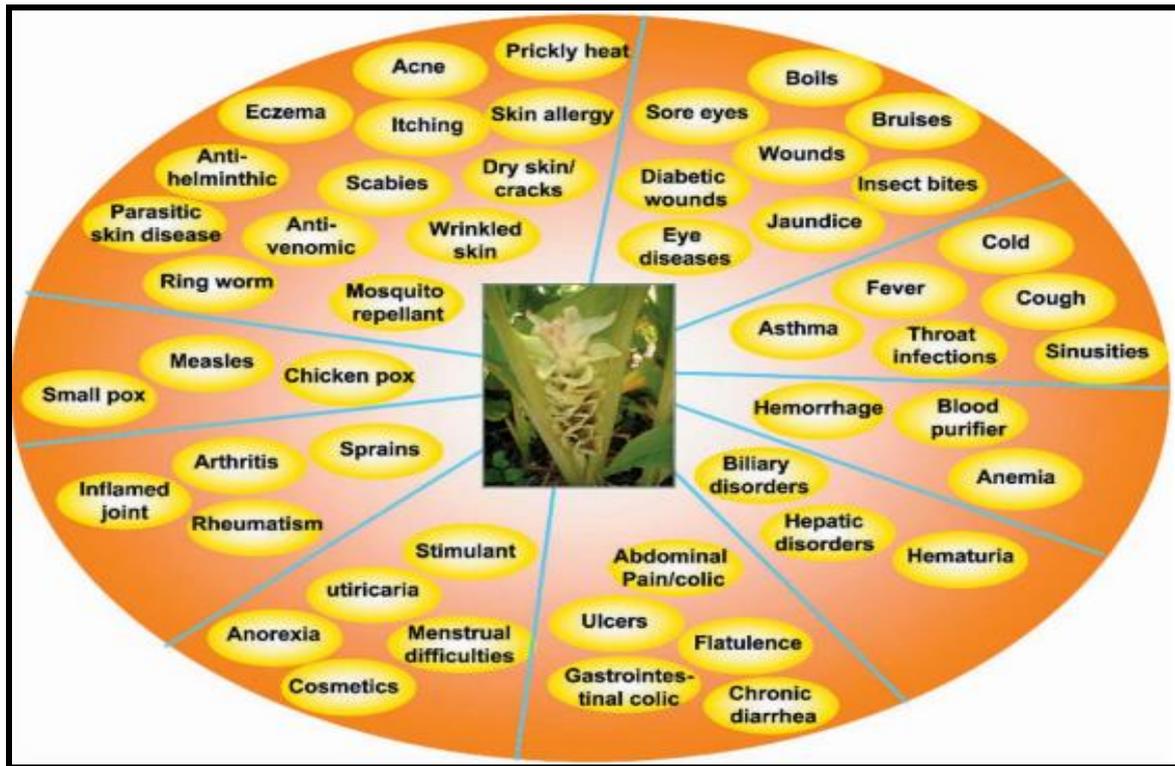


Figure 9: Utilisations traditionnelles de curcumine (Aggarwal *et al.*, 2012).

b. Médecine moderne

D'après Wun(2003), le *Curcuma longa L* a fait l'objet de préparations thérapeutiques, en vertu de ces propriétés antioxydantes, antimicrobiennes et anti-inflammatoires rapportées à travers les siècles dans différentes parties du monde. Cette plante révèle même des effets thérapeutiques semblables aux classes des médicaments, comme les anti-inflammatoires, Antidépresseurs (Prozac), anticoagulants (exemple : l'aspirine), antidouleur, antidiabétique (exemple : Metformine), hypocholestérolémiant (exemple : Lipitor), utilisés en chimiothérapie, en rhumatologie pour traiter l'arthrite, possédant également des effets bénéfiques régulant les taux d'hormones stéroïdes.

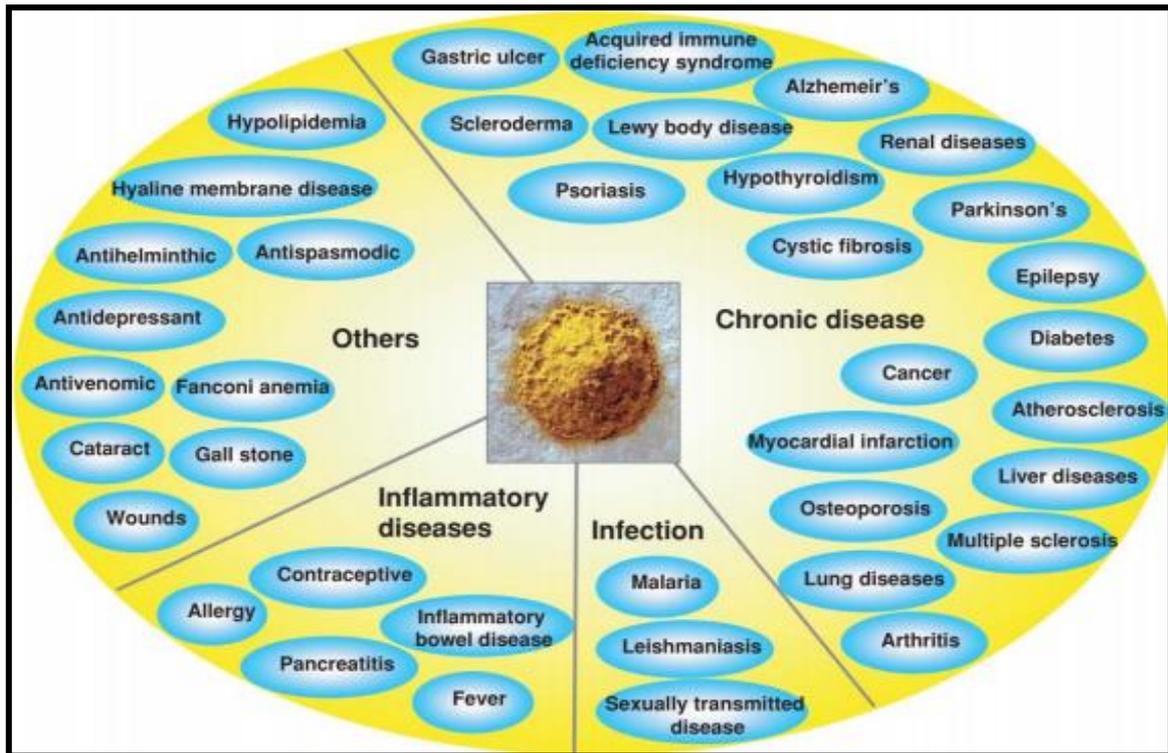


Figure 10: Utilisations potentielles de la curcumine basées sur la technologie moderne (Aggarwalet *al.*, 2012).

I.8.2. Emplois non thérapeutique

a-Utilisation alimentaire

Le curcuma est utilisé dans les aliments pour sa saveur ; sa couleur et sa capacité à conserver la fraîcheur, la sapidité et la valeur nutritive et aussi comme un bon additif alimentaire (Habbachiet *al.*, 2013).

En France en 1980, il a été autorisé comme coloration artificielle des articles suivants moutardes, beurre, fromages, laits aromatisés, huiles, graisses (à l'exception des margarines), bouillons et potages, condiments, sauces, produits de charcuterie et salaisons, confitures, gelées, sucreries, pastillages, bonbons, glaces, pâtes de fruits, caviar, crevettes, sirops, croûtes de fromages... (Delaveau, 1987).

b-Utilisation cosmétique

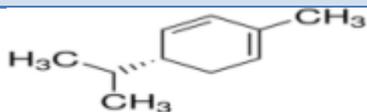
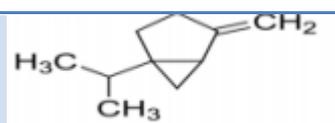
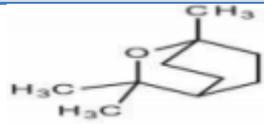
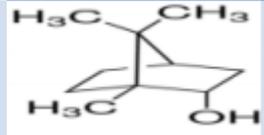
Le curcuma est traditionnellement employé comme un produit de beauté, un moyen peu coûteux et naturel de traiter plusieurs problèmes de peau, réduisant la croissance des poils du visage, réduit l'acné et améliore le teint (Ravindran *et al.*, 2007). Des études *in vitro* montrent que le

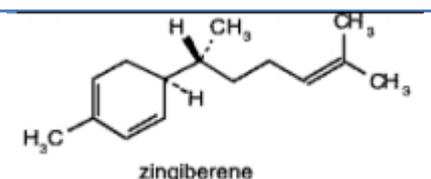
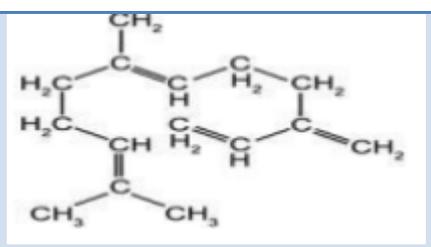
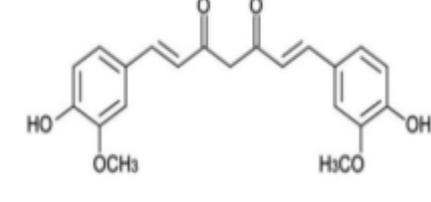
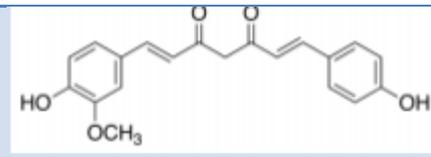
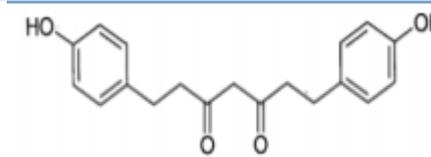
gel de curcumine améliore l'apparence des affections cutanées photo-endommagées telles que les changements pigmentaires, les élastoses solaires, la poïkilodermie actinique, les lentignes solaires et la kératose actinique lorsqu'il est appliqué pendant une période prolongée de six mois (Rahmani et Zenasni, 2013). Le curcuma est évalué comme un colorant capillaire respectueux de l'environnement et ses composés peuvent avoir un potentiel dans l'industrie des parfums, des cosmétiques et du savon (Sasikumar, 2005).

I.9. Composition chimique

Le rhizome de cette espèce est riche en amidon, composé de sucres simples et d'une huile essentielle à sesquiterpènes monocycliques. Ces derniers regroupent des carbures comme la zingibérène et des cétones comme les turmérone et le curone (Suzuki *et al.*, 1983).

Tableau 4 : Composition chimique de *Curcuma longa. L* (Kumaret *et al.*, 2011).

Composants	Pourcentage	Structure chimique
Protéines	6.3 %	/
Graisses	5.1 %	/
Minéraux	3.5 %	/
Glucides	69.4 %	/
Humidité	13.1 %	/
Phellandrene	1 %	
Sabinène	0.6 %	
Cineol	1 %	
Borneol	0.5 %	

zingibrène	25 %	 zingiberene
Sesquiterpènes	53 %	
Curcumine	94 %	
Curcumine II	6 %	
Curcumine III	0.3 %	

Le curcuma renferme deux composants actifs correspondant à **l'huile volatile** et **les curcuminoïdes**. Ces deux éléments se trouvent dans l'oléorésine extraite de la racine. Les huiles essentielles sont principalement constituées de sesquiterpènes, dont beaucoup sont spécifiques au genre *Curcuma*. L'arôme de cette épice est principalement dérivé des turmomères α , β et de la turmerone aromatique (Ar-turmerone). Les groupes aromatiques fournissent une hydrophobie, en leur donnant une flexibilité. Les structures tautomériques influencent également l'hydrophobicité et la polarité (*Amalraj et al., 2017*).

I.10. Curcuminoïdes

Les curcuminoïdes constituent la fraction active de l'extrait de *Curcuma*. Ils sont insolubles dans l'eau et doivent être extraits à l'aide de solvants (*Jayaprakash et al., 2005*). Ce sont des molécules polyphénoliques. Trois ont été dénombrées : la curcumine, aussi dénommée diféruloylméthane et ses molécules dérivées, la déméthoxycurcumine et la

bisdéméthoxycurcumine (**Kholiet *al.*, 2005; Portes, 2008**). Ils sont les principaux composés actifs présents dans le curcuma (environ 5% du poids de la racine séchée) (**Nutrilyls 2018**).

I.10.1. Propriété physico-chimique

La curcumine pure se présente sous la forme d'une poudre cristalline jaune orangé, possédant des propriétés physico-chimiques suivantes (**Grugeau, 1995; Prasad *et al.*, 1997; Cikriçiet *al.*, 2008; Perry, 2008; Hombourger, 2010**) :

- ❖ Un point de fusion de 176-177°C (**Roughleyet *al.*, 1973**), mais **Cikriçi** et son équipe l'ont évalué à 184°C.
- ❖ Un poids moléculaire de 368.37g/mol (**Prasad *et al.*, 1997**).
- ❖ Elle est soluble dans l'acétone, chloroforme, alcool et l'acide acétique (**aroujoet *al.*, 2001**).

a-Structure chimique

La curcumine est un polyphénol hydrophobe qui est une 1,7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphenyl)-1,6-heptadiène-3,5-dione, de formule chimique C₂₁H₂₀O₆ (**Cikriciet *al.*, 2008**). La chaîne principale est aliphatique insaturée (composé carboné acyclique ou cyclique, ici insaturé, à l'exclusion de composés aromatiques) et d'un groupe aryle (groupement fonctionnel qui dérive d'un noyau aromatique, exemple le benzène), cela peut être substitué ou non (**Fig. 11**) (**Cikriciet *al.*, 2008; Preethaet *al.*, 2008**).

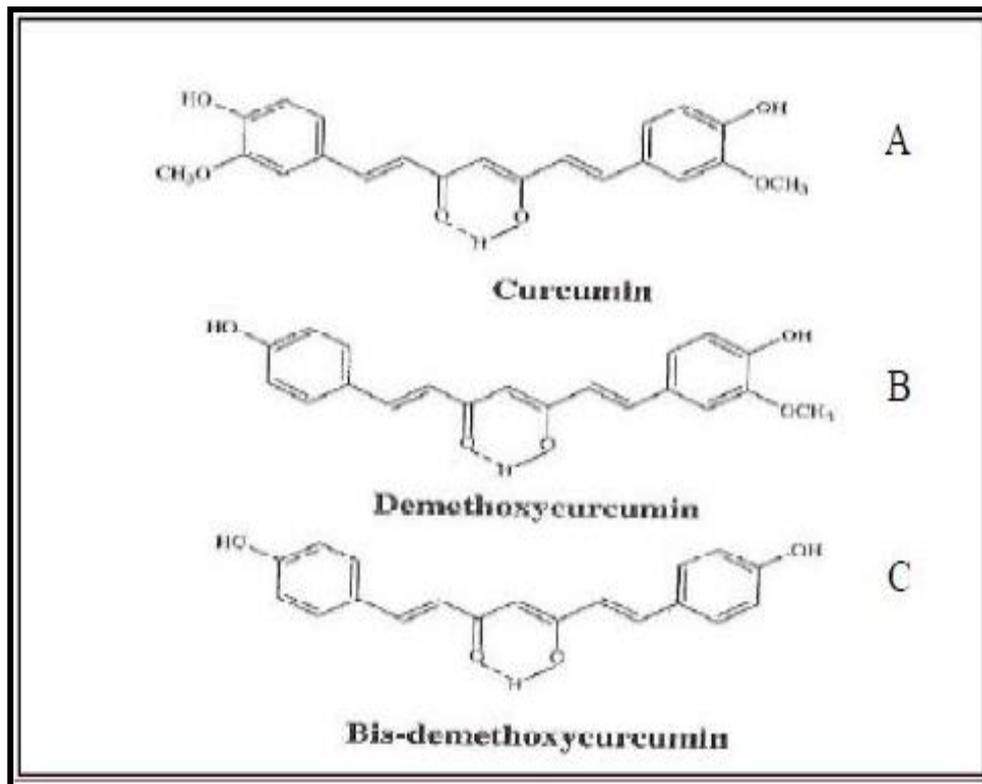


Figure11: Structure chimique des curcuminoïdes (Jayaprakasha et al, 2005).

b-Solubilité

Les structures chimiques des curcuminoïdes les rendent beaucoup moins solubles dans l'eau à pH acide et neutre, solubles dans le méthanol, l'éthanol, le diméthylsulfoxyde et l'acétone. Elles donnent une coloration jaune-orange à la poudre de curcuma, cela s'explique par la large délocalisation électronique à l'intérieur des molécules, présentant une forte absorption, située entre 420 à 430 nm dans un solvant organique (Amalraj et al., 2017).

De nombreux glycosides terpéniques, tels que le mogroside V, la paenoflorine, le géniposide, le rubusoside (Ru), le stéviose (Ste), le rebaudioside (RebA) et le monoside de stéviol ont montré la capacité d'améliorer la solubilité d'un certain nombre de composés pharmaceutiquement et médicalement importants avec faible solubilité dans l'eau (Nguyen et al., 2014 ; Zhang et al., 2011).

Les glucosides de Steviol, tels que Ru, Ste et RebA, sont les principaux composants sucrés des feuilles de *Rubussuavissimus* S. Lee (Rosaceae) et de *Steviarebaudiana* Bertoni (Upretiet al., 2011). Ru peut augmenter la solubilité de lacurcuminede **0,6 mg / ml** à **2,3 mg / ml** avec une solution de **10 à 10%** (p / v) dans l'eau (Zhang et al., 2011).

c- Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un produit décrit la quantité d'ingrédient actif absorbée dans le sang par le corps et qui reste inchangée avant d'atteindre sa destination cible. La biodisponibilité des curcumine fait partie des aliments à faible biodisponibilité (entre 1 et 10%) (prasads,al 2014)

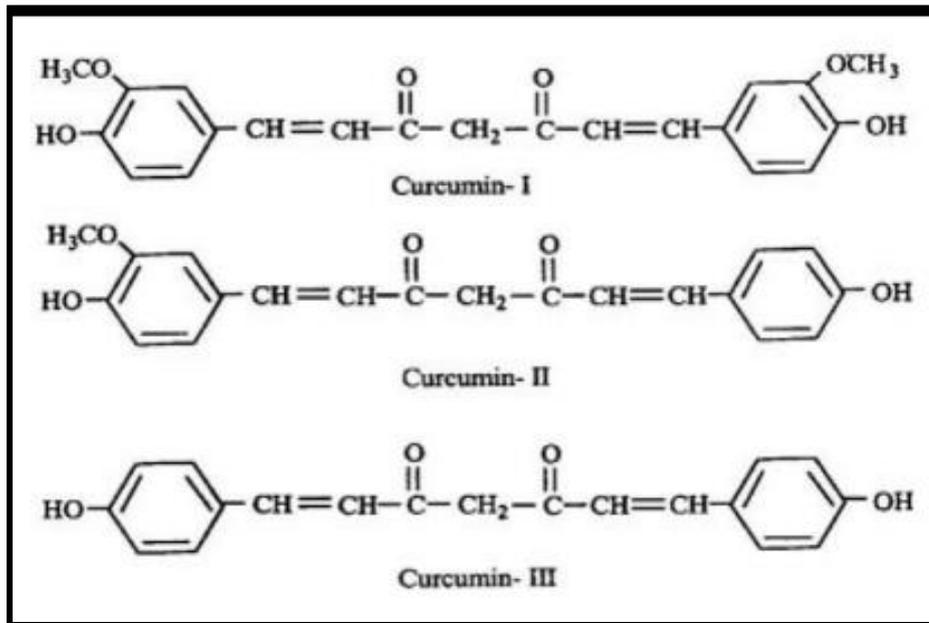


Figure 12: Structures chimiques des différents curcuminoïdes. (Kumar et al., 2011).

I.10.2. Mécanisme d'action

La curcumine possède une large gamme d'activités pharmacologiques, comprenant des activités anti-inflammatoires, antioxydantes. Le mécanisme d'action est complexe et probablement multifactoriel. Les cibles moléculaires de la curcumine sont présentées dans la

Fig.13

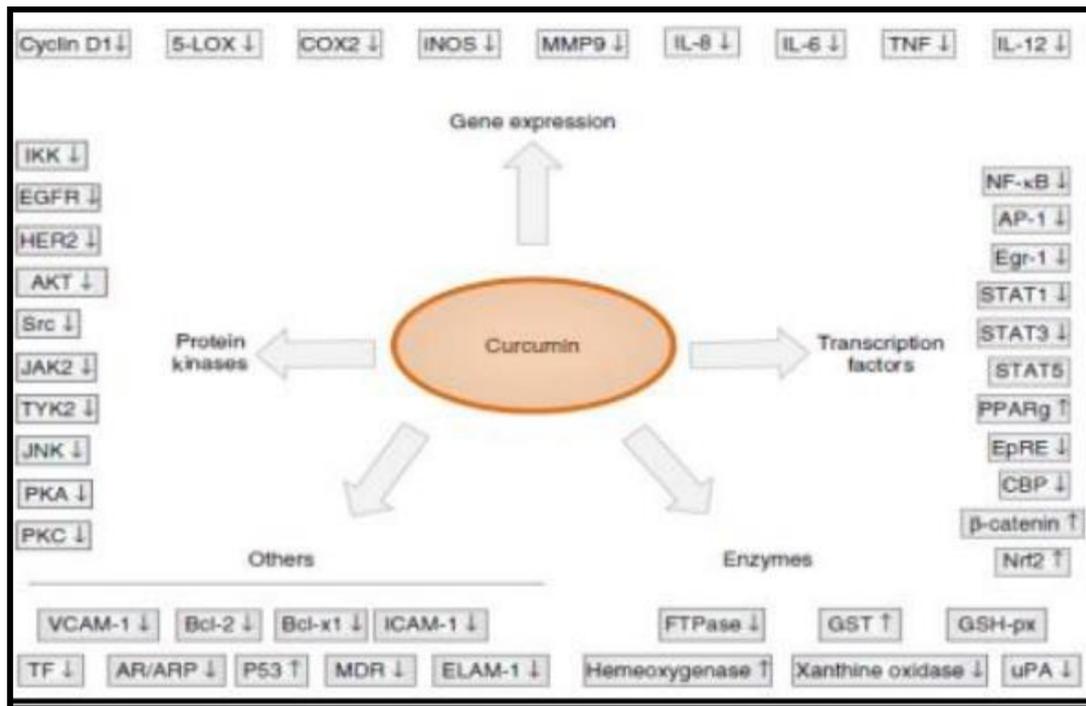


Figure 13: Cibles moléculaires de la curcumine (Watson et al., 2010).

a-Propriétés anti oxydantes

La curcumine est considérée comme un antioxydant, son action se fait par différents mécanismes :

•Voie de transcription génique

Elle module l'expression des gènes pour que ces derniers piègent les radicaux libres. Dans un modèle de glomérulonéphrite, la curcumine exerce une activité anti-fibrotique en augmentant l'expression du gène de l'hème-oxygénase-1 (**HO-1**) (Jeonget al., 2006).

L'enzyme microsomale hème oxygénase (**HO**) catalyse l'oxydation de l'hème en biliverdine, convertie en bilirubine par la biliverdine réductase et monoxyde de carbone (**CO**) ; elle est largement distribuée dans les tissus des mammifères. Deux principaux isoformes sont identifiées comme l'hème oxygénase-1 inductible et l'hème oxygénase-2 constitutive. L'expression de **HO-1** est extrêmement sensible aux agents qui causent le stress oxydatif et manifeste, en retour, des propriétés antioxydantes (Liu et al., 2015).

•Voie enzymatique

L'activité antioxydante de la curcumine est méditée par des enzymes antioxydantes telles que le superoxydedismutase, la catalase et la glutathion peroxydase (Fig. 14).

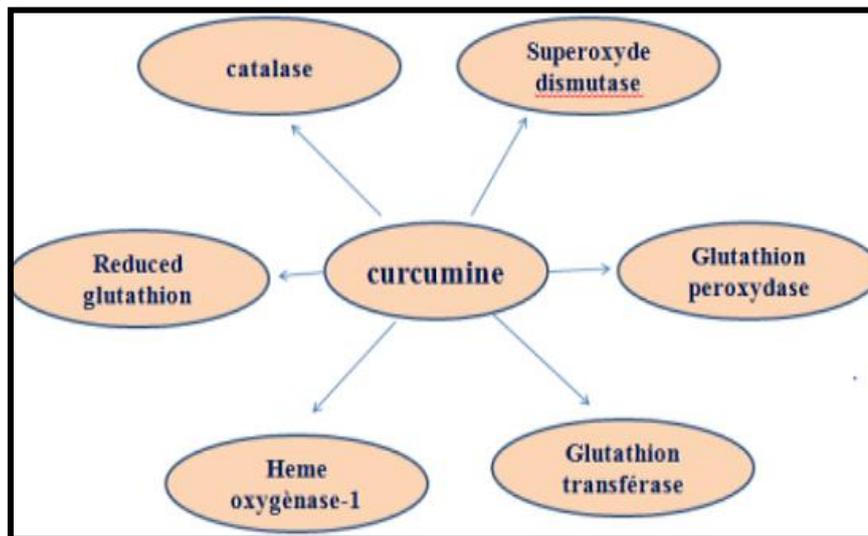


Figure14: Différentes enzymes médiatrices de l'activité antioxydante de la curcumine. (Corrélation entre le contenu polyphénolique et l'activité antioxydante et antimicrobienne *in vitro* de *Curcuma longa L*)

● Voie non enzymatique

In vitro, la curcumine peut inhiber significativement la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO), comme les anions superoxyde (O^{-2}), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ainsi que la génération des radicaux nitrites en activant les macrophages, ces derniers jouant un rôle important dans l'inflammation (Fig.15).

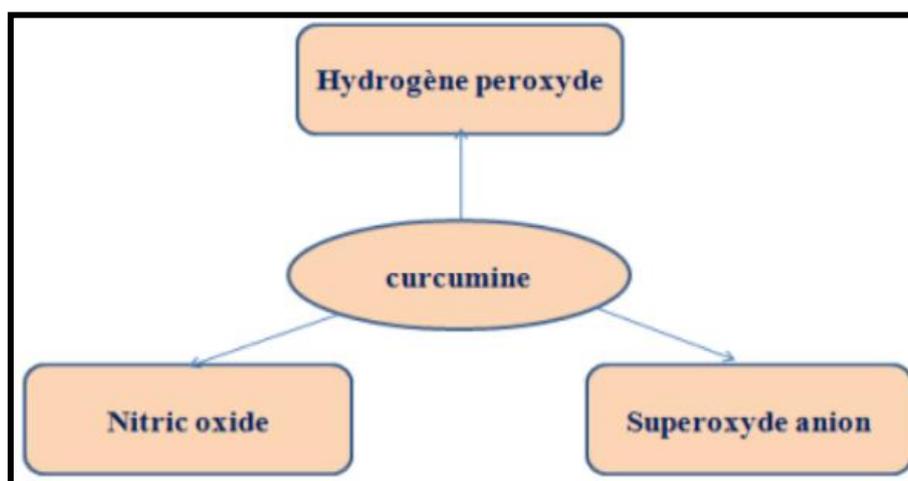
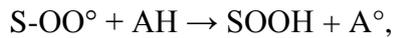


Figure 15 : Effet de la curcumine comme piègeurs de ROS et RNS. (Corrélation entre le contenu polyphénolique et l'activité antioxydante et antimicrobienne *in vitro* de *Curcuma longa L*)

Le processus antioxydant non enzymatique se fait en deux étapes :



Où S est la substance oxydée, AH l'antioxydant phénolique, A^\bullet le radical antioxydant et X^\bullet un autre radical. A^\bullet et X^\bullet se dimérisent pour former un produit non radical (Muandaet al., 2010).

Les groupements phénoliques peuvent être à l'origine de l'activité antioxydante de la curcumine en libérant un proton comme cela est indiqué sur la **Figure 16**.

Les deux groupements phénoliques A et B sont aussi capables de libérer un proton selon les mécanismes I et II.

Les groupements méthylène de la curcumine peuvent également être à l'origine des propriétés antioxydantes de la curcumine comme cela est montré par le mécanisme III.

Les radicaux de curcumine formés se stabilisent par résonance ou mésomérie qui correspond à la délocalisation de l'électron au sein de la molécule.

Ainsi la capacité de la curcumine à donner un proton permet de neutraliser les radicaux libres dans l'organisme et d'empêcher la survenue d'un stress oxydatif ou de le diminuer lorsque celui-ci est déjà installé (Barzegaret al., 2011)

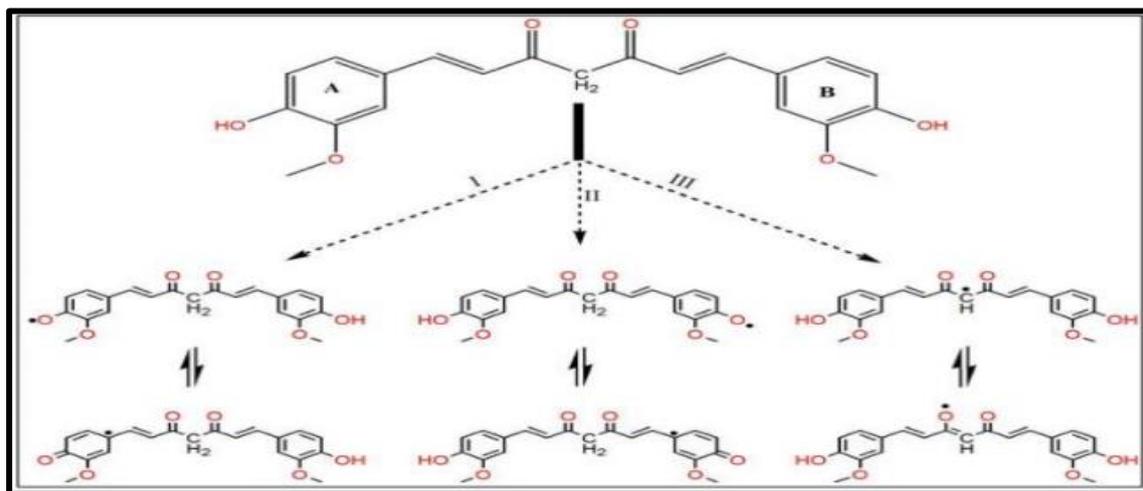


Figure 16: Site de réaction de la curcumine avec les radicaux libres. (Corrélation entre le contenu polyphénolique et l'activité antioxydante et antimicrobienne in vitro de *Curcuma longa L*).

b-Propriétés anti inflammatoires

Les curcuminoïdes et la curcumine sont capables d'interagir avec de très nombreuses cibles moléculaires impliquées dans l'inflammation, entre autres la cyclooxygénase, la lipoxygénase, les leucotriènes, les prostaglandines, la thromboxane, le TNF ou les interleukines.

Des études animales, *in vitro* et *in vivo* démontrent l'efficacité de la curcumine dans la diminution de l'inflammation aiguë et chronique (**Kumaret al., 2011**). Elle intervient dans la réponse inflammatoire en inhibant l'activité des enzymes cyclooxygénase-2 (**COX-2**), lipoxygénase (**LOX**) et NO-synthase inductible (**iNOS**). Ces trois enzymes jouent un rôle important dans le processus inflammatoire, comme la formation de **PGE2** par la **COX-2** à partir d'acide arachidonique (**Jurenka, 2009**).

La cyclo-oxygénase-2 (**COX-2**) et la lipoxygénase seraient inhibées grâce à la faculté de la curcumine de supprimer l'activation du facteur nucléaire kappa B (**NF-κB**), un facteur eucaryote ubiquitaire de transcription impliqué dans la régulation de l'inflammation, la prolifération cellulaire, la transformation cellulaire et la cancérogénèse (**Menon et al., 2007**).

La lipoxygénase est aussi nécessaire à la biosynthèse des leucotriènes. L'enzyme **INOS** est capable de programmer, via l'oxyde nitrique (**NO**), l'apoptose des cellules impliquées dans de nombreuses maladies neurodégénératives et dans la mort cellulaire lors des ischémies cérébrales (**Morel, 2008**).

La curcumine serait aussi capable d'exercer des effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs sur des cellules cancéreuses, en inhibant la production de l'interleukine 1β (**IL-1β**), de l'interleukine 6 (**IL-6**) et du facteur nécrosant les tumeurs α (**TNF-α**). Ces cytokines proinflammatoires sont également impliquées dans des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde (**PR**) ou la maladie de Crohn (**Hombourger, 2010**).

L'activité anti-inflammatoire du rhizome de *Curcuma Longa L* et plus précisément la curcumine a été démontrée dans les modèles animaux avec une efficacité identique à celle de l'acétate d'hydrocortisone ou de l'indométacine dans l'inflammation induite expérimentalement.

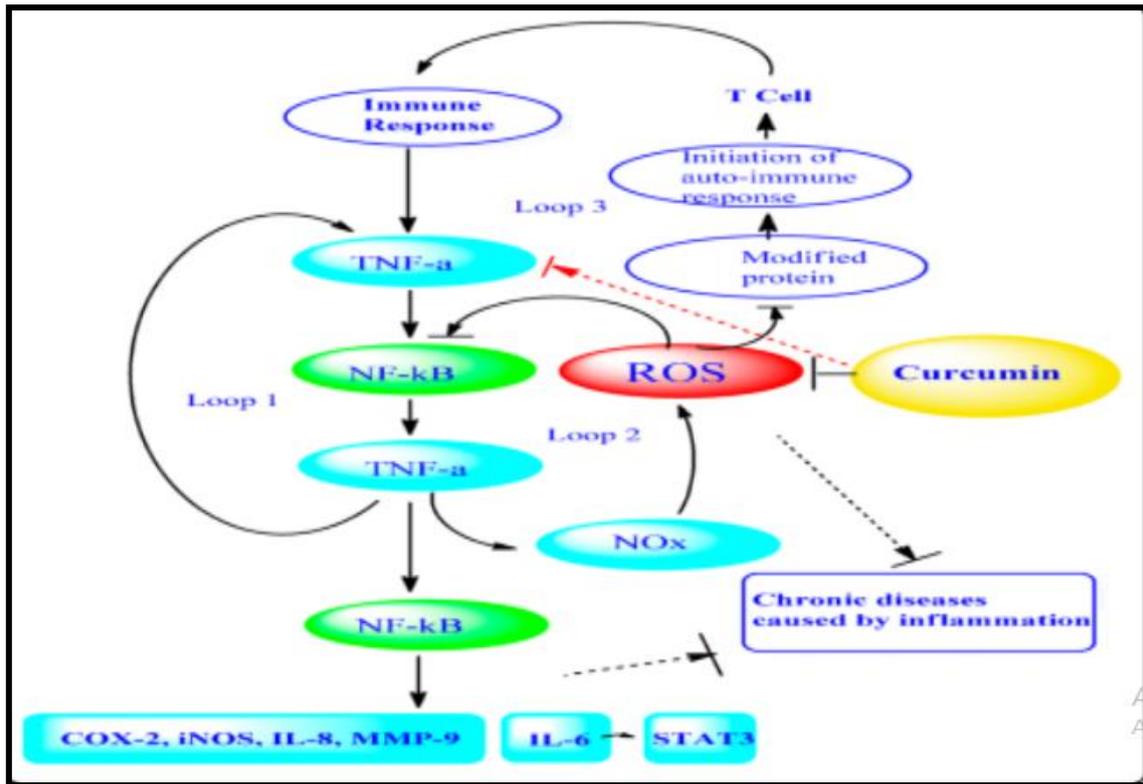


Figure 17: Inhibition de la réponse immunitaire par la curcumine d’après (He *et al.*, 2015).

La curcumine peut agir au niveau des **ROS** et inhiber ainsi la réponse immunitaire et les voies de **NFκB** et **TNF-α**, empêchant ainsi la sécrétion de cytokines telles que l’**IL-6**, **IL-8**, **MMP-9**...

Elle peut également agir directement sur les facteurs de transcription **NF-κB** et **TNF-α**(Fig17). L’ensemble de ces mécanismes diminue les risques de développement des maladies chroniques causées par l’inflammation (Youssef., 2016).

Chapitre II. Appareil reproducteur du lapin mâle

II. 1. Description de l'appareil reproducteur de lapin mâle

Cet appareil est situé postérieurement, s'extériorisant par des bourses, qui sont peu marquées par rapport aux autres mammifères (**Boussit, 1989**). D'une manière générale, le système reproducteur présente deux fonctions primordiales, la production des spermatozoïdes et leurs dépôts dans les voies génitales femelles d'une part et la sécrétion des hormones sexuelles d'autre part (**Alvarino, 1993**).

II. 1.1. Anatomie de l'appareil reproducteur mâle du lapin

Le terme « appareil génital mâle » désigne tous les organes et structures qui participent à la formation, la maturation et l'émission sous pression des différents constituants du sperme (**Jardin et De Fourmestraux, 1984**). Chez le lapin, l'appareil génital comporte trois grandes portions qui sont: la portion glandulaire constituée par les testicules, la portion tubulaire constituée par l'épididyme, le canal déférent, et l'urètre et la portion copulatrice constituée par le pénis (**Barone, 1976**)

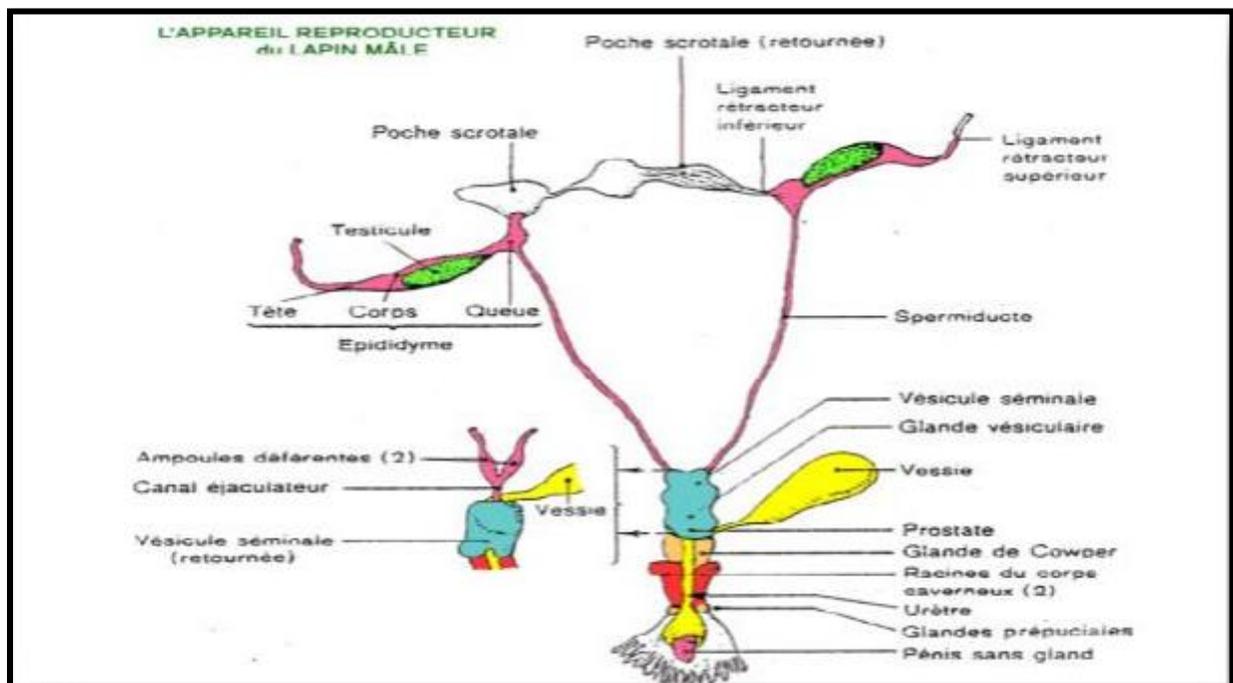


Figure 18 : Vue dorsale de l'appareil génitale du lapin (**Lebas et al., 1996**).

II. 1.2. Anatomie du testicule

Les testicules sont des organes pairs dotés d'une double fonction ; endocrine correspondant à la synthèse et la sécrétion d'hormone principalement la testostérone et exocrine en rapport avec la production de spermatozoïdes (Muller et Clos, 1997).

II. 1.2.1 Caractéristique et position du testicule

Ce sont des organes pairs et pleins, de forme assez régulière, ovales et allongées, amincis aux extrémités et sont légèrement comprimés. Le testicule d'un lapin de **4.5 kg** est long, sa longueur est de **3 à 3,5 cm** et sa largeur est de **1.5 cm**. Leur poids est de **1,5 g à 2 g**. Les deux glandes testiculaires font environ les **1/1000** Emme du poids vif. Ils sont de couleur rosée et de consistance ferme et élastique et sont logés dans les enveloppes testiculaires (Barone, 1984).

Le lapin est alternativement exorchide lorsque les testicules montent dans la cavité abdominale sous l'effet de frayeur, ou enorchide lorsqu'ils redescendent dans les bourses grâce à un tissu musculaire appelé crémaster (Boussit, 1989 ; Barone, 2001).

Les testicules présentent deux faces ; une face latérale et une face médiale lisses et arrondies montrant aussi deux bords : un bord libre, convexe et lisse et un bord épидидymaire moins convexe et un peu plus court sur lequel est annexé l'épididyme. Ces deux gonades dévoilent également deux extrémités : une extrémité capitée en continuité de substance avec la tête de l'épididyme, reçoit médialement à celle-ci les vaisseaux du cordon spermatique. Une extrémité caudée s'unit à la queue de l'épididyme par le ligament propre du testicule.

II. 1.2.2 Enveloppes du testicule

Les enveloppes du testicule protègent et soutiennent cette glande avec ses premières voies d'excrétion. On peut distinguer six plans membraneux, dont deux plans superficiels, le scrotum et le dartos, un plan intermédiaire représenté par la tunique celluleuse ou fascia spermatique externe et trois plans profonds à savoir le crémaster, la tunique fibreuse ou fascia spermatique interne et la tunique séreuse vaginale (Barone, 2001; Bonnes *et al.*, 2005).

II. 1.3 Développement des gonades mâles

D'après Alvarino(2000), la différenciation des organes reproducteurs mâles du lapin a lieu pendant la vie fœtale (Fig.9). Cependant la formation de l'albuginée se produit entre les **14^{ème}**

et 15^{ème} jours de gestation, quelques jours plus tard les tubes séminifères apparaissent entourés de cellules germinales, au 19^{ème} jour de gestation il y a la production des androgènes.

Les canaux de Müller régressent à partir de 20^{ème} jour, et la formation de la prostate commence le 21^{ème} jour et au 24^{ème} jour, le développement des canaux de Wolf et la régression des canaux de Müller sont bien établis. Entre 21^{ème} et 30^{ème} jours de gestation, la testostérone est présente au niveau des testicules de fœtus mâle (Skinner, 1967).

A la naissance, les testicules se trouvent en position abdominale et la descente de ces derniers dans les sacs scrotaux coïncide avec la puberté (Alvarino, 1993).

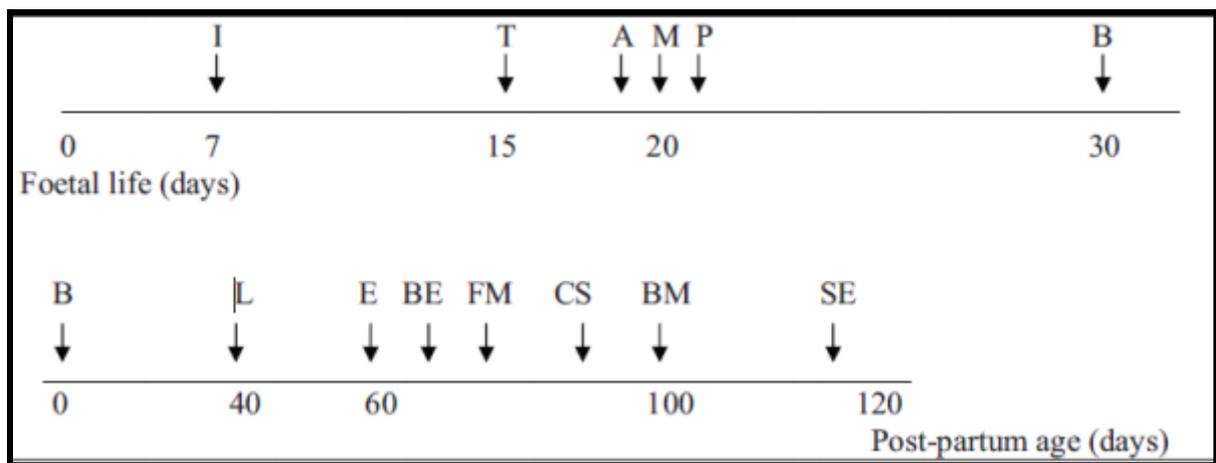


Figure 20: Développement chronologique de la différenciation des testicules chez le lapin mâle (Alvarino, 2000).

I : Implantation; **L** : Maturation des cellules de Leydig ; **T** : Différenciation des testicules; **A** : Sécrétion d'androgènes; **M** : Dégénérescence des canaux de Müller; **P** : Croissance de la prostate; **N** : Naissance; **S** : Apparition du premier spermatozoïde; **DS** : Début de la spermatogénèse; **CS** : Premier comportement sexuel; **CDS** : Développement complet de la spermatogénèse ; **RS** : Premiers rapports sexuels; **SE** : Apparition des premiers spermatozoïdes dans l'épididyme.

II. 1.4. Histologie des testicules

Histologiquement, le testicule des mammifères est composé par des lobules en forme de coin ou de cône. L'enveloppe protectrice externe des testicules, la tunica albuginea, est une capsule résistante faite de tissu conjonctif fibreux blanc, qui fait saillie vers l'intérieur pour former des cloisons inter lobulaires.

- Chaque lobule contient des tubules séminifères microscopiques longs, minces et très alambiqués liés entre eux par du tissu conjonctif (Board, 2017).

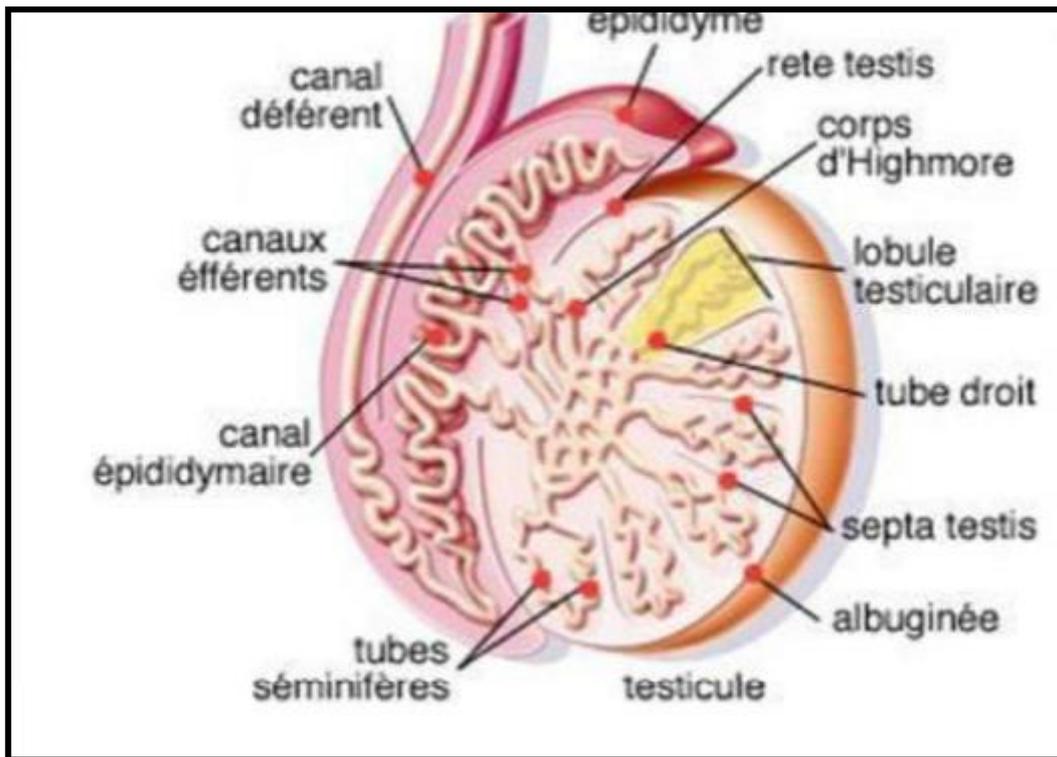


Figure 20 : Structure intra-testiculaire (Muller et Clos, 1997).

II. 1.4.1 Tubes séminifères

Le testicule renferme les tubes séminifères qui se rejoignent et aboutissent à l'épididyme, lui-même finissant dans le canal déférent. En coupe transversale, le tube séminifère présente un épithélium séminifère constitué de cellules de Sertoli entourant les cellules germinales en huit méiose (Eaker et al., 2002).

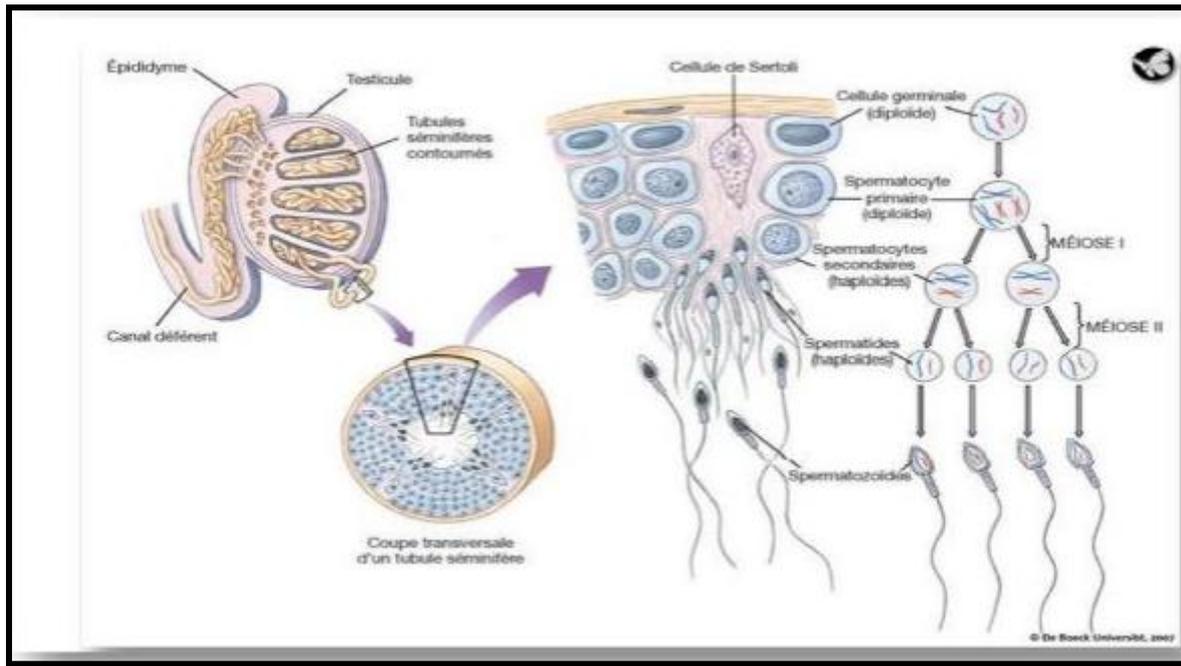


Figure 21: Représentation schématique d'un testicule et d'un tube séminifère, en coupe transversale (DE Boeck Universite, 2007).

Les tubes séminifères, 2 à 3 tubes par lobule, sont pelotonnés et peuvent atteindre 70 m chez le lapin. Ils se jettent dans les tubes droits qui s’anastomosent au niveau du corps de Highmore et forment un réseau de canalicules, appelés le rete testis, d’où partent une dizaine de canaux efférents qui traversent l’albuginée pour former la tête de l’épididyme (Alvarino, 1993).

L’épithélium séminifère est constitué de cellules sus tentaculaires ou cellules de Sertoli et des cellules germinales à différents stades de la spermatogenèse (des spermatogonies A aux spermatoïdes (Fig. 22). Les cellules de Sertoli ont un rôle de protection et de contrôle de la maturation et de la migration des cellules germinales (Wrobel, 1990).

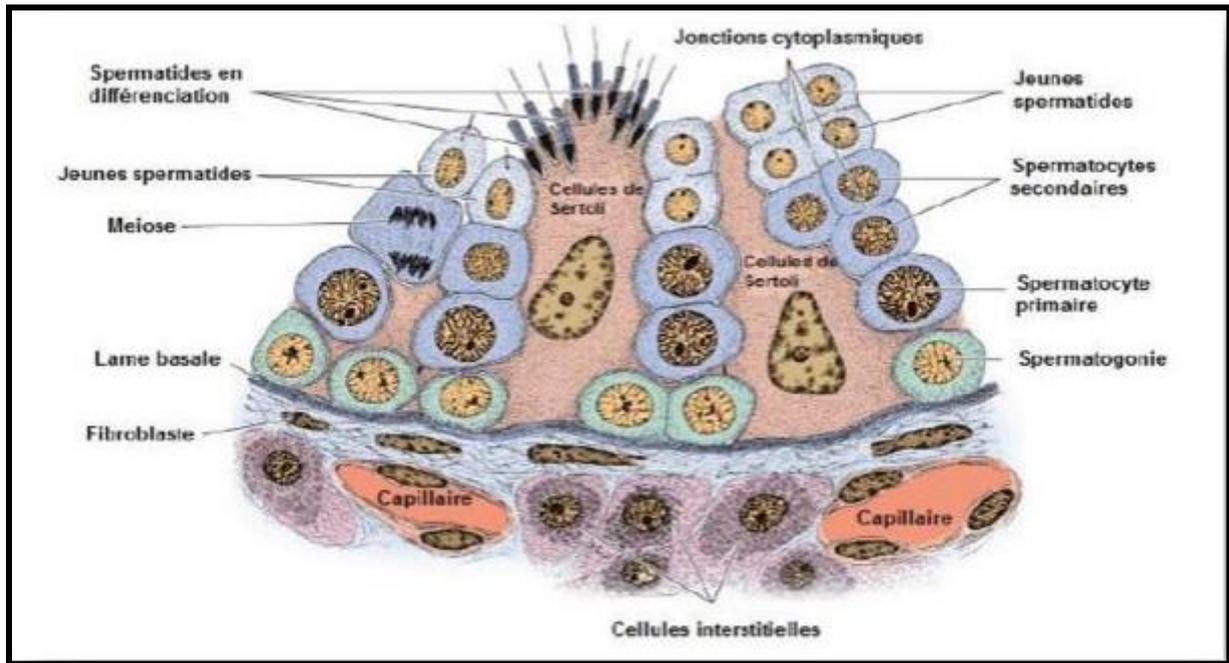


Figure 22 : Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin (Junqueira et Arneir, 2007).

II. 1.4.2 Cellules de Sertoli

•Caractéristiques structurales et fonction

Des cellules de soutien (ou sustentaculaires), ou cellules de Sertoli, sont de grandes cellules, allongées, au noyau pyramidal, dont le cytoplasme relie la membrane basale à la lumière des tubes séminifères. Elles possèdent de nombreuses fonctions essentielles pour la régulation de la spermatogenèse. Elles constituent le support, des cellules spermatogénèse proprement dites, et produiront après différenciation et méiose, les spermatozoïdes. (Johnson *et al.*, 2002).

II. 1.5.1. Tissu interstitiel

D'après Wrobel (1990), le tissu interstitiel est un tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques et en terminaisons nerveuses, dans lequel sont réparties des cellules interstitielles en amas, appelées cellules de **Leydig** ainsi que diverses cellules libres de type fibroblastes, macrophages ou lymphocytes. Encore, la quantité du tissu interstitiel varie chez les espèces mammifères, représentant environ **25 à 30%** chez l'homme (Dadoune et Demoulin, 2001).

Les cellules interstitielles et les tubes séminifères logés dans les espaces péri tubulaires baignent dans le liquide interstitiel qui participe aux fonctions endocrines et paracrines du testicule (**Hazard et Perlemuter, 2000**).

II. 1.5.2. Cellules de Leydig

•Caractéristiques structurales Les cellules de Leydig

Les cellules de Leydig sont des cellules polygonales, qui sont soit dispersées, soit groupées en amas autour des capillaires sanguins et entourées par une lame basale discontinue. Elles présentent un noyau rond qui contient de volumineux nucléoles. Le cytoplasme est riches en citernes de **RL**; les mitochondries sont peu nombreuses, de taille variable et présentent des crêtes tubulaires.

Les enclaves lipidiques sont abondantes dans le cytoplasme des cellules matures. De nombreuses jonctions, de type Gap, desmosome et plus rarement des jonctions septées ont été mises en évidence au niveau de la membrane plasmique (**Dadoune et Demoulin, 2001**).

II. 2. Physiologie de la reproduction

II. 2.1. Puberté

Chez le mâle, les premières manifestations de comportement sexuel peuvent apparaître vers **60-70** jours. Le lapin commence alors des tentatives de chevauchement. La puberté est définie d'après **Bousit (1989)**, par le moment où les organes reproducteurs du mâle sont capables de produire, de façon constante, des spermatozoïdes aptes à féconder un ovule vers 4 à 5 mois d'âge. Peu après la descente des testicules dans le scrotum. En période de repos, les testicules peuvent remonter en position abdominale. L'âge à la puberté varie avec la race et les conditions d'élevage, notamment l'alimentation. Généralement, les jeunes mâles sont mis à la reproduction à l'âge de 5 mois (**Laurence *etal.*, 2015**).

Cependant le **Sabbagh (1983)** rapporte que la puberté chez le lapin est le stade à partir duquel l'éjaculat possède les mêmes caractéristiques physiques et chimiques que chez l'adulte. Selon **Macari et Machado (1978)**, ce stade est atteint à partir de l'âge de **24** semaines (**168** jours) chez le lapin Néo-zélandais blanc et coïncide alors en termes de reproduction à la maturité sexuelle.

II. 2.2. Différenciation sexuelle

La différenciation des gonades commence le 16^{ème} jour suivant la fécondation et la production d'hormones androgènes dès le 19^{ème} jour de la gestation. À la naissance, le lapereau a déjà un stock de spermatogonies constitué. Vers un mois et demi, les premières divisions cellulaires ont lieu et la spermatogénèse commence. Vers trois à quatre mois, apparaissent les premiers spermatozoïdes, le jeune lapin cherche à s'accoupler, cependant la qualité de la semence est encore faible.

II. 2.3. Spermatogénèse

La spermatogénèse désigne l'ensemble des divisions et des différenciations cellulaires, conduisant, à partir d'une cellule sexuelle de base ou cellule-souche ou spermatogonie, à la production des spermatozoïdes. La spermatogénèse se compose de deux étapes, la phase d'élaboration proprement dite ou cycle spermatogénétique se déroulant dans les tubes séminifères et la phase de maturation qui s'effectue au niveau de l'épididyme.

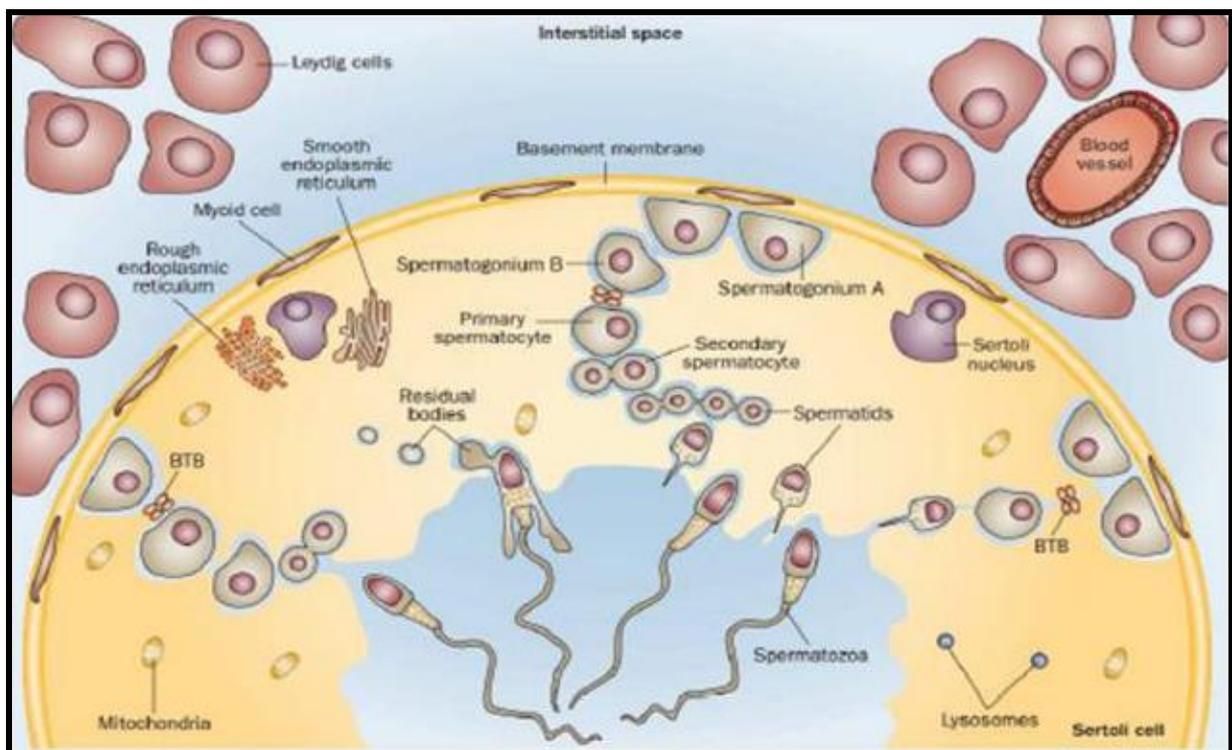


Figure 23 : Illustration schématique de la spermatogénèse (Rato *et al.*, 2012).

II. 2.4. Cycle spermogénique

Le cycle spermatogénétique est un processus complexe conduisant à la réduction chromatique (chez le lapin, $2n = 44$ chromosomes) et implique la réorganisation des composants nucléaires et cytoplasmiques. Les spermatogonies sont transformées en spermatocytes I à $2n$ chromosomes, qui subissent la méiose en donnant des spermatocytes II à n chromosomes. Chaque spermatocyte II donne deux spermatides. Au cours d'une métamorphose complexe ou spermiogénèse, chaque spermatide se transforme en spermatozoïde.

En effet, la spermiogénèse est l'étape de différenciation permettant de passer d'une spermatide ronde, avec un noyau non condensé, à une cellule avec un flagelle et un noyau condensé. Les spermatides ronds subissent donc des modifications morphologiques et cytologiques radicales pour se différencier en spermatozoïde. Au niveau morphologique, les spermatides acquièrent trois régions distinctes : la tête, la pièce intermédiaire et la queue (**Thibault *et al.*, 1991**).

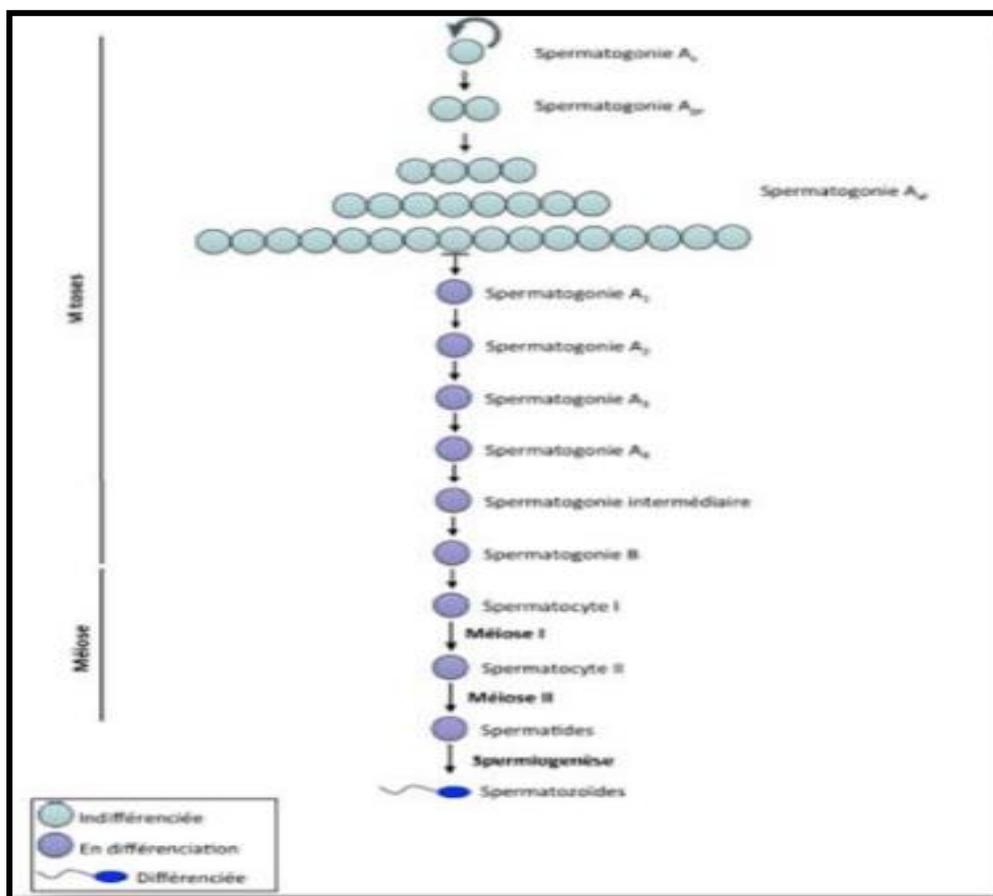


Figure 24 : Schémas de la spermatogénèse (Boussit, 1989)

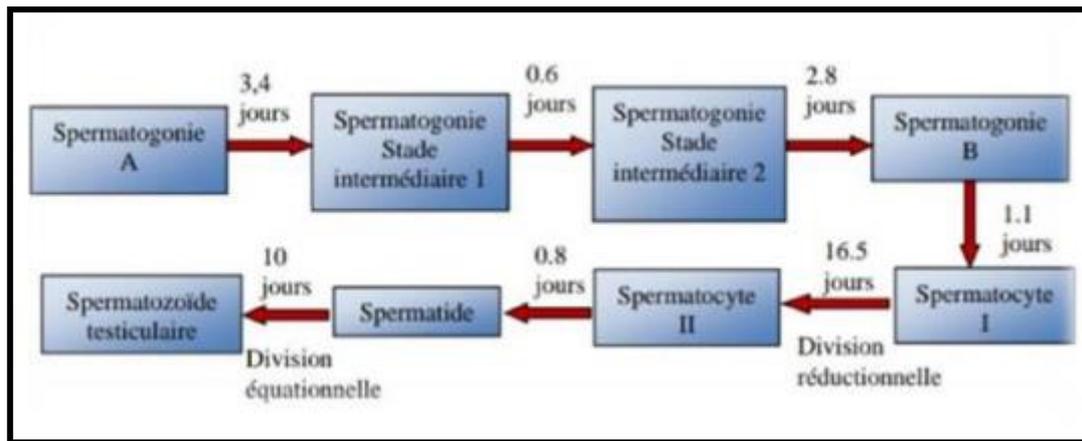


Figure 25 : Cycle spermatogénétique du lapin (Bousit ,1989).

Johnson et Everitt (2002) rappellent que la spermiogénèse est la dernière phase conduisant à la formation des spermatozoïdes à partir des spermatides. Au cours de laquelle se mettent en place les modifications les plus visibles de la spermatogénèse :

- La forme des spermatides se modifie pour donner des spermatozoïdes allongés
- Une queue se forme en vue de la propulsion ;
- Une pièce intermédiaire contenant les mitochondries, générateurs énergétique de la cellule, aussi cette partie est reliée à la tête spermatique par les centrioles ;
- Développement de l'acrosome à partir de l'appareil de golgi **Fig.25**

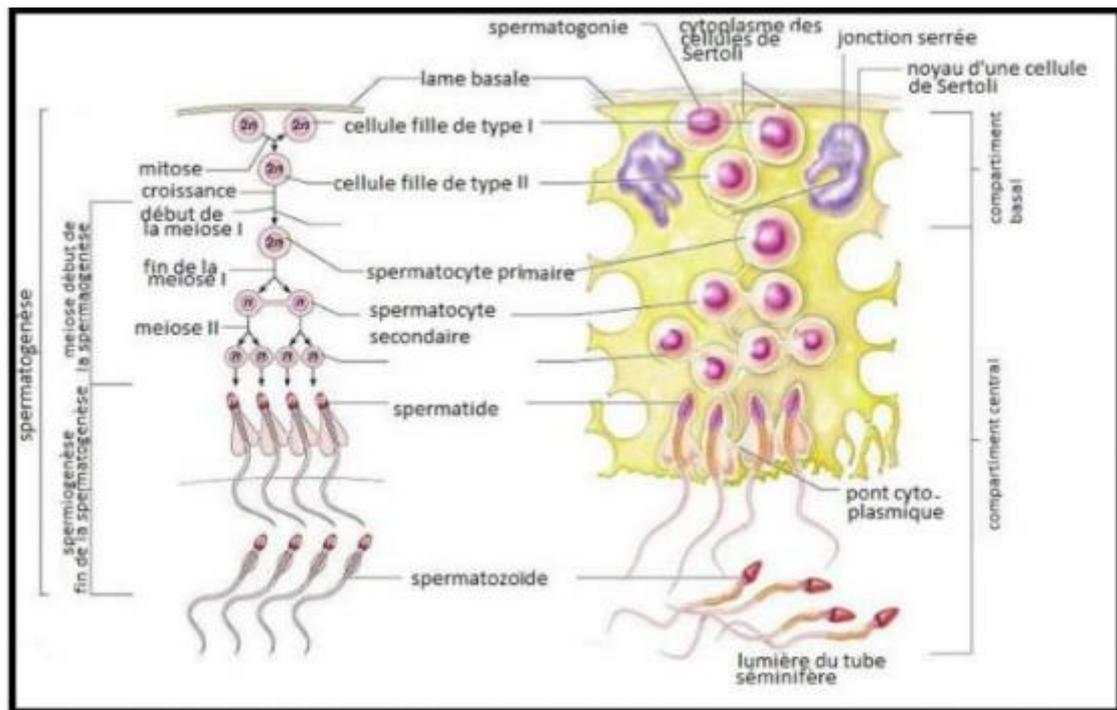


Figure 26: Schémas général de la spermatogénèse (Marieb, 2006).

II. 2.5. Maturation des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes libérés dans la lumière des tubes séminifères sont ensuite acheminés à travers du rete testis vers l'épididyme, recouvrant le testicule. L'épididyme est un tube long de 2 à 2,5 m, replié sur lui-même. Celui-ci est composé d'une partie renflée, la tête, qui coiffe le pôle antérieur du testicule, une partie plus mince, le corps, et une partie plus dilatée, la queue de l'épididyme. Les spermatozoïdes prélevés directement au niveau des tubes séminifères sont pratiquement immobiles. Leur motilité ne se manifeste qu'à la fin du transit épидidymaire dans la queue de l'épididyme. Ainsi, prélevés au niveau des tubes séminifères et même au début de l'épididyme, les spermatozoïdes ne sont pas encore féconds. En effet, des travaux anciens montrent que seuls les spermatozoïdes présents dans la queue de l'épididyme sont susceptibles d'être féconds, avec une fertilité $\geq 90\%$. La queue de l'épididyme contient aussi le stock des spermatozoïdes qui peuvent se trouver affectés par la fréquence de saillies ou de collectes.

En résumé, le transit épидidymaire permet le transport par des contractions musculaires lisses, le stockage (queue de l'épididyme) et l'acquisition de la motilité des spermatozoïdes. Chez le lapin, la durée de la maturation épидidymaire varie de 8 à 11 jours.

II. 2.6. Biosynthèse de la testostérone

La testostérone est le principal androgène circulant, plus de 95% de cette hormone est produite exclusivement par les cellules de Leydig du testicule, situées autour et entre les tubes séminifères, représentent 5% du volume de la glande (Schulze, 1984). Cet androgène est également synthétisé en faibles quantités par la glande surrénale et en quantités infinitésimales par le cerveau où l'action locale pourrait cependant être importante. Celle-ci est sécrétée et libérée dans la circulation. Le précurseur des androgènes est le cholestérol. Les cellules de Leydig peuvent en assurer sa synthèse à partir de l'acétate, utilisant principalement le cholestérol, extrait des lipoprotéines plasmatiques, notamment de la fraction de faible densité représentée par les LDLcholestérol (Rommerts, 1998) et aussi celui des membranes cellulaires Fig.27.

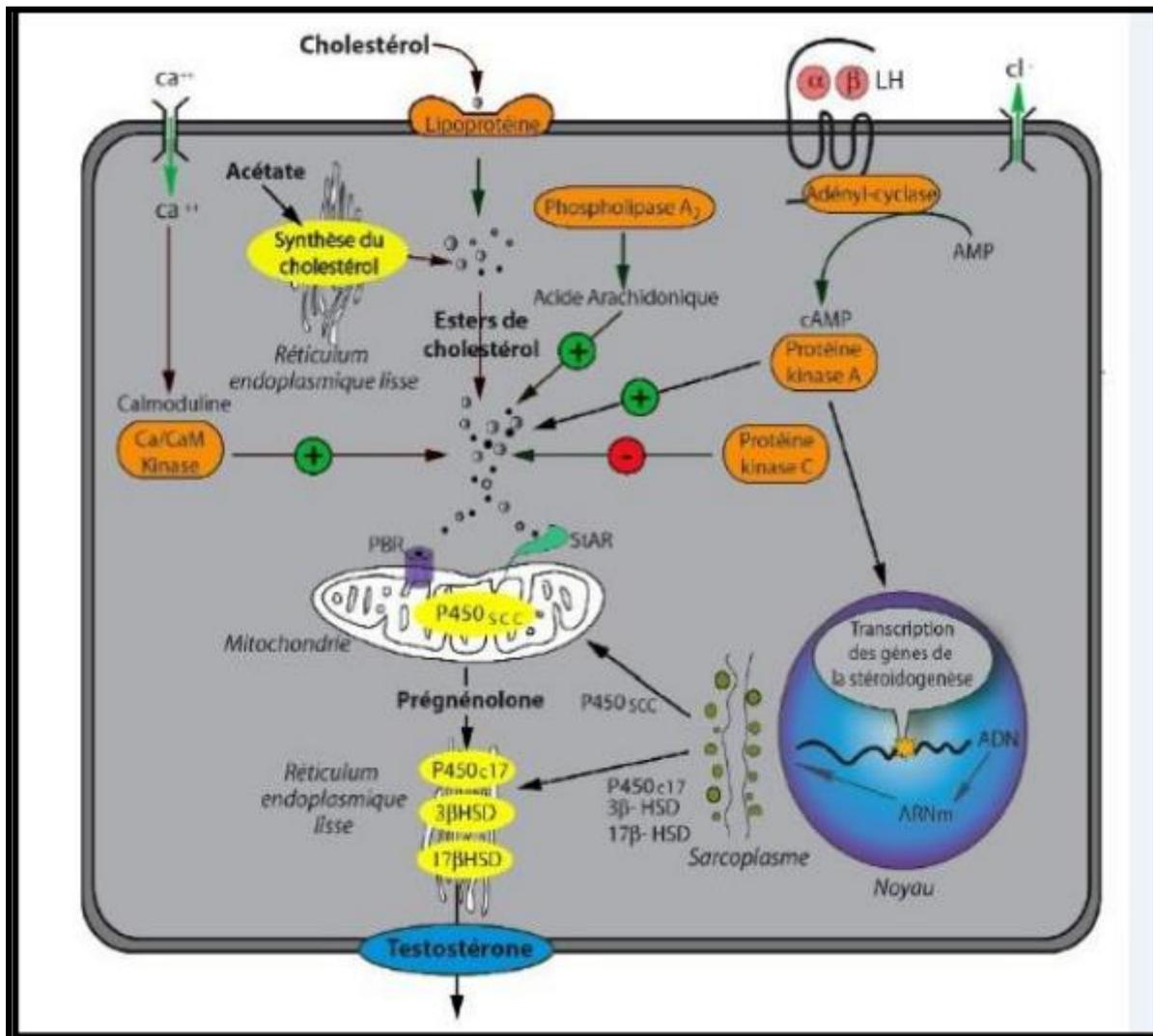


Figure 27: Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig (Tostain *et al.*, 2004).

Le cholestérol (C27) est transporté vers les mitochondries par un mécanisme dépendant de la **LH** régulé par une protéine de transfert dite protéine activatrice de la stéroïdogénèse **StAR** (Steroidogenesis Activator protein) (**Stocco, 1997**). Ce transfert intra-mitochondrial du cholestérol est l'étape limitante de la stéroïdogénèse. Aussi, ce type de transport s'exerce par la **PBR** (Peripheral Benzodiazepine Receptor), qui contribue de façon minoritaire (**Li et Papadopoulos, 1998**). L'absence de **StAR** par mutation provoque l'hyperplasie de la surrénale congénitale lipoïde, caractérisée par une accumulation de cholestérol dans les cellules de Leydig et de la surrénale et pratiquement une impossibilité de synthétiser des stéroïdes (**Stocco, 2002**). Dans la mitochondrie, le début de la cascade de la stéroïdogénèse est marqué par le clivage du cholestérol (C27) en prégnénolone (C21) par le cytochrome **P450_{scc}** (side-chain clivage). La prégnénolone, biologiquement inactive, est éjectée dans le réticulum endoplasmique où elle est métabolisée, notamment sous l'action des enzymes oxydatives du groupe des cytochromes **P450**. La prégnénolone est alors convertie en une variété de stéroïdes (C19). Deux voies sont possibles avant d'aboutir à la testostérone, désignées sous les termes de voie **D4** ou **D5**, suivant que les composés intermédiaires sont des **3-céto, D4 stéroïdes** ou des **3-hydroxy, D5 stéroïdes** (**Fig.28**).

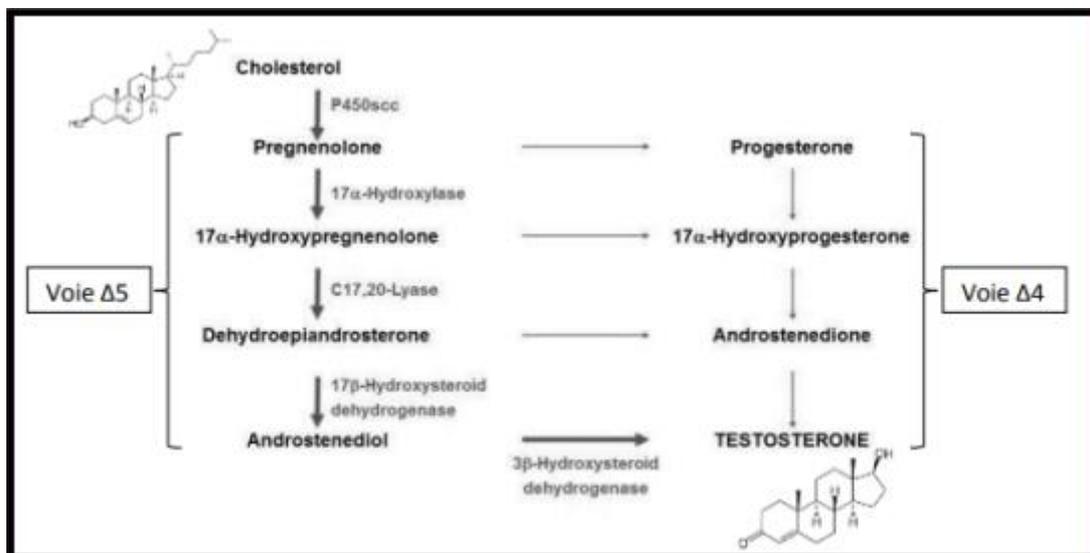


Figure 28 : Voies de synthèse de la testostérone au niveau testiculaire (**McEwan et al., 2016**).

La voie préférentielle dans le testicule est la voie **D5**, faisant intervenir en premier **P450C17**, codé par le gène **CYP17**, dont l'expression est sous le contrôle de la **LH**. Le premier composé intermédiaire est la **17α-hydroxypregnenolone**. Le clivage de la chaîne latérale fait apparaître le premier stéroïde **C19**, la **DHEA** (déhydroépiandrosterone). L'action du complexe **3βHSD**

(3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase/D5-D4-isomérase) la transforme en **D4-androstènedione**, puis celle de la **17 β HSD** (17- β -hydroxystéroïde déshydrogénase) réduisant le groupe cétonique **17** en **OH**, aboutissant à la formation de la testostérone. La voie accessoire est la voie **D4**, faisant intervenir en premier le complexe 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase D5-D4-isomérase, formant ainsi la progestérone, hydroxylée en **17 α -hydroxyprogestérone**. L'action de clivage de **P450C17** la transformera en **D4-androstènedione**, premier **C19** de cette voie minoritaire.

De ce fait, la **LH** intervient dans la régulation de la stéroïdogénèse à deux niveaux : en premier, par le transfert du cholestérol de la membrane externe vers la membrane interne de la mitochondrie, faisant intervenir **StAR** dans un processus de régulation à court terme. En deuxième par l'activité des systèmes enzymatiques du réticulum endoplasmique, assurant la transformation de la **prégnénolone** pour une régulation à long terme. La capacité du système enzymatique ne lui permettant pas de transformer la totalité de la prégnénolone en testostérone, la cellule de Leydig élimine des composés intermédiaires tels que la **DHEA**, progestérone, **17 α -hydroxyprogestérone** et **androstènedione** (Van Haren *et al.*, 1989).

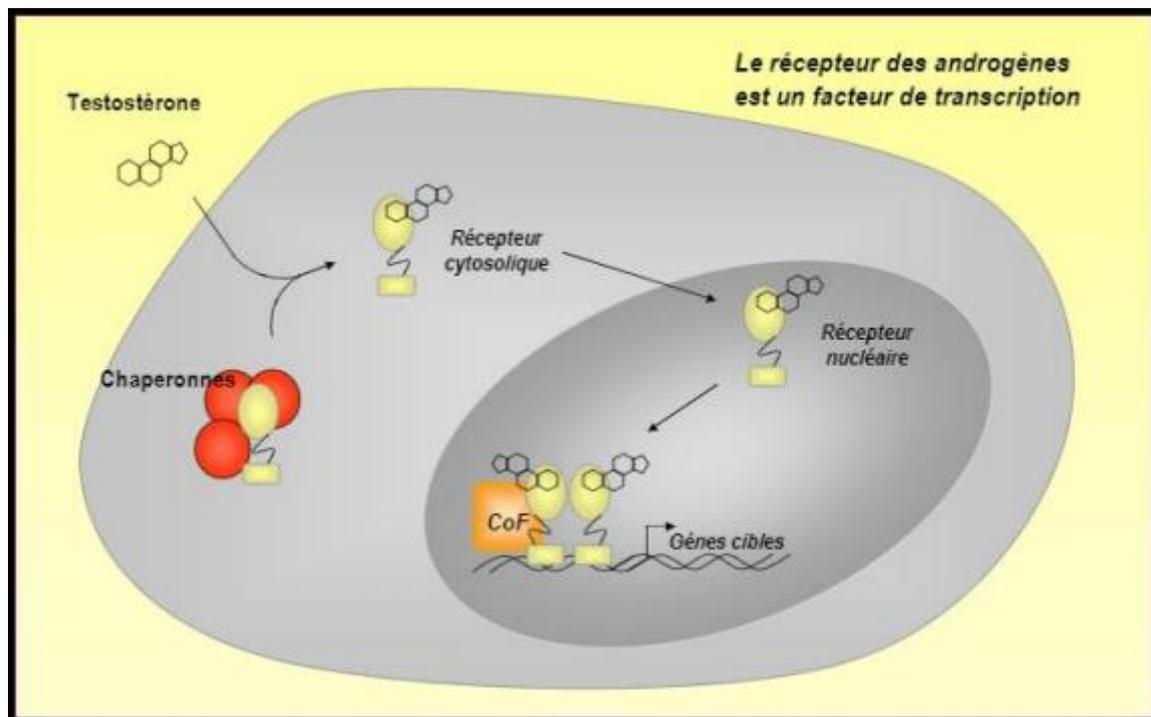


Figure 29 : Mode d'action de la testostérone (Morel, 2007).

II. 2.7. Mode d'action de la testostérone :

La testostérone (T) circule en association avec la globuline de liaison aux hormones sexuelles (SHBG) mais se dissocie pour pénétrer dans les cellules, où elle est soit réduite en **5 α** en **dihydrotestostérone (DHT)**, soit aromatisée en **œstradiol (E2)**. La dihydrotestostérone se lie au **récepteur des androgènes (AR)** dans le cytoplasme et l'active avec la libération de **protéines de choc thermique (HSP)**. Le complexe **AR** activé est ensuite transféré vers le noyau, où il se lie en tant que dimère à des éléments de réponse hormonale spécifiques de l'ADN et avec des coactivateurs par exemple : **ARA**, initiant la transcription, conduisant à la synthèse des protéines avec des effets androgènes conséquents. (**Gardner DG, ShobackD2017**)

Voies d'action de la testostérone : la plupart (>95%) de la testostérone est produite sous stimulation par la **LH** via son récepteur spécifique, un récepteur heptahélique couplé à la protéine **G**, située sur la membrane de surface des cellules de Leydigstéroïdogènes. La production quotidienne de testostérone est d'environ **5-7 mg**, elle se fait selon l'une des quatre voies principales :

- **Voie directe** : l'action de la testostérone est caractéristique du muscle squelettique, dans lequel la testostérone elle-même se lie et active le récepteur des androgènes. Dans ces tissus, le métabolisme de la testostérone en métabolites biologiquement actifs est faible.

- **Voie d'amplification** : elle est caractéristique de la prostate et du follicule pileux, dans lesquels la testostérone est convertie par l'enzyme réductase de type **25 α** en un androgène plus puissant, la dihydrotestostérone. Cette voie produit une amélioration locale, basée l'action des androgènes sur les tissus de, dans des tissus spécifiques, en fonction de l'endroit où cette voie est opérationnelle. Le mécanisme d'amplification locale a été à la base du développement réductase, le précurseur étant le finastéride.

- **Voie de diversification** : l'action de la testostérone permet de moduler ses effets biologiques via des effets oestrogéniques, qui diffèrent souvent des effets médiés par les récepteurs aux androgènes. La voie de diversification, caractéristique des os et du cerveau, impliquant la conversion de la testostérone en œstradiol par l'enzyme aromatasase qui interagit alors avec les **ER α** (Récepteur des œstrogènes) et / ou **β** (**VanEenoetDelbeke, 2006**).

II. 2.8. Régulation de la sécrétion de la testostérone

La synthèse de testostérone peut également être régulée par de nombreux facteurs locaux comme les **cytokines TNF et IL-1**, sécrétées par les macrophages, ainsi que par d'autres facteurs de croissance tels que l'**EGF, TGF, IGF-1** et le **FGF** (**Payne et O'Shaughnessy, 1996**). Ces facteurs régleraient la synthèse de testostérone à différents niveaux en modulant : la disponibilité en cholestérol, l'expression d'enzymes clefs de la stéroïdogénèse, l'expression du récepteur à la **LH**.

Tableau 5: Facteurs de stimulation et d'inhibition de la sécrétion de la testostérone

Hormones	Stimule :	Inhibe
La testostérone sécrétée par les cellules de Leydig agit en synergie avec la FSH	Sécrétions sertoliennes (Lejeune et al., 1996).	En ralentissant le générateur de pulses hypothalamique et donc la libération de LH (Santen, 1975 ; Winterset al., 1984).
Œstrogènes synthétisés par le testicule et leurs récepteurs (ER) présents dans les cellules de Leydig (Lambardet al., 2005).	/	Inhibe la stéroïdogénèse des cellules de Leydig matures de façon directe, en inhibant certaines enzymes, impliquées dans la voie de biosynthèse de la testostérone, ou en limitant le développement et la prolifération des cellules de Leydig.
l'inhibine	/	Inhibe la production de testostérone par les cellules de Leydig (Lejeune et al., 1996).
L'activine	La production de testostérone par les cellules de Leydig in vitro (Lejeune et al., 1996).	/

II. 3.1. Régulation endocrinienne de la fonction de reproduction chez le lapin

II. 3.1.1. Axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

a. Au niveau hypothalamique

Le fonctionnement gonadique est sous la dépendance d'une gonadolibérine la **GnRH** (**Gonadotropine Releasing Hormone**), c'est un décapeptide sécrété par des neurones embryologiquement issus de la placode olfactive, dont les corps cellulaires sont situés dans le noyau arqué de l'hypothalamus médiobasale et les noyaux pré et supra optiques de l'hypothalamus antérieur dont les axones se terminent, pour la plupart, dans l'éminence médiane (**EM**). La sécrétion du **GnRH** est pulsatile et se fait dans le système veineux porte

hypothalamohypophysaire. L'expression des effets du **GnRH** nécessite sa liaison aux récepteurs membranaires spécifiques des cellules gonadotropes. Ce récepteur est une protéine de **327** acides aminés, renfermant sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G (**Thibault et Levasseur, 2001**).

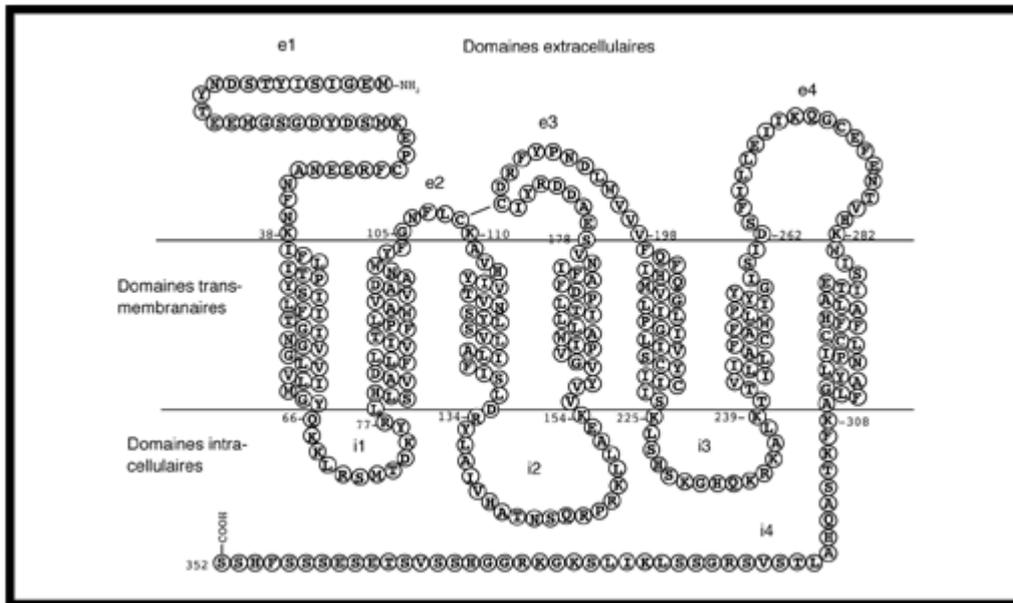


Figure 30 : Structure du récepteur à la GnRh (**Alizon, 1997**).

L'hormone se lie à la protéine **G** qui active l'adénylcyclase. Elle catalyse la transformation d'**ATP** en **AMPc** (adénosine monophosphate cyclique ou AMP cyclique), qui se fixe sur une **PKA** (protéine kinase A) pour la rendre active. Cette **PKA** phosphoryle des protéines qui activent l'expression génique.

b. Au niveau hypophysaire

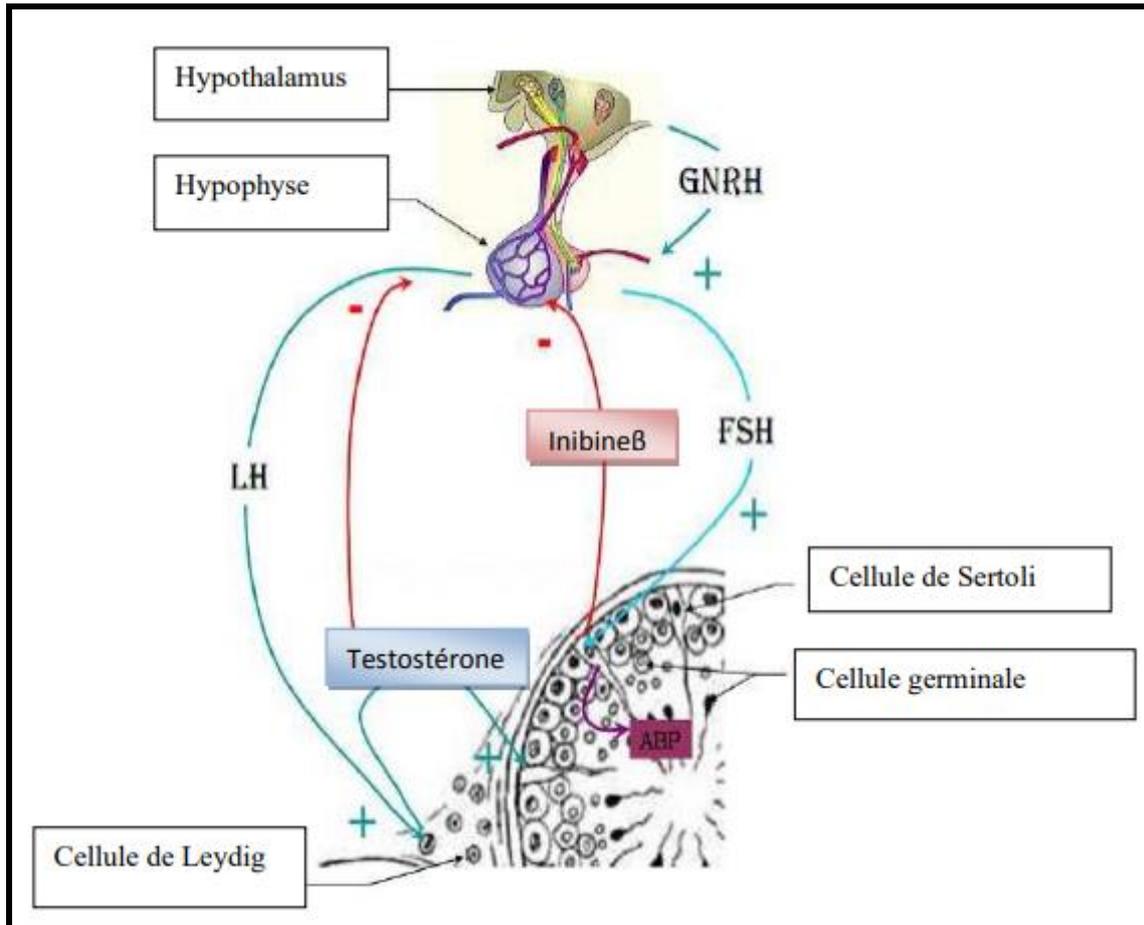
La **GnRH** se fixe sur des récepteurs localisés sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. Cette fixation active le système phosphokinase C et stimule la synthèse et la sécrétion par les cellules gonadotropes des deux gonadotrophines : **FSH** (FollicleStimulating Hormone) et **ISCH** (InterstitialCellStimulatingHormon), équivalent de **LH** (Luteinizing Hormone) (**Thibault et Levasseur, 2001 ; Bonnes et al., 2005**).

La **GnRH** est sécrétée de façon pulsatile, car après activation le nombre de ces récepteurs à la surface des cellules gonadotropes diminue. Ceci est lié au fait que les récepteurs sont rapidement internalisés par endocytose entraînant un phénomène de désensibilisation ou une downregulation. Ces derniers seront récupérés et exposés à nouveau à la surface provoquant

l'effet d'une up-regulation. Une sécrétion continue maintiendrait la down-regulation (Thibault et Levasseur, 2001).

Figure 31 : Axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire et régulation de la fonction testiculaire (Christiansen *et al.*, 2002).

C. Au niveau testiculaire



Les gonadotrophines hypophysaires agissent sur des récepteurs membranaires spécifiques, topographiquement séparés :

La **LH** prend le relais de la **βhCG** (bêta-hormone Chorionique Gonadotrope) d'origine placentaire, active dans les premières semaines du développement fœtal. Cette hormone exerce son action en se fixant sur des récepteurs situés sur la cellule de Leydig, où elle stimule, par l'intermédiaire de l'adénylcyclase, la biosynthèse de la testostérone, essentiellement en favorisant le transport de cholestérol vers la membrane interne de la mitochondrie (Thibault et Levasseur, 2001).

La **FSH** n'a de récepteurs que sur la cellule de Sertoli, cette hormone stimule l'ensemble des sécrétions et agissant directement sur les cellules germinales, en activant leur multiplication (Thibault et Levasseur, 2001 ; Bonnes *et al.*, 2005).

a. Mode d'action de la LH

La **LH** agit sur les cellules de Leydig par l'intermédiaire des récepteurs (**LH-R**) qui font partie de la superfamille des récepteurs couplés à la protéine **G** (**GPCR**). Le ligand naturel du récepteur à la **LH** est la **LH**, mais en raison d'analogies structurales, la gonadotrophine chorionique humaine (**hCG**) peut également l'activer (Mcfarland *et al.*, 1989).

L'activation des récepteurs de la **LH** au niveau de la membrane des cellules de Leydig stimule l'adényl-cyclase, entraînant la formation d'**AMP cyclique (cAMP)**. Celui-ci active les **protéines kinases**, favorisant la conversion du cholestérol en prégnénolone (**Fig.14**). Il est possible que le calcium et la calmoduline puissent aussi intervenir comme second messenger de l'action de la **LH** (Rommerts, 2004).

A côté de cette action rapide sur la stéroïdogénèse, la **LH** possède également une action trophique à long terme sur les cellules de Leydig, destinée à entretenir le niveau enzymatique ainsi que la fonction et le volume des mitochondries et du réticulum endoplasmique indispensables à cette synthèse (Wing *et al.*, 1985)

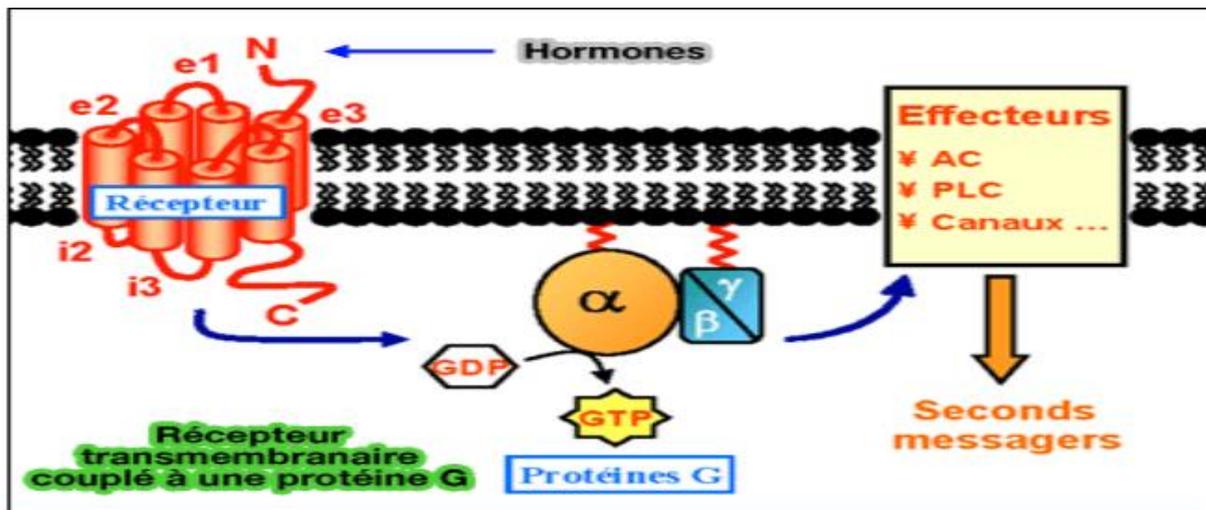


Figure 32 : Récepteur transmembranaire couplé à une protéine G (Deffieux et Antoine, 2003).

b. Mode d'action de la FSH

La **FSH** ainsi que la **LH**, activant la production de la testostérone par les cellules de Leydig, a aussi un rôle favorisant la spermatogénèse. Cette hormone gonadotrope se lie aux récepteurs de

la cellule de Sertoli, stimulant l'action de nombreuses protéines telles que l'ABP(l'**androgen-bindingprotein**),l'inhibine, l'AMH(**hormone anti-mullerienne**), la production énergétique et du liquide testiculaire....

Cette hormone adénohypophysaire stimule également la formation des récepteurs aux androgènes, rendant la cellule de Sertoli plus sensible à la testostérone, permettant une augmentation de la spermatogenèse (**Baird, 2006**).

Cette hormone stimule aussi la division des spermatogonies **A** en spermatogonies **B** et la transformation des spermatocytes en spermatozoïdes (**Battaglia et al., 2000**).

Par contre, si la spermatogenèse est trop active, les cellules de Sertoli sécrètent de l'inhibine **B** qui exerce une rétro-inhibition sur l'adénohypophyse, ce qui diminue l'ABP, en particulier, produisant un ralentissement de la spermatogenèse.

C'est par les neurones à kisspeptides que le rétrocontrôle de la testostérone intervient au niveau de la sécrétion de la **GnRH** hypothalamique (**Baird, 2006**).

Figure 33: Régulation des hormones testiculaires. (**Mauriès J ; 2020**)

II. 3.1.2. Rétrocontrôle de la sécrétion des gonadotrophines par le testicule

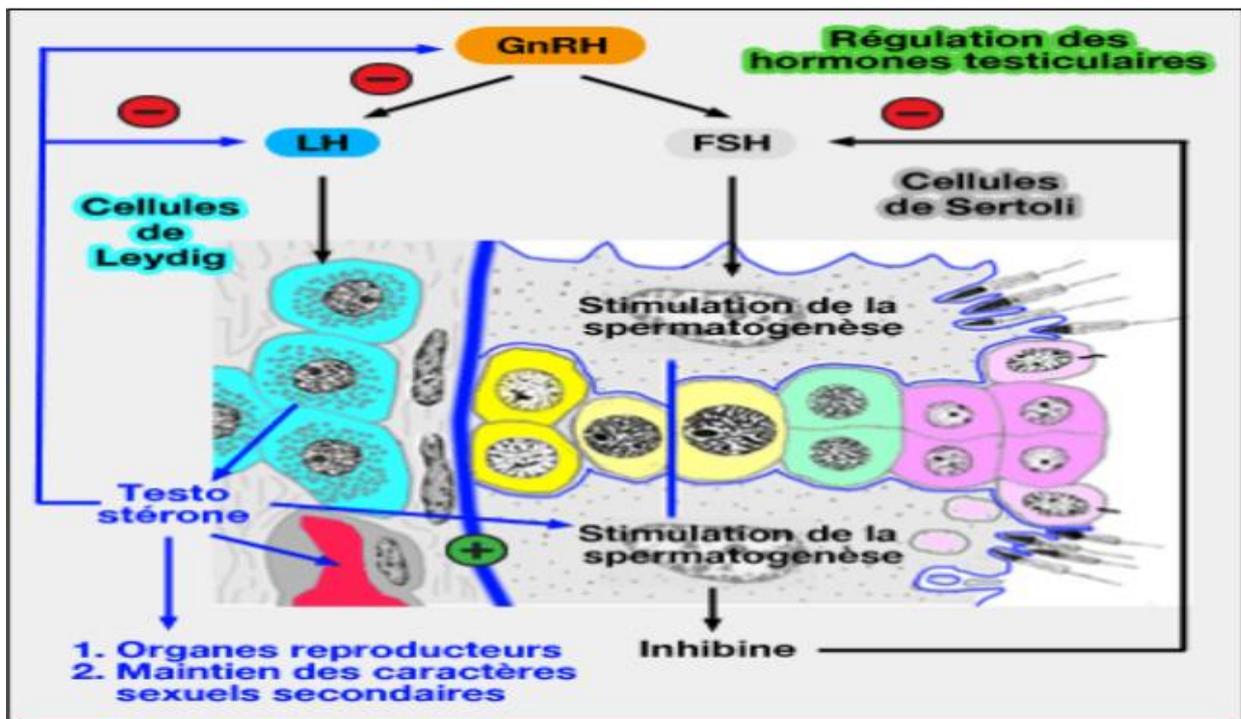


Figure 33: Régulation des hormones testiculaires. (**Mauriès J ; 2020**)

Le contrôle exercé par l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire est modulé par un rétrocontrôle assuré par les hormones testiculaires de nature stéroïdienne (**testostérone**) et protéique (**inhibine**) (**Fig.34**) (**Roser, 2008**).

La testostérone circulante qui induit la puberté et la virilisation, exerce un rétrocontrôle inhibiteur de la sécrétion de **LHRH** et **LH** et à moindre degré de la **FSH** par l'hypophyse et sur celle de la **GnRH** par l'hypothalamus (**Bridges et al., 1993 ; Dohle et al., 2003**).

Selon l'intensité de la spermatogenèse, les cellules de Sertoli sécrètent l'inhibine β dans le sang (**Anderson et Sharpe, 2000**), qui exerce un rétrocontrôle inhibiteur de la sécrétion de **FSH** par l'hypophyse (**Ying, 1988 ; Dohel et al., 2003**).

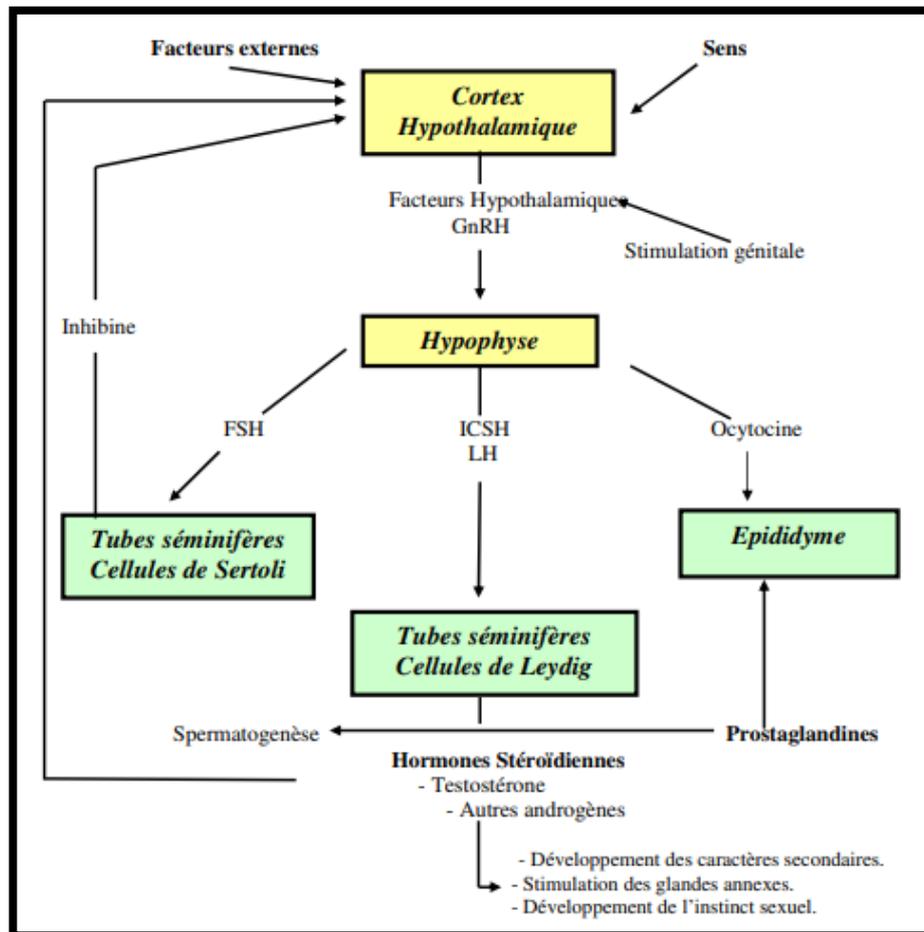


Figure 34 : Régulation hormonale de la reproduction chez le mâle (**Boussit, 1989**)

II. Glande thyroïde

La thyroïde est une glande exclusivement endocrine qui sécrète principalement les hormones thyroïdiennes iodées mais également la calcitonine, hormone anti-hypercalcémiant (Gémeau, 2010). C'est le régulateur majeur du métabolisme et de certains processus de développement (Lauralee *et al.*, 2016).

II.1. Ontogénèse de la glande thyroïde

Chez les mammifères, la thyroïde est le premier tissu glandulaire à se développer. Cependant, chez l'humain, c'est uniquement à partir de la 12^{ème} semaine de grossesse que la thyroïde catalyse ses premières productions d'hormones thyroïdiennes (Park et Chatterjee, 2005). Avant cela, les hormones sont uniquement produites par la mère et véhiculées au travers du placenta, de la mère au fœtus. Les cellules folliculaires se développent à partir de l'endoderme embryonnaire. A partir du 17^{ème} jour, un épaissement au niveau du pharynx primitif entre le premier et le deuxième arc brachial (Braverman et Cooper, 2012) devient apparent. Il prolifère ventralement et bilatéralement pour former la structure bilobée caractéristique de la glande thyroïdienne

II.2. Anatomie de la glande thyroïde

D'un point de vue anatomique, la thyroïde est située dans la région cervicale crâniale. Chez les mammifères, la glande comporte deux lobes renferment les follicules et reliés entre eux par une partie étroite : un isthme. Elle est localisée sur la trachée juste au-dessous du larynx, ventralement aux premiers anneaux cartilagineux de la trachée. La thyroïde possède une très riche vascularisation (Fig.35) (Gémeau, 2010). Les hormones thyroïdiennes sont produites par des cellules endocrines agencées en une structure anatomique caractéristique appelée follicule thyroïdien (Lauralee *et al.*, 2016).

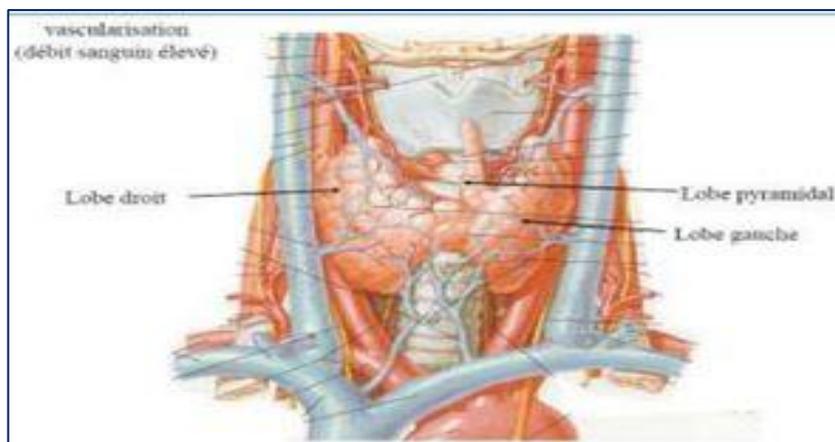
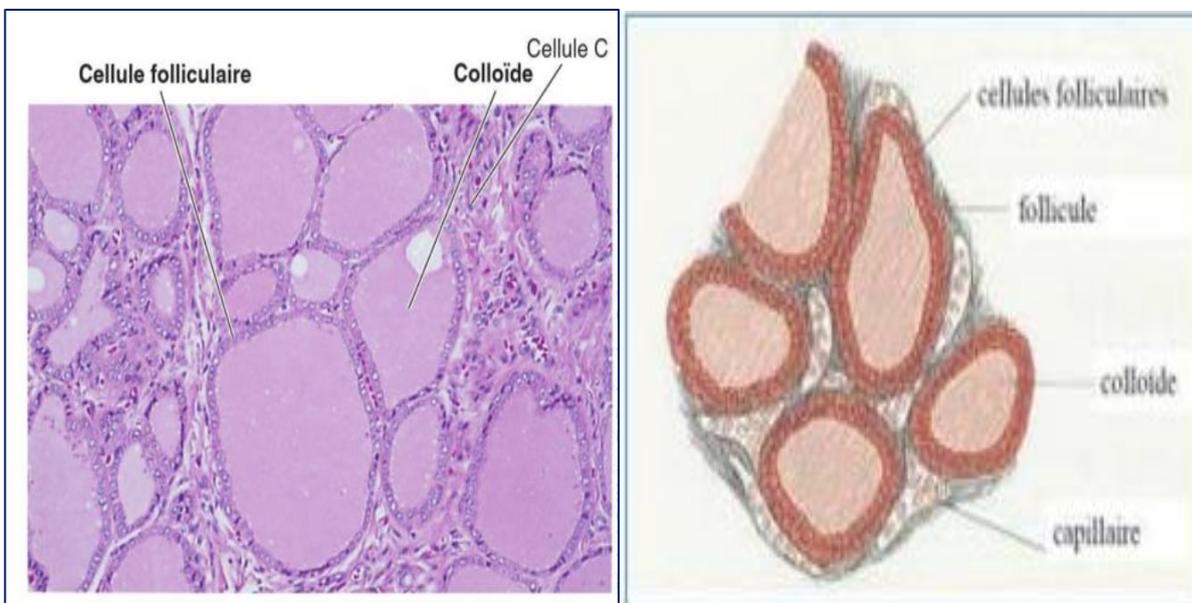


Figure 35: Glande thyroïde (Martinez, 2017)

II.3. Histologie de la thyroïde

D'un point de vue histologique, elle est composée d'une capsule et d'un parenchyme glandulaire. Le parenchyme thyroïdien renferme de nombreuses vésicules. Elles sont sphériques et formées d'une assise de cellules limitant une cavité centrale remplie de colloïde, formant l'espace vésiculaire, lieu de stockage des hormones thyroïdiennes (**Senarat et al., 2016**). L'épithélium des vésicules comporte deux types de cellules. Les plus nombreuses, les cellules vésiculaires, cellules thyroïdiennes ou thyrocytes, participent activement à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les cellules paravésiculaires ou cellules claires ou cellules **C**, moins nombreuses, sécrètent la calcitonine (**Mohamed et Elnegris, 2015**), ce qui fait la **glande thyroïde** est constituée par : les follicules, les cellules folliculaires, noyau cellulaire, cytoplasme, colloïde, cellules C.

Les cellules thyroïdiennes qui sont les cellules sécrétoires (folliculaires) sont agencées en sphère remplies en liquide. Les follicules sont l'unité fonctionnelle de la thyroïde, elles ont une forme d'un anneau de cellules folliculaires entourée d'une cavité remplie de colloïde. Ce dernier forme une substance de stockage extracellulaire des hormones thyroïdiennes. Le principale constituant de colloïde est la thyroglobuline (**Tg**) qui est le précurseur des hormones thyroïdiennes à différentes étapes de leurs synthèses (**Lauralee et al., 2016**):



(A) : Microphotographie de la glande thyroïde

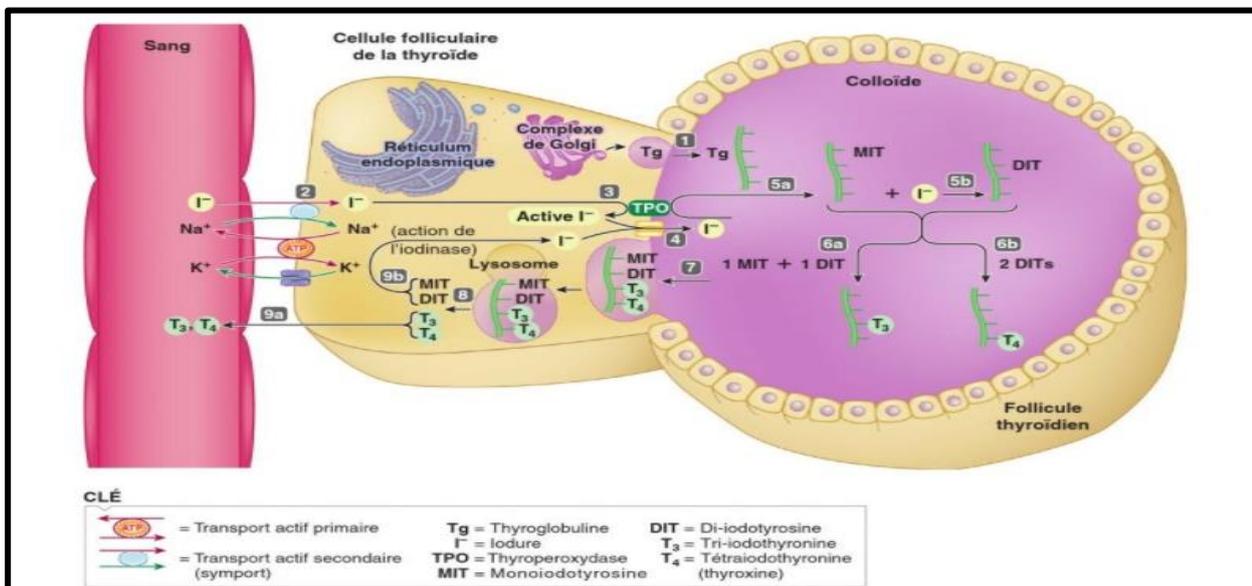
(B) : Représentation de follicules thyroïdiens,

Figure 36 : Coupe transversale de la thyroïde (**Lauralee et al., 2016**).

II.4. Biosynthèse d'hormones thyroïdiennes

La **Tg** est synthétisée dans le réticulum endoplasmique/complexe de Golgi des cellules folliculaires. La tyrosine est incorporée dans la protéine en cours de synthèse, elle est exportée par exocytose des cellules folliculaires vers la substance colloïde (**étape 1** dans la **Fig.37** ci-dessus).

La thyroïde extrait l'iode du sang et le transfère dans la substance colloïde par le biais d'une pompe iodure localisé sur la membrane basolatérale des cellules folliculaires (**étape 2**). La pompe est un symport entraîné par le gradient Na^+ établi par la pompe Na^+/K^+ , elle transporte le Na^+ dans le sens de son gradient, mais l'iode à l'encontre de gradient. Elle assure un transport actif secondaire de l' I_2 dans les cellules folliculaires.



- 1** La Tg contenant de la tyrosine synthétisée dans les cellules folliculaires par le réticulum endoplasmique/complexe de Golgi est transportée par exocytose dans la substance colloïde.
- 2** L'ion iodure est transféré par un mécanisme de transport actif secondaire du sang vers le colloïde par des symports localisés dans la membrane basolatérale des cellules folliculaires.
- 3** Dans la cellule folliculaire, l'ion iodure est oxydé en une forme active par la TPO au niveau de la membrane apicale.
- 4** L'ion iodure actif sort de la cellule par un canal luminal et entre dans la substance colloïde.
- 5a** La fixation de l'ion iodure à la tyrosine de la Tg, catalysée par TPO, produit MIT.
- 5b** La fixation de deux iodures à la tyrosine produit DIT.
- 6a** La liaison d'une MIT et d'une DIT fournit T₃.
- 6b** La liaison de deux DIT donne T₄.
- 7** Sous l'influence d'un stimulus approprié, les cellules folliculaires phagocytent une portion de substance colloïde renfermant Tg.
- 8** Les lysosomes attaquent la vésicule et leurs enzymes détachent les produits iodés de Tg.
- 9a** T₃ et T₄ diffusent dans le sang (sécrétion).
- 9b** MIT et DIT sont déiodées et l'ion iodure libre est recyclé pour synthétiser de nouvelles hormones.

Figure 37 : Synthèse, stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes (**Lauralee et al., 2016**).

A l'interface membrane-colloïde l'iodure oxydé en forme active par une enzyme membranaire la **thyroperoxydase (TPO)**, localisée sur la membrane apicale de la cellule folliculaire au contact de la substance colloïde (**étape 3**). L'ion iodure actif traverse la membrane en empruntant la voie d'un canal (**étape 4**). La fixation d'un iode sur la tyrosine donne la monoiodotyrosine (**MIT**) (**étape 5a**). L'attachement d'un iode supplémentaire produit la diiodotyrosine (**DIT**) (**étape 5b**).

Un processus de condensation intervient entre les molécules à tyrosine iodée pour former les hormones thyroïdiennes. La condensation entre deux (**DIT**) donne la tétraiodothyronine (**T4 ou thyroxine**), la forme de **4** iodes de l'hormone thyroïdienne (**étape 6b**). La condensation d'une (**MIT**) et (**DIT**) forme la tri-iodothyronine (**T3**; la forme à **3** iodes). Il n'y a pas une condensation entre deux molécules (**MIT**). Tous les produits restent attachés à la thyroglobuline par des liaisons peptidiques. Les **HT** restent stockées sous ces formes jusqu'à ce qu'elles soient clivées et sécrétées (**Lauralee et al., 2016**).

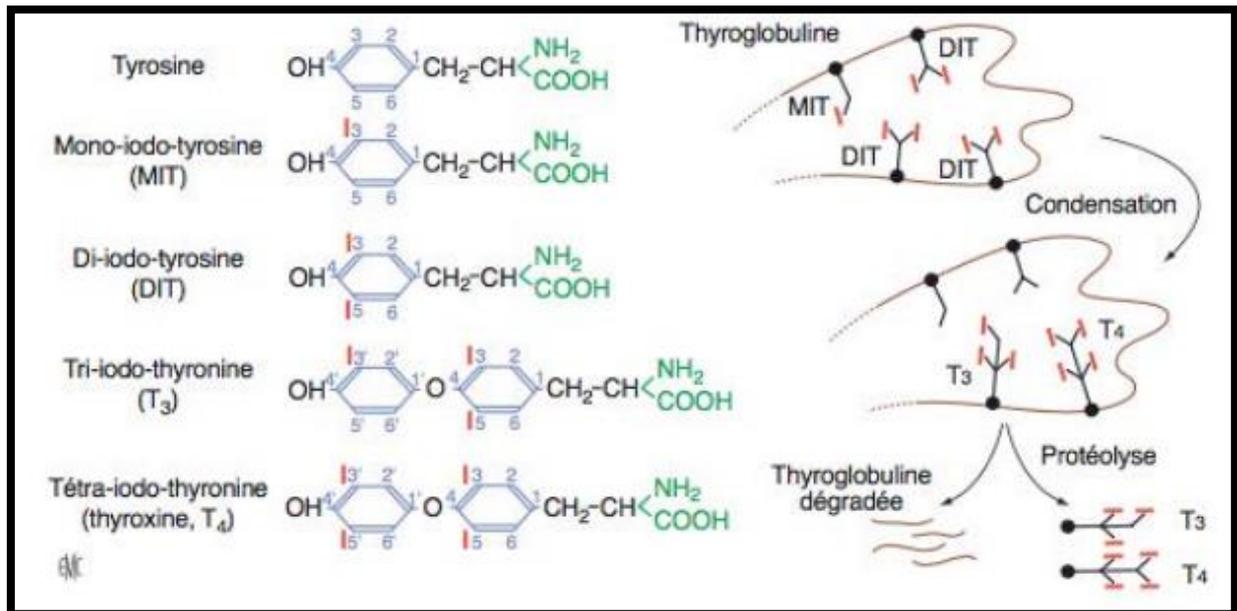


Figure 38 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs. Libération à partir de la thyroglobuline (**Vlaeminck-Guillem, 2011**).

II.5. Régulation de la fonction thyroïdienne

L'hypothalamus reçoit des signaux noradrénergiques qui activent la production d'une libérine, la **TRH** pour activer l'hypophyse. La production de somatostatine a un effet opposé. La **TRH** hypothalamique stimule les cellules thyroïdiques de l'hypophyse antérieure, ces cellules accélèrent la synthèse des sous-unités β de la **TSH**, et sécrètent la **TSH**. Cette dernière est le

principal stimulateur physiologique de la cellule folliculaire thyroïdienne. La thyroïde elle-même participe à son autorégulation par mécanisme de rétrocontrôle négatif exercé par **T4** et **T3** sur la production et la sécrétion de **TRH** et de **TSH** (Georges, 2001).

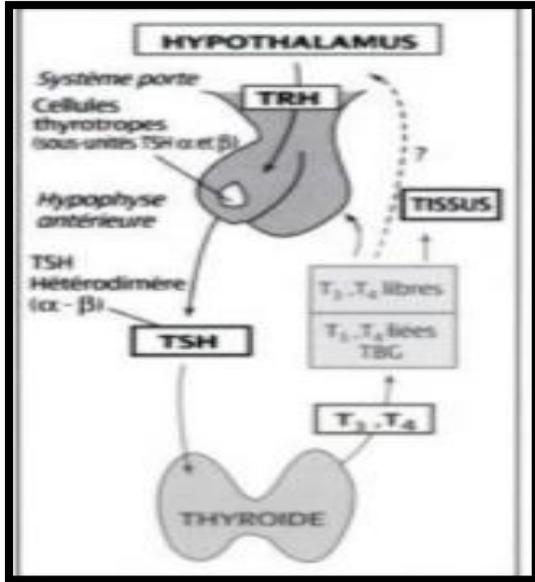


Figure 39: L'axe hypothalamo hypophysaire thyroïdien et représentation du rétro contrôle négatif exercé sur la production et la sécrétion de **TSH** par **T3** (**T4** convertie en **T3** dans la cellule thyroïdienne) (Fisher, 1991).

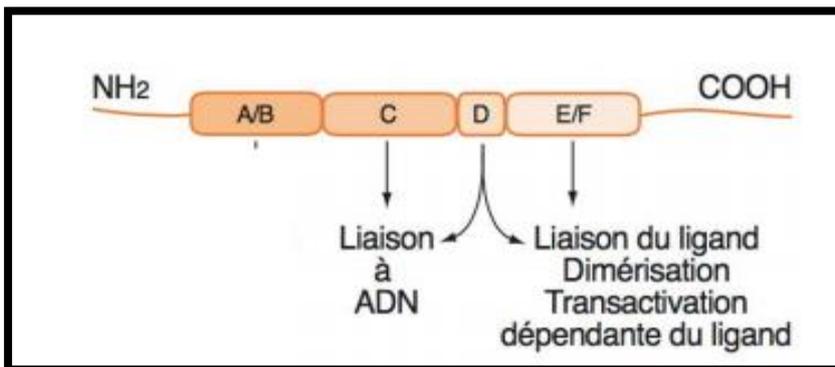


Figure 40 : Structure du récepteur nucléaire aux hormones thyroïdiennes (Vlaeminck-Guillem, 2011)

II.6. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

Les **HT** sont acheminées par le sang jusqu'aux différents organes cibles. Leur passage à travers les membranes cytoplasmique et nucléaire nécessite la présence d'un transporteur. Dans la cellule cible, la **T4** est transformée en **T3** par une désiodase puis est prise en charge par des

protéines cytosoliques de transport et de stockage : cytosolichthyroid hormone bindingprotein (CTHBP). Ces dernières pourraient être impliquées dans l'acheminement de la T3 vers le noyau (Hashizume, 1989).

Au niveau du noyau, la T3 se fixe à des récepteurs spécifiques (Thyroid Receptor : TR) et exerce ainsi son activité de contrôle de l'expression de gènes cibles. La structure du récepteur TR lui permet d'agir comme un facteur transcriptionnel inductible, fixé à l'ADN au niveau de séquences spécifiques appelées éléments de réponse aux HT (TRE). En effet, ce récepteur est composé de plusieurs domaines fonctionnels : A/B porte une activité transcriptionnelle, c'est le domaine central de liaison à l'ADN, D est le domaine charnière et enfin E/F est le domaine de liaison du ligand. La T3 est l'HT ayant le plus d'affinité pour les récepteurs thyroïdiens nucléaires. Elle se fixe sur le domaine C-terminal de liaison du ligand (E/F), modifie la conformation du récepteur (dimérisation) et active ainsi la transcription de gènes cible. En l'absence de T3, l'activité transcriptionnelle du TR est inhibée (Yen, 2001).

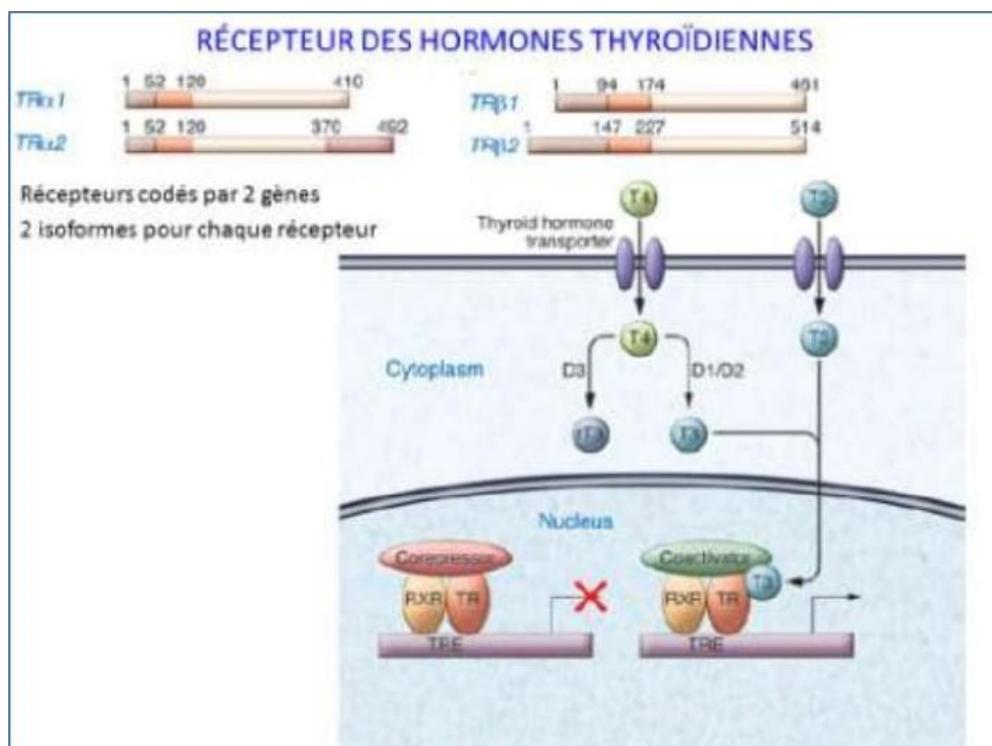
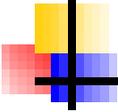


Figure 41: Action nucléaire de l'hormone thyroïdienne (Préau L., 2015).

 ***PARTIE***

EXPERIMENTALE

I. Matériel biologique

II. Matériel végétale :

1. Huile de palme

L'huile de palme est extraite par pression à chaud de la pulpe du fruit du palmier à huile (*Elaeis guineensis*). Le palmier à huile est une monocotylédone, appartenant à la famille des Arécacées (**Fig. 42**), au genre *Elaeis*. Ce dernier est largement cultivé pour ses fruits et ses graines riches en huile à usage alimentaire et industriel, il est devenu depuis quelques années la « première source de corps gras végétal sur le marché mondial » (**Jacquemard, 2012**). La chair du fruit (**Fig. 43**), de couleur jaune à orange contient l'huile de palme (**Dufour, 2014**).



Figure 42: Palmier à huile, *Elaeis Guineensis* (**konan et al., 2006**).

La famille des palmiers se retrouve au niveau des bords de la mer, dans les îles et plus généralement dans les paysages tropicaux, car cette famille affectionne les régions chaudes et humides (**Guignard et al., 2007**).



Figure 43: Fruits de palmier à l'huile, *Elaeis Guineensis*.

Depuis **5000** ans, **90%** de l'huile de palme est utilisé pour la préparation des aliments à différents niveaux d'oxydation (**Idris et Samsuddin, 1993; Edem, 2002**). L'huile de palme contient une variété de vitamines antioxydantes nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme (**Bayorh et al., 2005**). Elle constitue une bonne source de **vitamine A** (**Oguntibeju et al., 2010; Aboua et al., 2011**) et de **vitamine E** (tocophérols et tocotriénols) qui piègent les radicaux libres néfastes au niveau des tissus (**Muharis et al., 2010**).

L'huile de palme contient **50%** d'acides gras saturés totaux dont **40%** d'acide palmitique et seulement **3,5 à 6%** d'acide stéarique. Or les acides gras à chaîne moyenne comme les acides **myristique, laurique** et **palmitique** sont les plus hypercholestérolémiant des acides gras saturés alors que les acides à longue chaîne comme l'acide stéarique sont moins cholestérolémiant. Un taux de cholestérol total supérieur à **2 g/L** constitue un facteur de risque cardiovasculaire, donc les acides gras saturés sont impliqués dans les pathologies cardiovasculaires (**Graille, 2003**).



Figure 44: Huile de palme (Originale).

Matériel et méthodes

Notre étude est basée sur l'huile de palme raffinée, insoluble dans l'eau, son point de fusion est de **38 à 40C°**, sa couleur est jaune (**Fig. 43**), l'acide palmitique, est son constituant principal, qui augmente le **LDLc** dans le sang (**Godswil et al., 2016**).

2. Poudre du rhizome de *Curcuma longa*

Curcuma longa est une plante herbacée, vivace et rhizomateuse, elle est originaire du sous-continent indien et de l'Asie du Sud-Est, elle est achetée sous forme d'un rhizome frais (**Fig.**), chez un herboriste de la wilaya d'Alger.

Les rhizomes sont bouillis pendant **45** minutes, ensuite ils sont séchés au soleil, pendant **10** à **15** jours. Ceux-ci sont ensuite broyés en poudre fine (**Fig.45**).



Figure 45: Rhizome du *Curcuma Longa* frais, séché et réduit en poudre (**Originale**).

❖ Méthodes d'étude

➤ Broyage

Dans un mortier et à l'aide de pilon, une quantité de Rhizome sec du *Curcuma longa L* est broyée grossièrement, puis bouleversée en poudre fine.

➤ Extraction avec de l'eau distillée chaude

9g de la poudre du rhizome est mélangée avec **100g** de l'aliment.

1. Peser **9g** de la poudre de *Curcuma longa*.
2. Ajouter **100 ml** d'eau distillée froid à la poudre, puis agiter manuellement et doucement.

Matériel et méthodes

3. Laisser le mélange refroidir à une température ambiante
4. Filtrer le mélange avec un papier filtre
5. Ajouter le **100g** de l'aliment granulé
6. Transformer la mixture en pastilles



Figure 46: Transformation des granulés en poudre fine (alimentation) (**originale**)



Figure 47: Rhizome de *Curcuma Longa* frais, séché et réduit en poudre (**Originale**).

Modèle expérimentale

Le lapin de souche synthétique est le modèle expérimental choisi pour réaliser notre étude.

Ce dernier est issue du croisement, entre une population locale, qui est utilisée par des éleveurs familiaux, bien adaptée au milieu, grâce notamment à une faible sensibilité à la chaleur mais trop légère et peu productive (Zerrouki *et al.*, 2005). Les mâles de la souche de l'INRA sont

Matériel et méthodes

plus lourds et plus productif, créée en **2003** par l'Institut Technique de L'Élevage (**ITELV**), pour développer la cuniculture en Algérie (**Gacem et bolet, 2005 ; Gacem et al., 2008**).



Figure 48 : Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés (**Originale**).

1. Période et lieu d'expérimentation :

L'expérimentation s'est déroulée au niveau de la station expérimentale, de l'université **Saad Dahleb, Blida 1**.

Notre étude s'est déroulée pendant **10** semaines, s'étalant du mois de mars jusqu'au mois de juin **2021**.

2. Animaux :

L'expérience est réalisée sur **24** lapins mâles, appartenant à la souche synthétique. Nos lapins utilisés proviennent de l'**ITELV** (Institut Techniques des Elevages) de Baba Ali. Leur âge est de **2** mois \pm **1**mois et d'un poids variant entre **1.250** Kg et **2.300** Kg. Tous ces animaux étaient vaccinés et en bonne santé.

3. Conditions d'élevage

Dès leur arrivée à la station; les **24** lapins sont pesés et placés dans des cages individuelles, puis ils sont soumis à une période d'adaptation d'environ une semaine.

4. Alimentation

Les animaux sont nourris d'aliment granulé, distribué chaque matin, en raison de **100g**, dans des trémies métalliques, équipant chacune des cages d'élevage. Le granulé spécial pour les lapins provenait de l'unité de fabrication de l'aliment de bétail de Khmis El Khechna de la

Matériel et méthodes

wilaya Boumerdes. Cet aliment est fabriqué à base de maïs, de tourteaux de soja, de luzerne, de son phosphate bicalique et de CMV spécial lapin.



Figure 49: Aliment granulé distribué pour les lapins (**Originale**).

5. Distribution de l'eau

L'eau distribuée aux animaux provient du réseau local d'eau potable. Elle est disponible en permanence grâce à un système de conduits munis de tétines automatiques. Deux jerricans en plastique de **10 L** et **5L** est raccordés au système de conduits et est rempli une fois par **2** jours d'eau potable et fraîche.

Protocole expérimentale

1. Constitution des lots

Notre étude s'est déroulée à la station expérimentale, à l'université Saad Dahleb Blida 1, pendant 10 semaines et porte sur **24** lapins, leur âge varie de **2** et **3** mois de sexe mâle, pesants entre **1.25 Kg** et **2.30 Kg**.

Ces animaux sont répartis comme suit :

- Un lot témoin (**LT**), de **6** animaux, reçoit **100g** d'aliment standard chaque jour.
- Un deuxième lot de **18** animaux expérimentaux (**LE**), soumis à un régime hyperlipidique, reçoit **100 g** de granulé supplémenté de **10 g** de l'huile de palme chaque jour.

Matériel et méthodes

Au bout de 7 semaines d'expérimentation, sur les 18 animaux expérimentaux, 9 sont traités par 9g de curcuma pour chaque lapin qui pèse 3 kg (3 g / Kg), mélangé avec une petite quantité d'eau distillée, puis cette mixture est transformée en pastilles (Yasni *et al.*, 1993) et séchée à l'air libre. Selon les travaux de Ogbuewu *et al.* (2017), la quantité de la poudre de curcuma est de 2 et 4 g / kg d'aliment. Le traitement par la poudre de curcuma a duré 3 semaines

2 . Comportement des animaux

Les animaux soumis à un régime hyperlipidique montrent de nombreux signes du stress ; ils se grattent les dents, deviennent très agressifs et perdent leurs poils.



Figures 50 : Perte des poils (Originale).

3. Signes de l'inflammation des gonades males

Les lapins soumis à un régime enrichi en l'huile de palme présentent une inflammation au niveau des testicules, celle-ci est révélée par une rougeur, enflure, blessure, chaleur, des abcès, des saignements

Techniques Opératoires :

1. Suivi du poids corporel :

Le poids corporel des lapins témoins, expérimentaux et traités par la poudre du rhizome de *Curcuma longa* est mesuré chaque semaine, durant toute l'expérimentation.

Matériel et méthodes

2. Prélèvement sanguin :

Au bout de la 10^{ème} semaine d'expérimentation, les lapins sont sacrifiés la matinée, après un jeûne de 12 heures, par saignement ou égorgement, puis rapidement le sang est recueilli dans des tubes héparinés en plastique (Berson et Yalow, 1968), pour éviter toute absorption de l'hormone testostérone et l'hormone thyroïdienne FT4. Il est centrifugé à 3000 tours / min pendant 15 minutes.



Figure 51 : prélèvement du sang par saignement (**originale**).

Les dosages des hormones telles que la **testostérone** et l'hormone **thyroïdienne FT4** sont réalisés au niveau du laboratoire d'analyses médicales, situé à Alger.

3. Prélèvements d'organes :

Juste après le sacrifice, les animaux sont immédiatement disséqués, la thyroïde est prélevée. Aussi, les testicules droits et gauches, les épидидymes droits et gauches sont évacués de leurs bourses, dégraissés, prélevés rapidement, pesés individuellement à l'aide une balance de précision (0,01)

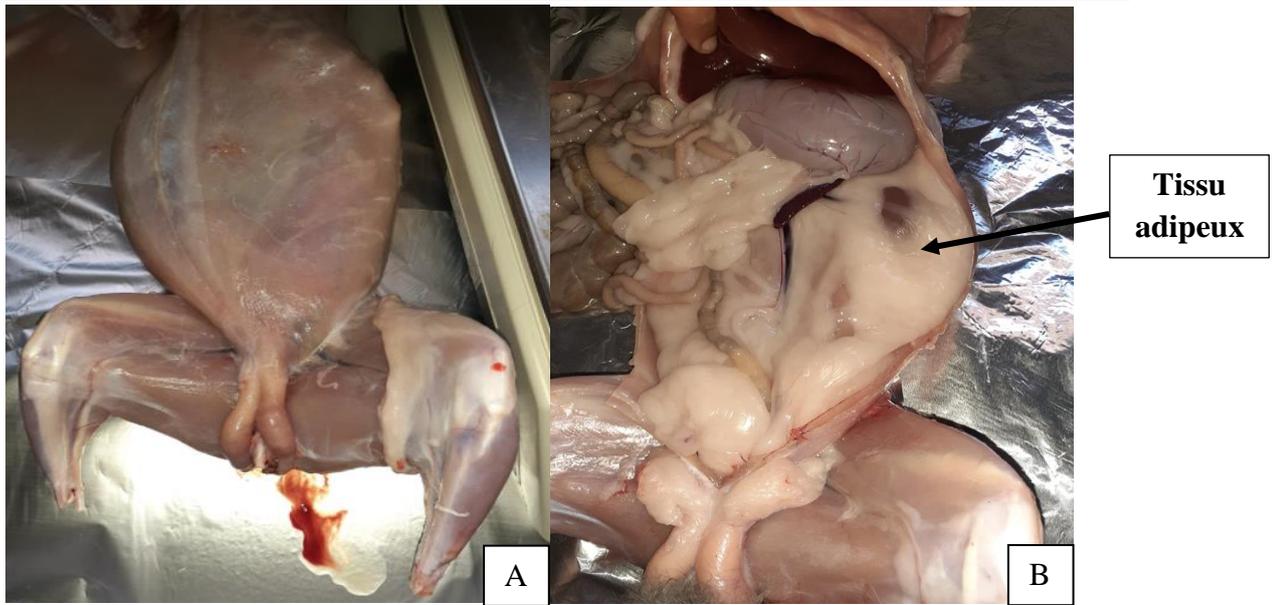
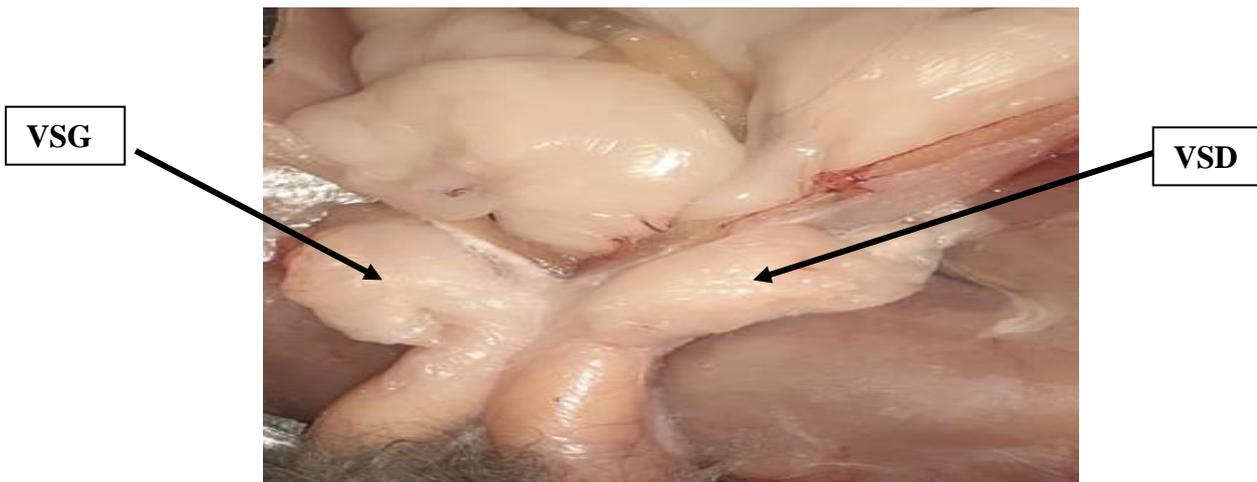


Figure 52 : Dissections des lapins (A) montrant l'accumulation du tissu adipeux autour des viscères, c'est le tissu adipeux viscérale (B) (originale).



VSG : Vésicule séminale gauche VSD : vésicule séminale droite

Figure 53 : Appareil génital mâle du lapin (originale).

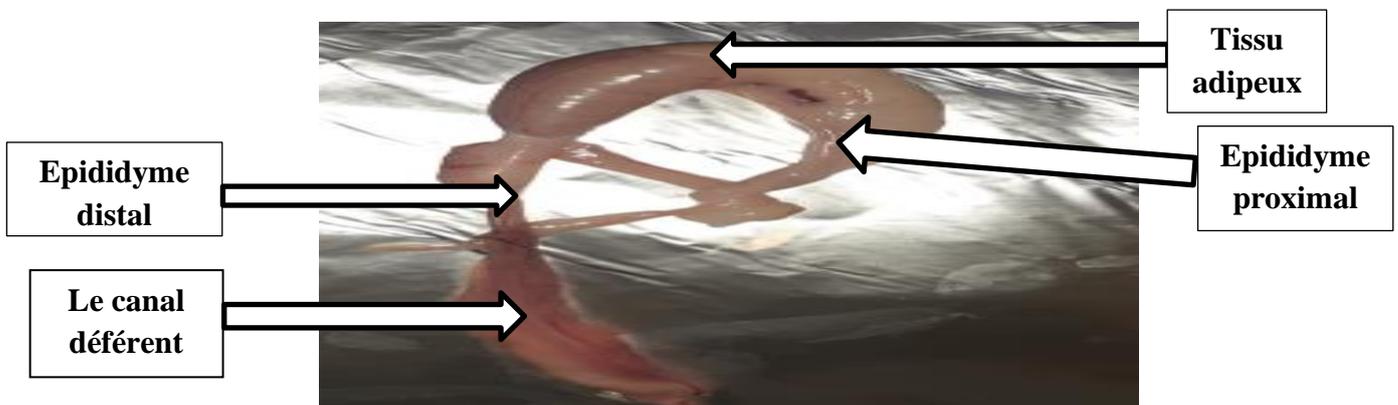


Figure 54 : Vue externe des gonades mâles (originale).

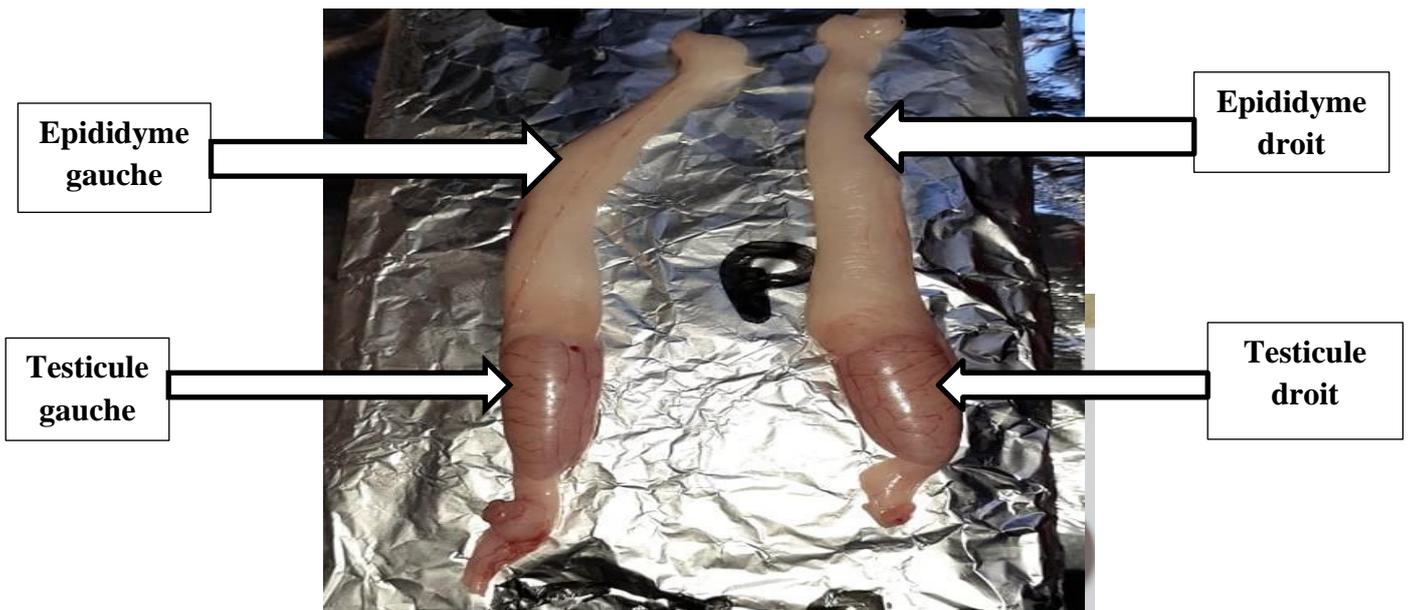


Figure 55 : Vue externe des gonades mâles (originale).

Dosage des paramètres hormonaux

II. 1. Dosage de la testostérone

VIDAS Testostérone II (test 2), est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la mesure quantitative du taux de la testostérone totale, dans le sérum ou plasma, par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

➤ Principe de la réaction :

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich, en une étape, à une détection finale en fluorescence (ELFA).

L'échantillon prétraité est prélevé, puis transféré dans les puits contenant une antitestostérone, marquée à la phosphatase alcaline. Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène testostérone fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique anti-testostérone conjugué.

Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés ; lors de l'étape finale de révélation le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthylombelliférone), dont la fluorescence émise est mesurée à **450 nm**.

La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

Matériel et méthodes

➤ Résultats :

A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

Les résultats sont exprimés en **ng/ml**. Chez l'homme les normes contiennent un intervalle : **2.2105 ng/ml** et chez la femme **< 1.0 ng/ml**

La testostérone est élevée dans le cas d'une **hypertestostéronémie**, diminuée dans le cas d'une **hypotestostéronémie**

II. 2. Dosage de la Ft4

➤ Usage prévu :

Le kit est un immunodosage chimiluminescent in vitro pour le dosage quantitatif de la thyroxine (FT4) dans le sérum utilisant l'analyseur d'immunoanalyse par chimiluminescence automatisé de la série MAGLUMI

➤ Principe de la méthode :

Le dosage de la **FT4** est un immunodosage compétitif par chimiluminescence. L'échantillon (ou l'étalon/ le contrôle, le cas échéant), la solution de déplacement, l'anticorps monoclonal anti **T4** marqué par l'ABEI-, le tampon et les microbilles magnétiques revêtues avec l'antigène **T4** sont mélangés soigneusement et incubés sur les microbilles magnétiques pour un nombre limité de sites de la liaison sur l'anticorps anti **T4** marqué par ABEI-, formant des immuno-complexes.

Après la précipitation dans un champ magnétique, décanter le surnageant et effectuer ensuite un cycle de lavage. Ensuite, les starters **1+2** sont ajoutés pour initier une réaction de chimiluminescence.

Le signal lumineux est mesuré par une photo multiplicatrice dans les **3** secondes en unités relatives de lumière (URL), qui est inversement proportionnel à la concentration de **T4** libre présente un échantillon.

➤ Résultats :

L'analyseur calcule automatiquement la concentration de **FT4** dans chaque échantillon par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés. Les résultats sont exprimés en **pg/ml**.

Chez l'homme les normes contiennent un intervalle : **8.9** et **17.2 pg/ml** (2.5^{ème} et 97.5^{ème} percentiles).

La **T4 libre** est élevée dans le cas d'une **hyperthyroïdie**, et elle est diminuée dans le cas d'une **hypothyroïdie**.

III. Analyse statistique :

➤ Moyenne arithmétique (X) :

La moyenne arithmétique « X » des valeurs individuelles est calculée pour chaque série et pour chaque paramètre ; elle est suivie par la valeur de l'erreur standard à la moyenne « ESM » qui constitue l'intervalle de confiance de celle-ci :

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n}$$

$\sum_{i=1}^{i=n} X_i =$ Somme des valeurs individuelles.

➤ Standard à la moyenne ESM :

$ESM = ET / (\sqrt{n-1})$ ET = Ecart type et n = nombre des valeurs.

$$ET = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

x_i = valeurs individuelles comparées.

\bar{x} = moyenne des valeurs individuelles comparées.

L'analyse statistique des données obtenues est effectuée à l'aide de logicielle Graph Pad Prism version 8.0.2 (263). La validité statistique des différences est calculée selon deux tests

Matériel et méthodes

paramétriques, le premier est celui de Student, qui s'utilise pour comparer deux échantillons indépendants. Le deuxième correspond à l'Anova, comparant plusieurs échantillons indépendants en même temps.

Ce test est appliqué pour comparer les distributions de plus de deux groupes indépendants.

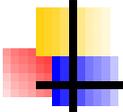
Si $P > 0.05$: la différence n'est pas significative (NS)

Si $0.01 < P < 0.05$: la différence est significative (*)

Si $0.001 < p < 0.01$: la différence est très significative (**)

Si $p < 0.001$: la différence est hautement significative (***)

Si $p \leq 0.0001$: la différence est extrêmement significative (****)



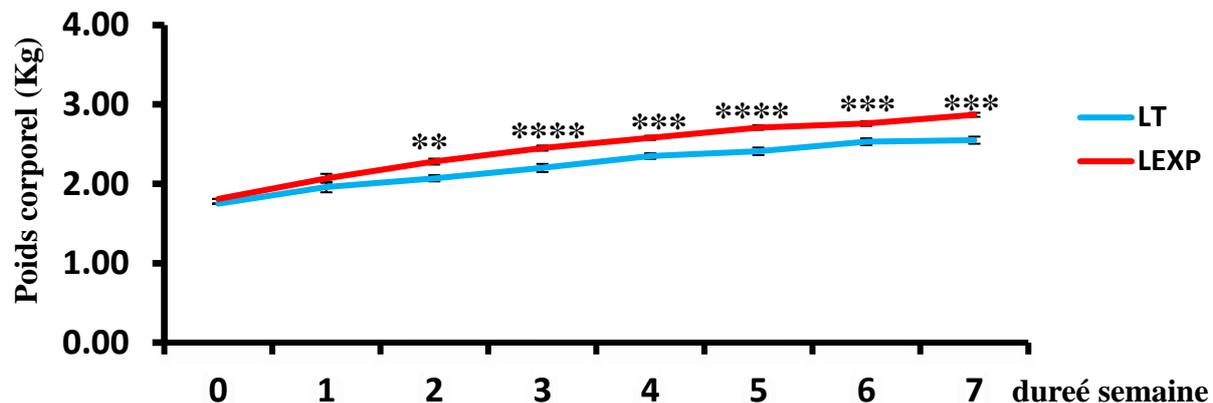
***RESULTATS ET
INTERPRETATIONS***

Résultats et Interprétations

I. 1. Poids et paramètres hormonaux

Les valeurs moyennes du poids corporel, de quelques paramètres hormonaux chez les lapins témoins, nourris au **RHLHP** et traités à la poudre de *Curcuma longa* sont présentées sous formes de graphes

I.1.1.Poids corporel



Les valeurs du tableau représentent la moyenne \pm ESM

LE Vs LT : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. **** $p < 0,0001$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental.

Figure 56 : Variation pondérale moyenne chez les lapins témoins et expérimentaux pendant sept semaine.

En début d'expérimentation, les animaux du **LE** présentent un poids moyen de $1,81 \pm 0,06$ (Kg), celui des lapins **LT** est de $1,75 \pm 0,07$ (Kg). A partir de la première semaine, nos animaux expérimentaux affichent une variation pondérale de faible amplitude. En effet, les valeurs passent de $1,81 \pm 0,06$ (Kg) à $2,07 \pm 0,04$ (Kg), l'augmentation est de l'ordre de **14,36%**. Cependant à la troisième semaine, nos animaux expérimentaux affichent une variation pondérale de forte amplitude. Les valeurs passent de $2,07 \pm 0,04$ (Kg) à $2,45 \pm 0,03$ (Kg), En effet, L'augmentation est extrêmement significative ($p \leq 0.0001$), la différence est de l'ordre de **35,35%**. Cette forte augmentation et aussi apparue à la cinquième semaine, l'augmentation, est de l'ordre de **49,72%**. Est-elle et extrêmement significative ($p \leq 0.0001$).

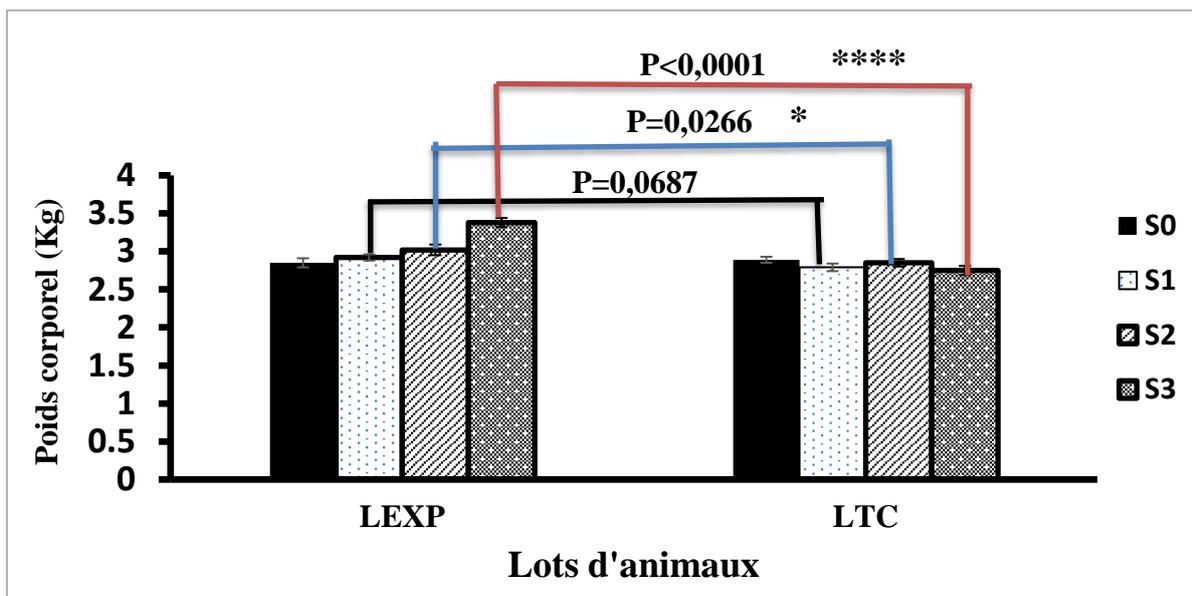
En fin d'expérimentation, les lapins soumis à la diète hyperlipidique subissent une hausse pondérale moyenne hautement significative ($p \leq 0.001$), la différence est de l'ordre de **58,56%**.

Résultats et Interprétations

I.1.2. Poids corporel au cours du traitement par la poudre du rhizome de *Curcuma longa*

Tableau 6 : Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la Poudre de *Curcuma longa*.

Période de traitement (semaine)	0	1	2	3
Moyenne du Poids corporel (kg) ±ESM				
Lot témoin (LT)	2,55±0,06	2,58 ±0,04	2,73±0,07	2,72±0,06
Lot expérimental (LE) soumis un régime RHL	2,85±0,04	2,92±0,05	3,02±0,05	3,38±0,06
Lot traité par la poudre du <i>Curcuma longa</i> (LC)	2,89±0,08	2,79±0,05	2,85±0,05	2,75±0,06

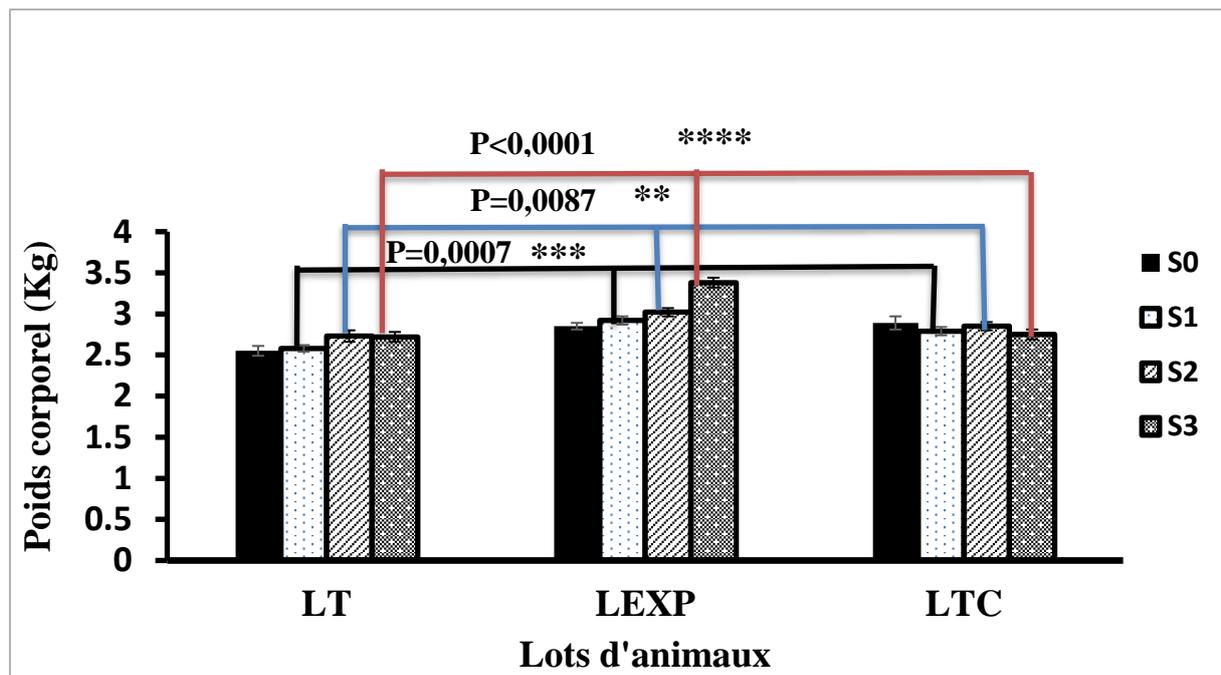


Les valeurs du tableau représentent la moyenne ± ESM

LE Vs LC : $P > 0.05$; * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental ; LC : lot Curcuma.

Figure 57 : Poids moyen des animaux expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de Curcuma.

Résultats et Interprétations



Les valeurs du tableau représentent la moyenne \pm ESM

LE Vs LT Vs LC : ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental.

Figure 58 : Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de Curcuma.

A la 7^{ème} semaine, nos animaux soumis à la diète hyperlipidique montrent une augmentation pondérale de **58,56 %**, celle-ci est hautement significative ($p \leq 0.001$), la valeur est de $2,87 \pm 0,04$ (Kg), celle des lapins témoins correspond au $2,55 \pm 0,06$ (Kg) (**Tableau 6, Fig 56**).

A la 1^{ère} semaine le test de Student indique une diminution pondérale moyenne non significative ($p > 0.05$), chez les animaux expérimentaux traités à la poudre du *Curcuma longa*, atteint : **4,45%** ensuite à la 2^{ème} semaine le poids corporel des lapins traités au curcuma régresse est la valeur attendue de : **5.62%**, celle-ci est significative ($p < 0.05$). Puis à la fin de traitement le test de Student indique une chute pondérale moyenne hautement significative ($p \leq 0.001$), cette diminution atteint de : **18.63 %**, la valeur est de $2,75 \pm 0,06$ (Kg). (**Tableau 6, Fig. 57**).

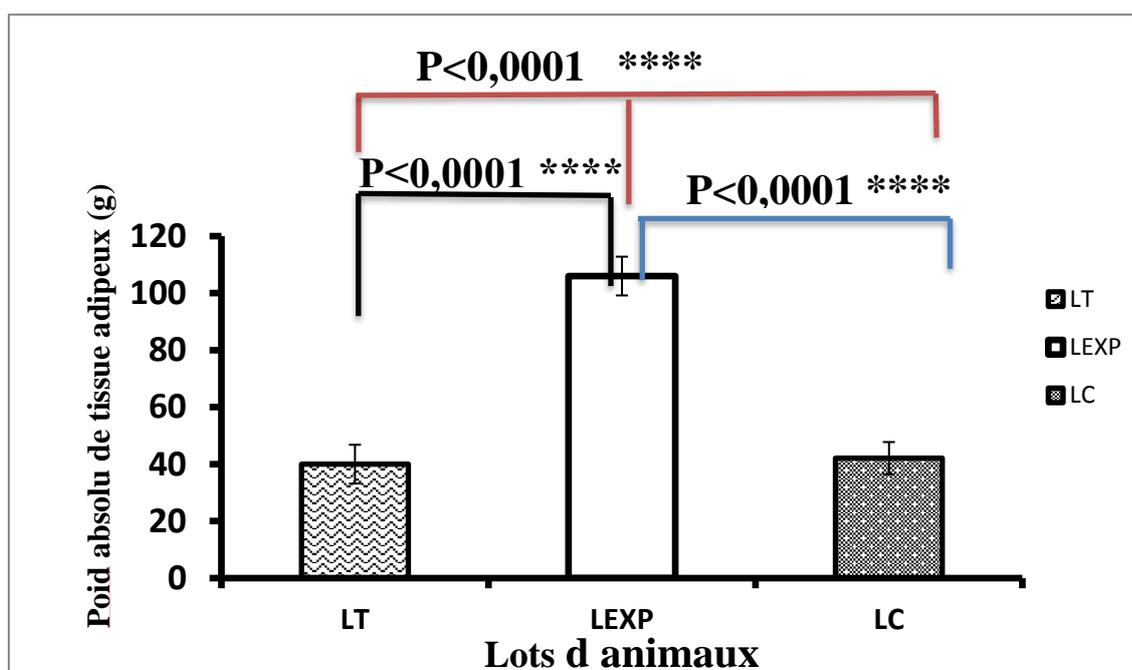
Le test de Anova révèle une variation pondérale moyenne extrêmement significative ($p \leq 0.0001$) entre les lapins témoin, expérimentaux et traités au curcuma (**Tableau 6, Fig. 58**).

Résultats et Interprétations

I. 1.3. Poids absolu et relatif du tissu adipeux

Tableau 7 : Poids absolu du tissu adipeux des animaux témoins et expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*

Lots	LT (Témoins)	LE (Expérimentaux)	LC (Traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>)
Poids absolu (g) du tissu adipeux	40 ± 6,80	106 ± 6,35	42 ± 5,66
Poids relatif (g) de tissu adipeux	1,45 ± 0,27	3,17 ± 0,27	1,50 ± 0,19



Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne

LE Vs LT: *** $p < 0,001$. LC Vs LE: **** $p < 0,0001$. LC Vs LT: * $p < 0,05$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma.

Figure 59 : Poids absolu du tissu adipeux des animaux témoins et expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de Curcuma

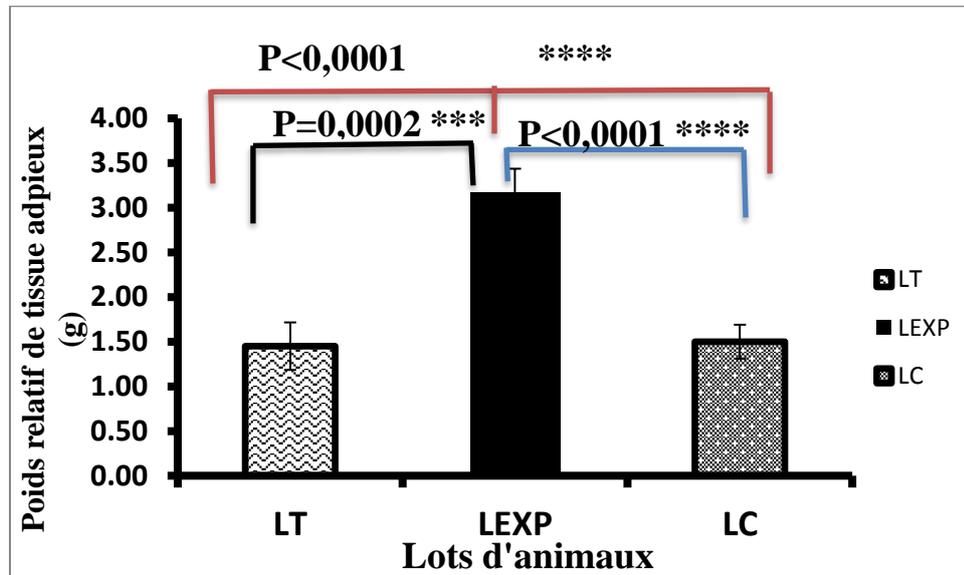
Les animaux soumis au **RHLHP**, pendant **10** semaines, présentent une élévation importante du poids absolu du tissu adipeux par rapport aux animaux témoins. En effet, elle est extrêmement significative, l'augmentation est de l'ordre de **165%** (tableau 7, Fig.59).

En effet, les animaux **LE** affichent $106 \pm 6,35(g)$ et ceux du groupe **LT** enregistre $40 \pm 6,80(g)$ (Tableau 7, Fig. 59).

Résultats et Interprétations

Les lapins traités à la poudre de *Curcuma longa* dévoilent une baisse du poids de tissu adipeux par rapport aux lapins soumis à la diète hyperlipidique et une faible augmentation par rapport aux animaux témoins, cette dernière enregistre respectivement **60.37 %** et **5 %**. Le test de Student confirme que celle-ci est extrêmement significative ($p < 0.0001$), la valeur enregistrée de $42 \pm 5,66$ (g) (**Tableau 7, Fig. 59**).

Le test d'Anova révèle un abaissement extrêmement significatif entre les trois lots de lapins.



Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne

LE Vs LT: **** $p < 0,0001$. LC Vs LE: **** $p < 0,0001$. LC Vs LT: * $p < 0,05$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma.

Figure 60 : Poids relatif de tissu adipeux des animaux témoins et expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

A la **10^{ème}** semaine de la diète hyperlipidique, le poids relatif de tissu adipeux augmenter considérablement, marquant **118,62%** chez les lapins expérimentaux, la valeur est de $3,17 \pm 0,27$ (g) (**tableau 7, Fig.60**).

Le traitement par le curcuma baisse le poids relatif de tissu adipeux, cette réduction est extrêmement significative par rapport aux animaux du lot LE, et une faible augmentation par rapport aux animaux témoins, cette dernière enregistre respectivement : **52,68 %** et **3,44 %**. Le test de Student confirme que celle-ci est extrêmement significative ($p < 0.0001$), la valeur enregistrée de $1.50 \pm 0,19$ (g) (**Tableau 7, Fig. 60**).

Le test d'Anova révèle un abaissement extrêmement significatif entre les trois lots de lapins.

Résultats et Interprétations

Conclusion

Les lapins nourris au régime standard enrichi en l'huile de palme, présentent une élévation du poids corporel, une forte accumulation du tissu adipeux viscérale.

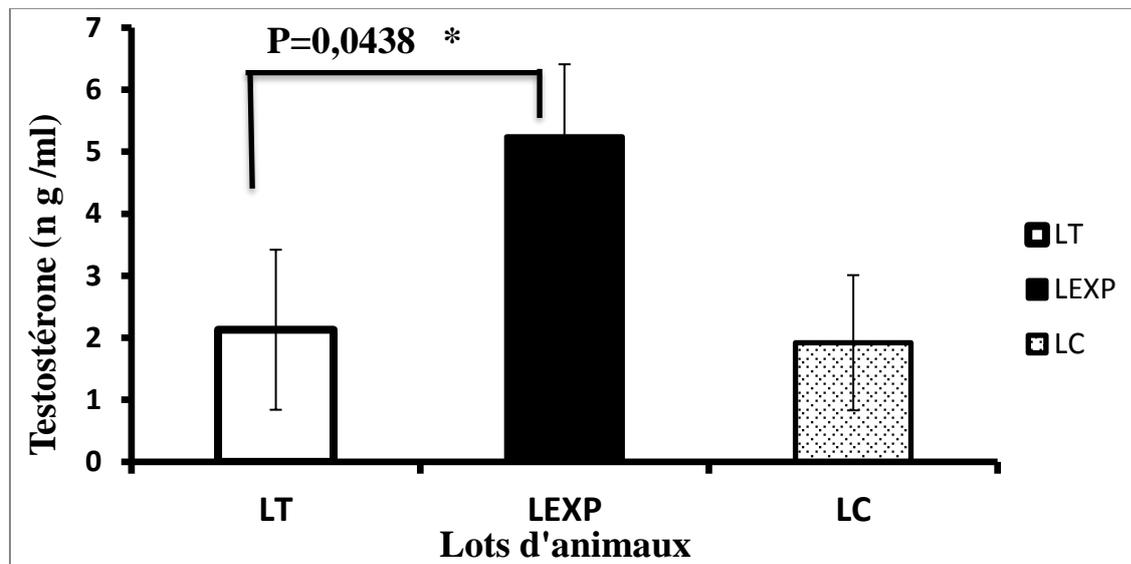
Le traitement par la poudre du curcuma diminue le poids corporel des lapins expérimentaux. Cette plante exerce aussi un effet antihyperlipidémiant, en diminuant l'accumulation du tissu adipeux (Tableau 7).

I. 2. Statut hormonal

I. .2.1. Testostéronémie

Tableau 8 : Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano mole / l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités par la poudre du *Curcuma longa*

Lots	LT (Témoins)	LE(Expérimentaux)	LC (Traités par la poudre du Curcuma)
Moyenne de la testostéronémie ±ESM	2,13 ± 1,29	5,24 ± 1,17	1,72 ± 1,09



$p < 0.05$: [LE Vs LT]; $p > 0.5$: [LC Vs LE]. $p > 0.5$: [LC Vs LT]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma.

Figure 61 : Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano g / ml) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités par la poudre de *Curcuma longa*.

A la 10^{ème} semaine de la diète hyperlipidique, la testostéronémie augmente considérablement, marquant 146 % chez les lapins expérimentaux, la valeur est de 5,24 ± 1,17 (nano g / ml).

Le test de Student indique que cette augmentation est significative ($p < 0.05$). Les animaux témoins présentent une valeur de 2,13 ± 1,29 (nano g / ml) (Tableau 8 Fig. 61).

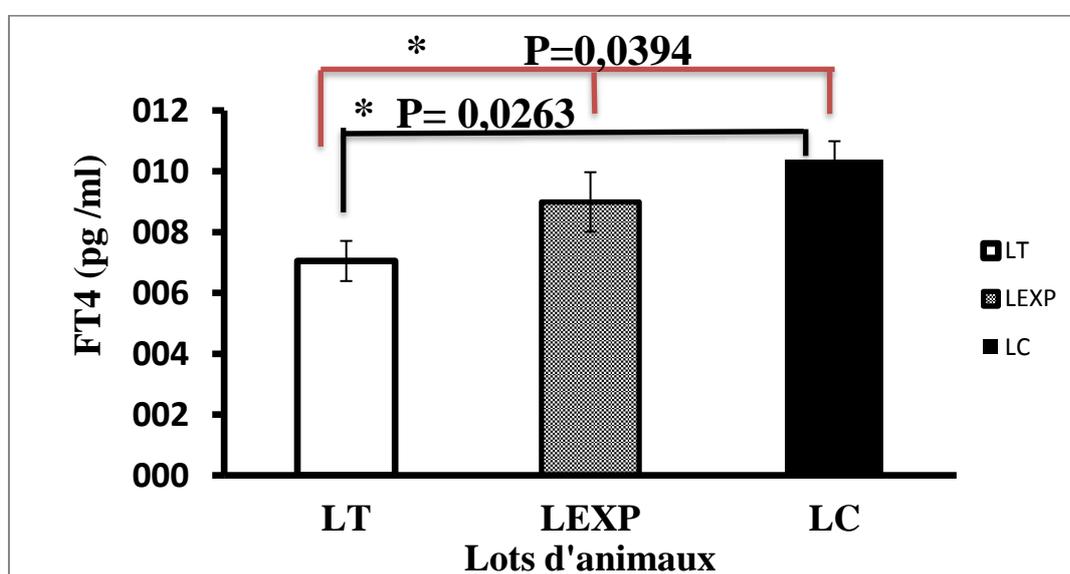
Résultats et Interprétations

Le traitement par le curcuma baisse la concentration plasmatique de la testostérone, cette réduction est non significative par rapport aux animaux du lot **LE**,

2.2. Taux de la thyroxine libre « FT4 »

Tableau 9 : Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la **FT4** (pg / ml) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*

Lots	LT (Témoins)	LE (Expérimentaux)	LC (Traités par la poudre du Curcuma)
Moyenne de la FT4 ±ESM	7,05 ± 0,66	8,99 ± 0,98	10,37 ± 0,62



$p > 0.5$: [LE Vs LT]; $p > 0.5$: [LC Vs LE]. $p < 0.05$: [LC Vs LT]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma. FT4 : thyroxine libre

Figure 62 : Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la **FT4** (pg / ml) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Par rapport aux lapins expérimentaux, le taux plasmatique de **FT4** montre une augmentation non significative, montrée par le test de Student. La concentration plasmatique de la **FT4** montre une augmentation non significative chez les lapins traités par la poudre de curcuma. Par rapport aux expérimentaux, cette élévation est non significative, Par rapport aux témoins, cette élévation est significative ($p < 0.05$), la hausse est de **47.09 %**.

Le test de Anova révèle une différence significative de la FT4 chez les trois groupes de lapins (**Tableau 9, Fig. 62**).

Résultats et Interprétations

Conclusion

Il ressort des résultats de notre étude que les lapins nourris au régime hyperlipidique

Présentent une augmentation du poids corporel ou gain de poids, une hyperlipémie. Aussi un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope marqué par une hypertestostéronémie et une hyperthyroïdie.

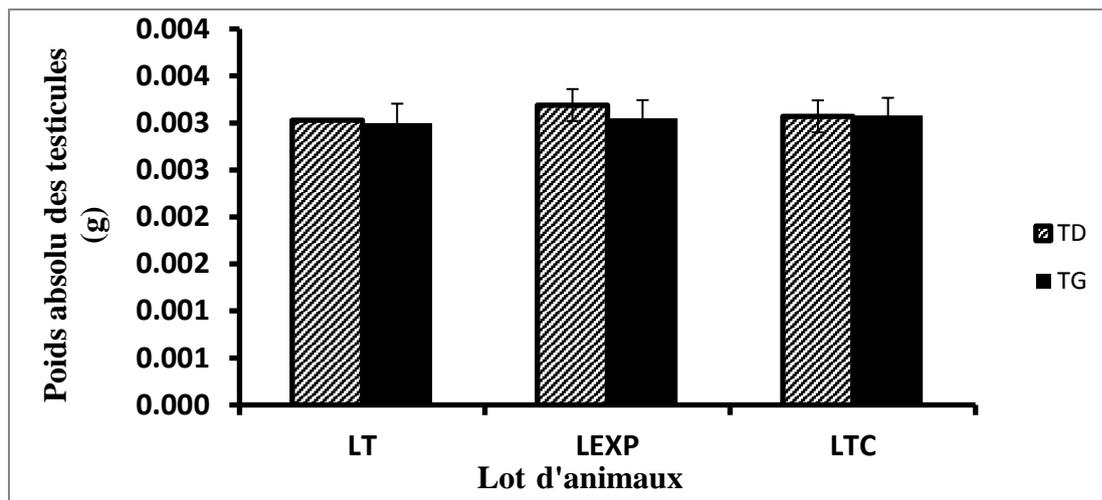
Le traitement par la poudre de *Curcuma longa* améliore la fonction de l'axe gonadotrope chez nos lapins expérimentaux.

I.3.1. Poids absolu des testicules des lapins témoins, expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Tableau 10: Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Lots	LT (Témoins)	LE (Expérimentaux)	LC (Traités par la poudre du <i>Curcuma longa</i>)
Moyenne du poids absolu des testicules droits \pm ESM	3,028 \pm 0,173	3,191 \pm 0,169	3,072 \pm 0,170
Moyenne du poids absolu des testicules gauches \pm ESM	2,998 \pm 0,205	3,048 \pm 0,192	3,080 \pm 0,187
Moyenne du poids absolu total des testicules \pm ESM	6,027 \pm 0,341	6,230 \pm 0,340	6,152 \pm 0,342

Résultats et Interprétations



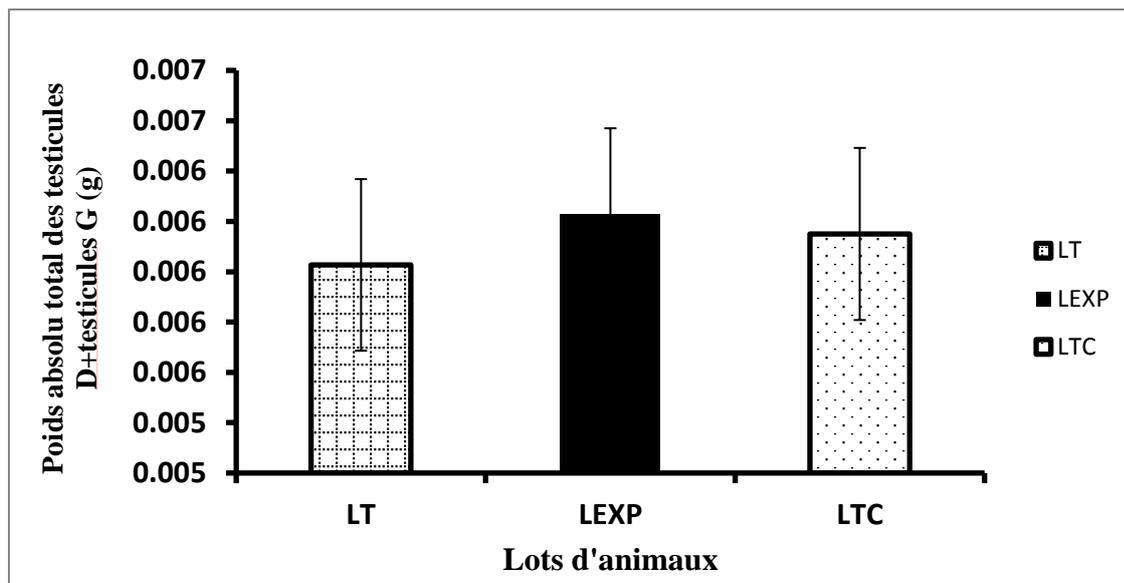
$p > 0.05$: [LE Vs LT]; $p > 0.05$: [LC Vs LE]. $p > 0.05$: [LC Vs LT]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma. D : droit ; G : gauche.

Figure 63 : Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le poids absolu des testicules droits et gauches augmente de manière non significative ($p > 0,5$), chez les lapins nourris au régime hyperlipidique par rapport aux témoins. (**Tableau 10, Fig. 63**).

Les animaux traités par la poudre du curcuma présentent une baisse non significative ($p > 0.5$), du poids absolu des testicules droits par rapport aux lapins expérimentaux, aussi s'enregistre une augmentation par rapport aux lapins témoins, (**Tableau 10, Fig. 63**).

Pour ce qui est testicules gauches, le poids absolu diminue de manière non significative ($p > 0.05$) par rapport aux animaux **LE**. Celui-ci augmente de manière non significative ($p > 0.05$) par rapport aux lapins témoins, (**Tableau 10, Fig. 63**).



Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne

LE Vs LT: $p > 0.5$. LC Vs LE: $p > 0.5$. LC Vs LT: $p > 0.5$. LT Vs LE Vs LC: $p > 0.5$.

LT : lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma. D : droit ; G : gauche

Figure 64: Poids absolu total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Chez les lapins **LE**, le poids total absolu augmente de manière non significative ($p > 0.5$), par rapport aux lapins témoin (**Tableau 10 Fig. 64**).

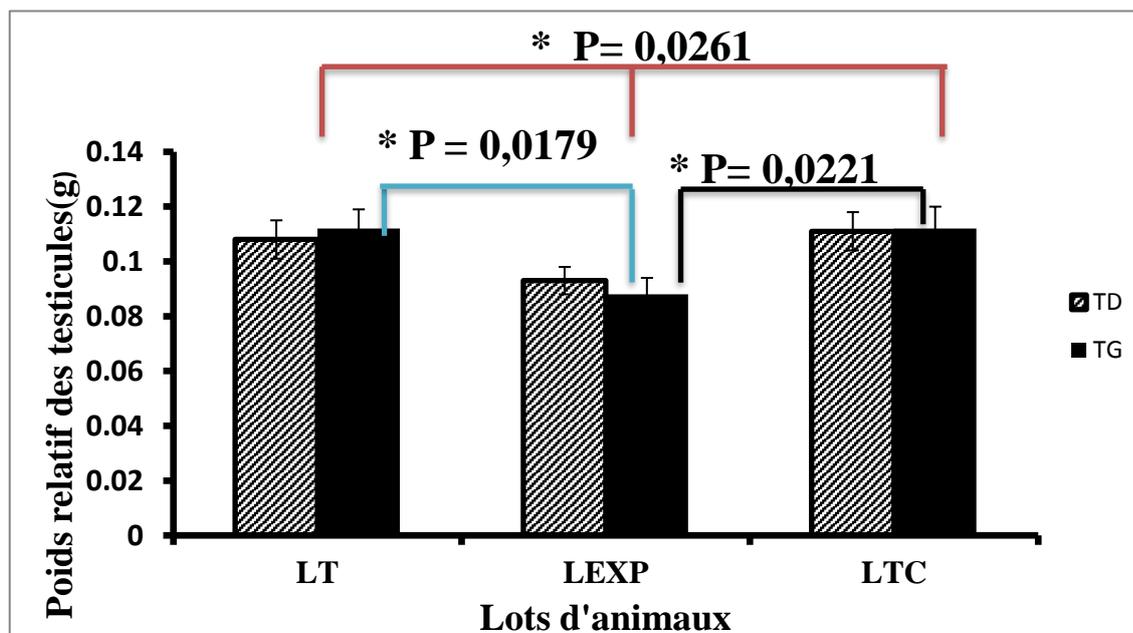
Par rapport aux expérimentaux et témoins, le traitement par le curcuma induit une réduction statistiquement non significative ($p < 0.5$) (**Tableau 10, Fig. 64**).

I.3.2. Poids relatif des testicules des témoins, expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Tableau 11: Poids relatifs des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Résultats et Interprétations

Lots	LT (Témoins)	LE (Expérimentaux)	LC (Traités par la poudre du <i>Curcuma longa</i>)
Moyenne du poids relatif des testicules droits \pm ESM (g/100g)	0,108 \pm 0,007	0,093 \pm 0,005	0,111 \pm 0,007
Moyenne du poids relatif des testicules gauches \pm ESM (g/100g)	0,112 \pm 0,007	0,088 \pm 0,006	0,112 \pm 0,008
Moyenne du poids relatif des testicules droits \pm testicules gauches \pm ESM (g/100g)	0,222 \pm 0,009	0,184 \pm 0,010	0,224 \pm 0,014



$p < 0.05$: [LE Vs LT]; $p < 0.05$: [LC Vs LE]. $p < 0.05$: [LC Vs LT]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental.
LC : lot curcuma.

Figure 65: Poids relatif des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le poids relatif des testicules gauches diminue de **21.42 %** chez les lapins soumis au régime hyperlipidique, cette baisse est statistiquement significative ($p < 0.05$) (Tableau 11, Fig.65).

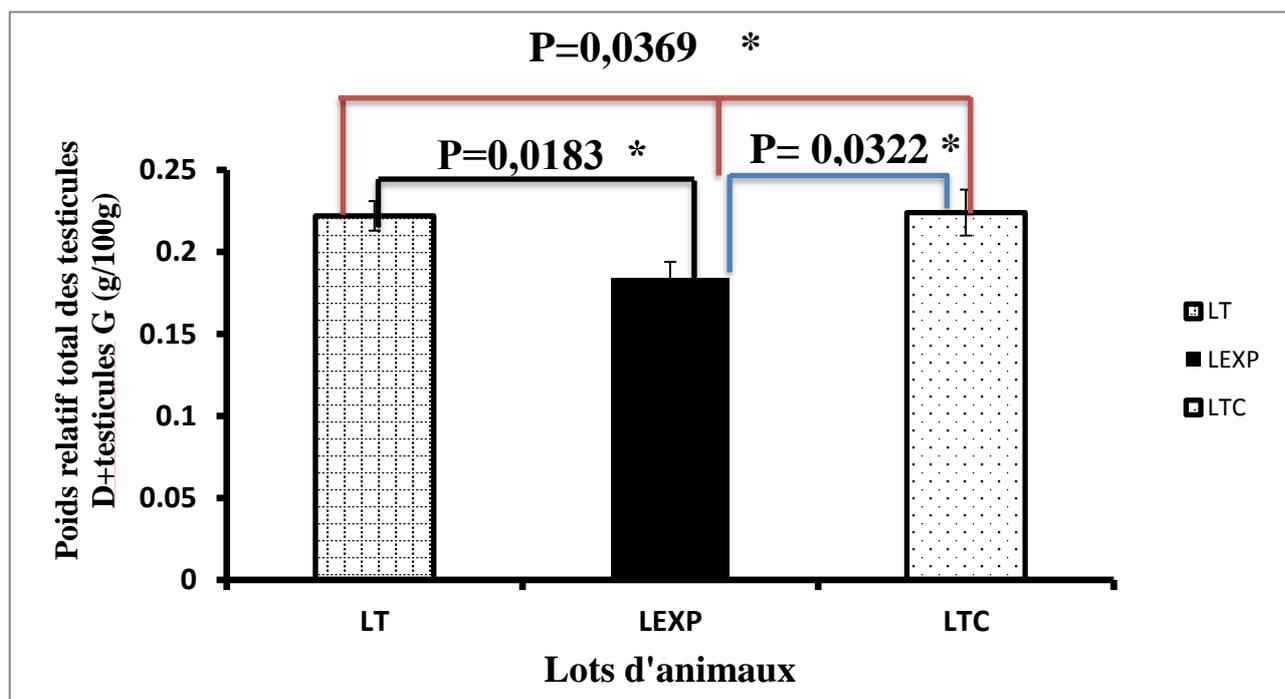
Résultats et Interprétations

La poudre de curcuma augmente de manière significative ($p < 0.05$) le poids relatif des testicules gauches par rapport à celui des lapins expérimentaux, l'augmentation est de 27.27%. Par rapport aux témoins, ses animaux ne montre aucune augmentation (Tableau 11, Fig. 65).

Le test de Anova indique une différence significative ($p < 0.05$) chez les trois groupes d'animaux

Concernant le poids relatif des testicules droits, une faible diminution s'enregistre chez les lapins LE, cette réduction est non significative (Tableau 11, Fig. 65).

Ce poids augmente chez les animaux traités au curcuma par rapport aux expérimentaux, l'examen statistique par le Student révèle une augmentation non significative. (Tableau 11, Fig. 65)



$p < 0.05$: [LE Vs LT]; $p > 0.05$: [LC Vs LE]. $p < 0.05$: [LC Vs LT]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma.

Figure 66: Poids relatif total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le poids relatif total des testicules droits et gauches régresse de 17.12 % chez les animaux soumis au régime hyperlipidique pendant 10 semaines, cette régression est significative ($p < 0.05$). (Tableau 11, Fig. 66).

Résultats et Interprétations

Les lapins traités au curcuma montrent une augmentation d'environ **21.73%** de leur poids total relatif. Le test de Student déclare une élévation significative ($p < 0.05$). Par rapport au groupe d'animaux **LE**. Par rapport aux lapins **LT**, une augmentation non significative ($p > 0.5$) (**Tableau 11, Fig. 66**).

Le test de Anova indique une différence significative ($p < 0.05$) chez les trois groupes d'animaux.

Conclusion

Le poids absolu des testicules droits augmente de manière importante et non significative chez les animaux nourris au régime enrichi en l'huile de palme, celui des testicules gauches, l'augmentation est non significative. Le traitement par la poudre de *Curcuma longa* diminue considérablement et non significativement le poids absolu des testicules droits. Celui des testicules gauches, l'abaissement est non significatif.

Le poids absolu total des testicules droits et gauches augmente de manière non significative chez lapins expérimentaux.

La thérapie par le curcuma baisse considérablement et de manière non significative.

Le régime enrichi en lipide diminue de manière significative le poids relatif des testicules droits et gauches.

Quant au traitement à la poudre de *Curcuma longa*, le poids relatif des deux testicules augmente de manière importante significative, l'augmentation enregistre **21.73 %**.

Le poids relatif total des deux gonades s'abaisse significativement.

Le traitement par la poudre de *Curcuma longa* l'augmente de manière significative

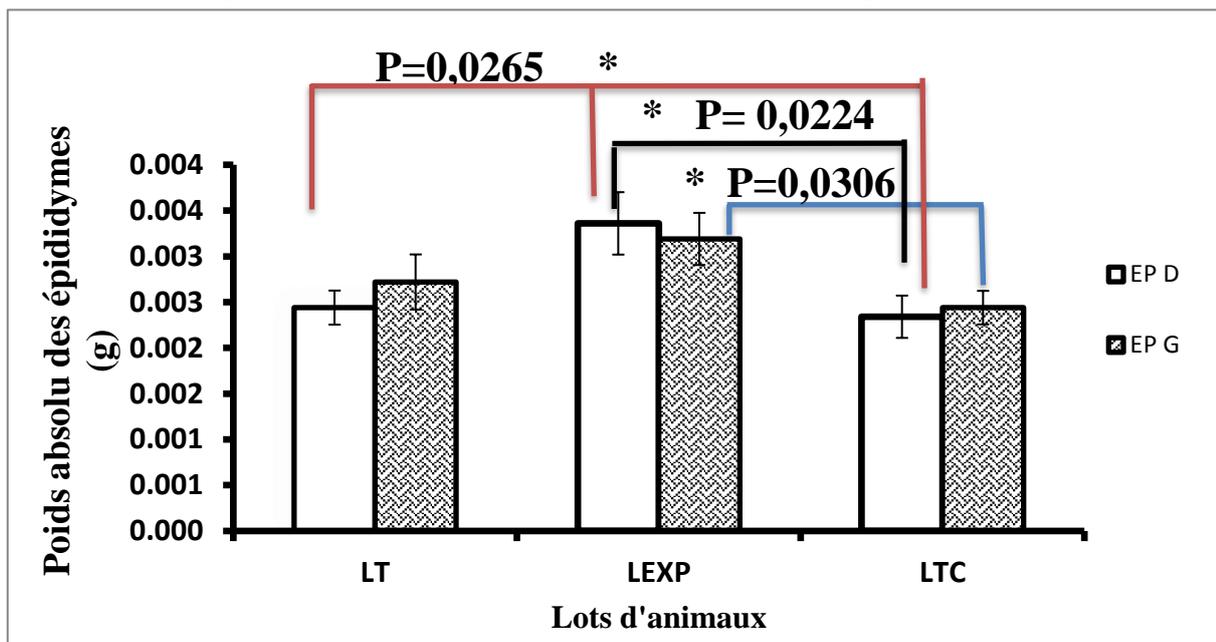
I. 4.1. Poids absolu des épидидymes des témoins, expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Tableau 12: Poids absolu des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*.

Résultats et Interprétations

Lots	LT (Témoins)	LE (Expérimentaux)	LC (Traités par la poudre du <i>Curcuma longa</i>)
Moyenne du poids absolu des épидидymes droits \pm ESM	2,438 \pm 0,186	3,362 \pm 0,341	2,339 \pm 0,231
Moyenne du poids absolu des épидидymes gauches \pm ESM	2,723 \pm 0,301	3,187 \pm 0,258	2,437 \pm 0,183
Moyenne du poids absolu des épидидymes droits + gauches \pm ESM	5,102 \pm 0,444	6,493 \pm 0,589	4,776 \pm 0,392

Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne



LE Vs LT: * $p > 0.05$. LC Vs LE: * $p > 0.05$. LC Vs LT: * $p < 0.05$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma. EPD : épидидyme droit ; EPG : épидидyme gauche.

Figure 67 : Poids absolu des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

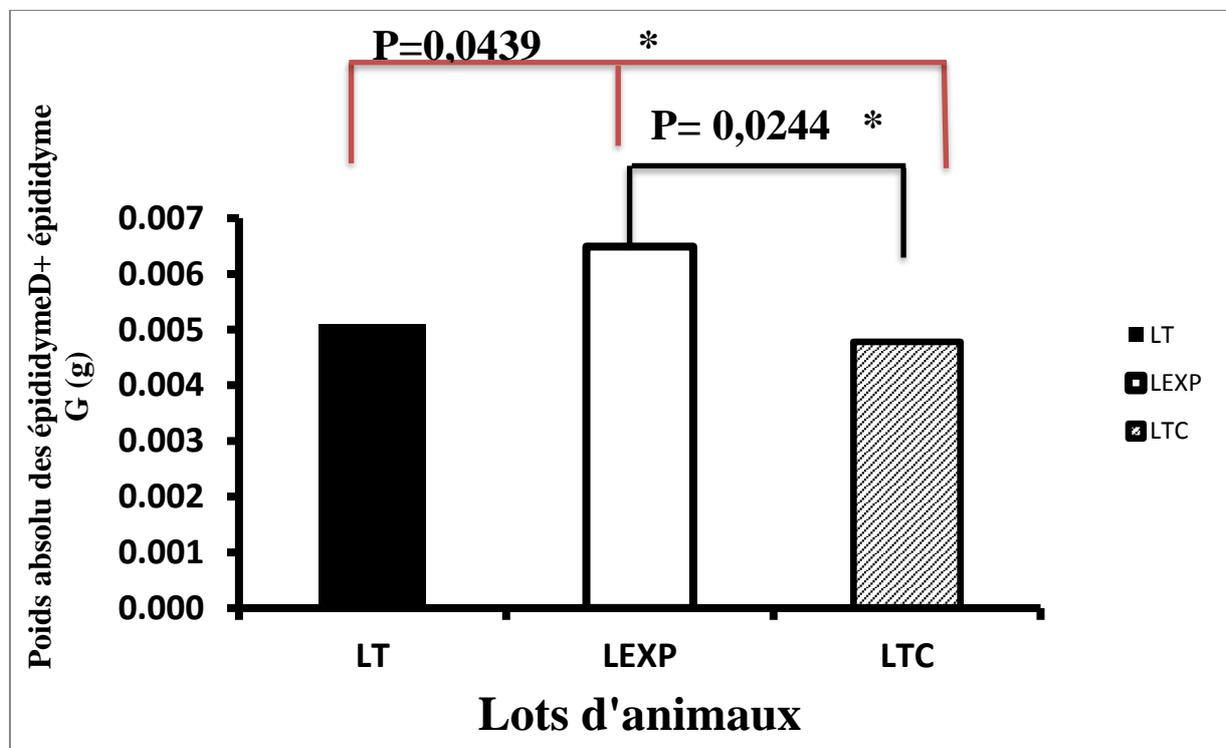
Par rapport aux lapins du lot **LT**, les lapins nourris au régime hyperlipidique révèlent une augmentation de leur poids épидидymaire droit, cette hausse est non significative (**Tableau 12**, **Fig. 67**).

Résultats et Interprétations

Le régime riche en graisse augmente le poids épididymaire gauche de **17.04 %** chez les animaux expérimentaux par rapport aux témoins (**Tableau 12, Fig. 67**).

Les lapins traités au curcuma montrent une réduction d'environ **23.53%** de leur poids épididymaire gauche. Le test de Student déclare une diminution significative par rapport au groupe d'animaux **LE**. Par rapport aux lapins **LT**, une réduction non significative (**Tableau 12, Fig. 67**).

Par rapport à l'épididyme droit, le poids absolu diminue aux animaux **LE**, la valeur atteint de **30.42%**, cette chute est statistiquement significative ($p < 0.05$). Par rapport aux animaux témoins, le poids épididymaire droit régresse est-elle non significatives (**Tableau 12, Fig. 67**).



LC Vs LE: $*p > 0.05$. LC Vs LT: $*p < 0.05$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma. EPD : épididyme droit ; EPG : épididyme gauche.

Figure 68 : Poids absolu total des épididymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Chez les lapins **LE**, le poids total élève, cette augmentation est non significative ($p > 0.05$) par rapport aux lapins témoin (**Tableau 12 Fig.68**).

Résultats et Interprétations

Les lapins traités au curcuma montrent une réduction d'environ **26.44%** de leur poids total. Le test de student déclare une chute significative (**p<0.05**) par rapport au groupe d'animaux **LE**. Par rapport aux lapins **LT**, cette baisse est non significative (**Tableau 12 Fig.68**).

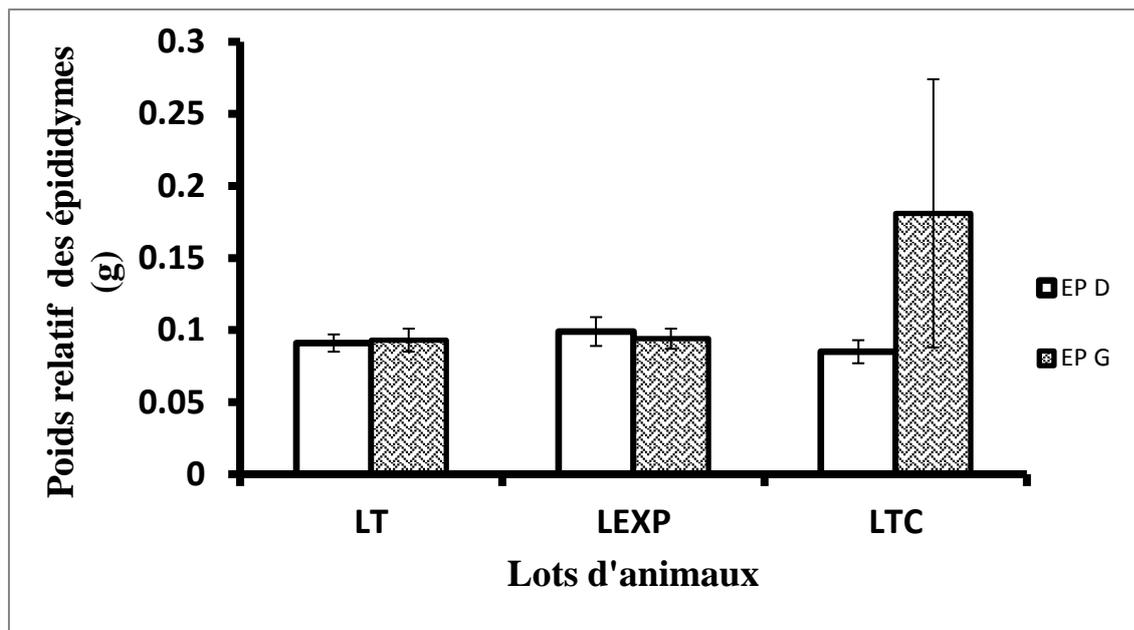
Le test de Anova indique une différence significative (**p <0 .05**) chez les trois groupes d'animaux.

I. 4.2. Poids relatif des épididymes des lapins témoins, expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Tableau 13: Poids relatif des épididymes droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*.

Lots	LT (Témoins)	LE (Expérimentaux)	LC (Traités par la poudre de Curcuma)
Moyenne du poids relatif des épididymes droits ± ESM (g/100g)	0,091 ± 0,006	0,099 ± 0,010	0,085 ± 0,008
Moyenne du poids relatif des épididymes gauches ± ESM (g/100g)	0,093 ± 0,008	0,094 ± 0,008	0,181 ± 0,093
Moyenne du poids relatif des épididymes droits ± épididyme gauche ± ESM (g/100g)	0,187 ± 0,016	0,192 ± 0,017	0,174 ± 0,014

Résultats et Interprétations



$p > 0.05$: [LE Vs LT]; $p > 0.01$: [LC Vs LE]. $p > 0.05$: [LC Vs LT]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma

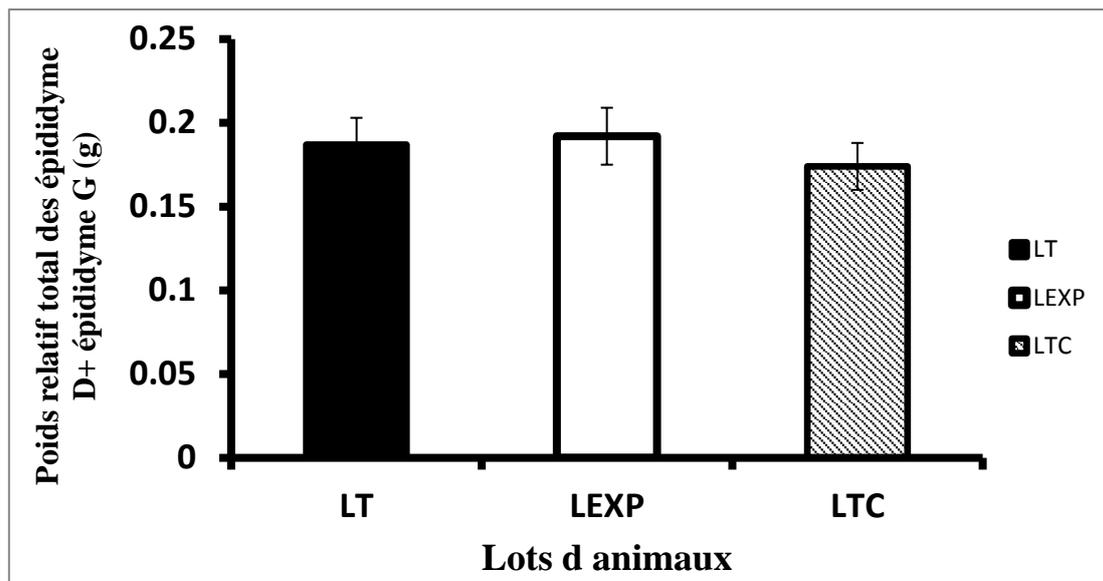
Figure 69: Poids relatif des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le poids relatif de l'épididyme droits augmenter chez les lapins soumis au régime hyperlipidique, cette augmentation est statistiquement non significative (**Tableau 13, Fig.69**).

Pour ce qui est l'épididyme gauche, le poids relatif augmenter par rapport aux animaux témoins, cette élévation est non significatives ($p > 0.05$) (**Tableau 13, Fig. 69**).

Les animaux traités au curcuma présentent une forte augmentation non significative ($p > 0.05$) du poids relatif de l'épididyme gauche par rapport aux lapins expérimentaux et témoins, (**Tableau 13, Fig. 69**).

Pour l'épididyme droit, le poids relatif diminue par rapport aux animaux expérimentaux et témoins, ces diminutions est non significatives ($p > 0.05$) (**Tableau 13, Fig. 69**).



$p > 0.05$: [LE Vs LT]; $p > 0.01$: [LC Vs LE]. $p > 0.05$: [LC Vs LT]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma

Figure70: Poids relatif total des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le poids relatif total des épидидymes droits et gauches se lever chez les animaux soumis au régime hyperlipidique pendant **10** semaines, cette augmentation est non significative (**Tableau 13, Fig. 70**).

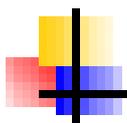
Par rapport aux expérimentaux et témoins, le traitement par le curcuma induit une baisse qui est statistiquement non significative (**Tableau 13, Fig. 70**).

Conclusion

Le poids absolu et relatif des deux épидидymes augmenté non significativement chez les lapins expérimentaux.

Le curcuma induit une forte augmentation du poids relatif de l'épididyme gauche **92.55%** et une diminution non significative de celui d'épididyme droits.

Le traitement à la poudre de *Curcuma longa* diminue le poids absolu des deux épидидymes de manière significative



Discussion

Discussion

Au terme de cette investigation qui a duré **10** semaines, nous avons analysé l'impact de la poudre de la *Curcuma longa* sur le poids corporel, les taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes, de la testostérone, le poids du tissu adipeux, des testicules et des épидидymes, chez le lapin mâle, soumis à régime standard enrichi en l'huile de palme.

1. Poids corporel et Poids du tissu adipeux des lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la Curcuma longa

Nos lapins consommant une nourriture riche en l'huile de palme présentent un gain pondéral moyen de 2.07 ± 0.06 kg, au cours de la **1^{ère}** semaine, celui-ci persiste jusqu'à la fin de la diète hyperlipidique, notant une valeur de $2,87 \pm 0,04$ kg, la hausse pondérale est hautement significative (**$p < 0.001$**). Sachant qu'à la **3^{ème}** semaine, le poids corporel augmente avec une valeur de 2.45 ± 0.03 kg marquant **35.35%**. La hausse pondérale est extrêmement significative (**$p < 0.0001$**) a réapparue à la **5^{ème}** semaine, notant **49.72%**. Puis à la fin de RHL la hausse est marquée par **58.56%** elle est hautement significative.

Les lapins témoins présentent une élévation qui passe de 1.75 ± 0.07 kg à 2.55 ± 0.06 kg, la hausse correspond à **45.71%**. Pareillement, chez les lapins soumis à la diète supplémentée de l'huile de palme, le poids absolu du tissu adipeux augmente considérablement et de manière extrêmement significative (**$p < 0.0001$**), au cours de la **10^{ème}** semaine, par rapport aux lapins témoins, notant une hausse de **165 %**.

Nos résultats de poids corporel rejoignent ceux de **Hamlet et al. (2008)**, qui ont rapporté une augmentation progressive du poids corporel au cours du temps, aussi bien pour les animaux témoins que pour ceux soumis au régime standard de laboratoire enrichi en lipides, chez les rats *Rattus norvegicus*. Ces résultats rejoignent aussi ceux de **Ayeleso et al. (2012)**, qui rapportent les mêmes effets chez les animaux soumis au **RHL**. Des résultats similaires de **Adjouaet al. (2019)** chez le rat Wistar. **Sinha et al. (2009)** rapportent des résultats identiques, chez les lapins angoras britanniques. Ces résultats indiquent que l'huile de palme pourraient avoir un effet hyperlipidémiant, chez les lapins de la souche synthétiques.

Cette augmentation peut être expliquée par le fait que l'huile de palme contient naturellement l'acide palmitique, qui est un acide gras saturé. **D'après Faguohl (2020)**, l'augmentation de la proportion de cet acide gras, provoque une baisse du taux d'oxydation des lipides et diminuant le métabolisme, conduisant à la prise de poids.

Discussion

Pour ce qui est tissu adipeux, nos résultats vont dans le même sens que ceux d'Arner(2003), montrant une corrélation positive entre la taille des adipocytes et la prise de poids. Chez nos lapins soumis au **RHL**, le tissu adipeux viscérale s'hypertrophie. Cette hypertrophie peut être justifiée par la masse grasse qui augmente par multiplication des adipocytes, c'est l'hyperplasie adipocytaire, ou par augmentation de la taille des adipocytes, c'est le cas d'hypertrophie adipocytaire.

Après traitement par la poudre de *Curcuma longa*, nos lapins présentent une chute pondérale moyenne de 2.79 ± 0.08 kg, attient de **4.45%**, au cours de la **1^{ère}** semaine de traitement, puis à la fin de traitement la valeur est de enregistre $2,75 \pm 0,06$ kg, cette baisse est extrêmement significative (**P<0.0001**), Marquant **18.63%**. par rapport à celle des lapins soumis au régime hyperlipidique qui montrent une augmentation de **22.91%** la valeur est de enregistre $3,38 \pm 0,06$ kg.

Les lapins traités à la poudre de *Curcuma longa* dévoilent une baisse du poids de tissu adipeux par rapport aux lapins soumis à la diète hyperlipidique et, cette dernière enregistre **60.37 %** celle-ci est extrêmement significative (**p<0.0001**), par contre une faible augmentation par rapport aux animaux témoins notant **5 %**.

Nos résultats rejoignent ceux de **Akira et Teruo (2001)** qui ont démontré des concentrations hépatiques de triacylglycérol et de cholestérol significativement plus faibles, chez les rats mâles Sprague-Dawley traités par le curcumin. Ces résultats indiquent que les curcuminoïdes alimentaires ont un pouvoir hypolipémiant et possède une action bénéfique anti-obésité.

Statut hormonal

1. Testostéronémie chez les lapins soumis à régime hyperlipidique et traités par la poudre du rhizome de *Curcuma longa*

Nos résultat sont mis en évidence une augmentation de la testostéronémie, chez nos lapins soumis au **RHL**, par rapport aux lapins témoins, la valeur est de 5.24 ± 1.09 (ng/ml), celle-ci est statistiquement significative (**p<0.05**), enregistre **146%**.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Soltani et al. (2013)**, rapportant un taux élevé de testostérone plasmatique chez les lapins mâles obèses. Par contre nos résultats ne rejoignent pas ceux de **Yang et al. (2005)** ; **Wanget al. (2005)** ; **Vigueraset al.(2010)**, qui ont démontré une diminution des taux plasmatiques de la testostérone et une augmentation de celle de l'œstradiol,

Discussion

chez le rat soumis à régime hyperlipidique. **Haeriet al. (2006)**, ont indiqué une augmentation du nombre des spermatogonies, des spermatozoïdes, des cellules de Leydig et les spermatozoïdes ainsi une hypertrophie des cellules de Sertoli, accompagnée de l'augmentation des hormones telles que la **FSH** et la **testostérone**, après administration de l'huile essentielle de la sarriette (**SKEO**).

En fait, la testostérone est une hormone, dérivée du cholestérol, l'administration d'un régime à base de l'huile de palme, riche en acide gras saturés, augmente la synthèse de la testostérone. Après, une fraction de la testostérone est aromatisée en œstradiol, tandis que l'autre partie est libérée dans la circulation sanguine, entraînant une augmentation de la testostérone plasmatique et par la suite une réduction du taux de testostérone testiculaire. Le testicule contribue à **15 %** des œstrogènes circulants (**Hemsellet al., 1974**).

Soltani et al. (2013) ont expliqué l'augmentation du taux plasmatique de la testostérone par l'augmentation de la quantité d'insuline plus élevée que la normale dans le sang, provoquant ainsi une l'hyperinsulinémie, qui peut stimuler la production de testostérone (**Adashiet al., 1982**).

Le traitement par le *Curcuma longa* révèle une baisse de la concentration plasmatique de testostérone, d'une manière non significative, d'environ **67.17 %**, par rapport aux animaux **LE** d'une valeur correspondant à $1.72 \pm 1.09 \text{ ng/ml}$.

La diminution de la testostéronémie pourrait être expliquée à la diminution de l'absorption du cholestérol, qui stimule la production de testostérone, en augmentant l'activité de l'enzyme cholestérol-7 α hydroxylase. D'après **Feng et al. (2010)**, la curcumine révèle un effet hypocholestérolémiant

2. Taux de la FT4 chez les lapins soumis au régime hyperlipidique et traités par la poudre de rhizome de *Curcuma longa*

Notre étude a mis en évidence une augmentation non significative de la concentration plasmatique de la **FT4**, chez nos lapins soumis à un **RHL** par rapport aux lapins témoins, celle-ci enregistre **27.51%**, marquant une valeur de $8.99 \pm 0.98 \text{ pg/ml}$.

Nos résultats ne rejoignent pas ceux de **Shan-shan Shao et al. (2014)**, démontrant une diminution évidente des taux sériques de **TT4** et **FT4**, chez les rats soumis à un régime enrichi en graisses. Pareillement, les travaux de **Shao et al. (2014)**, ont démontré une diminution des

Discussion

taux plasmatiques de la **TT4** et **FT4** chez les rats Sprague-Dawley, soumis à un régime enrichi en graisse de lard, pendant **18** semaines. **El-Sayed et Ibrahim (2020)** ont également noté des taux nettement réduits de thyroxine totale (**TT4**), de thyroxine libre (**FT4**) et des taux sériques accrus de **TSH** chez les rats albinos femelles adultes soumis à la diète hyperlipidique pendant 12 semaines. De plus, **Han et al. (2012)** ont observé une altération histo-morphologique similaire chez la souris. Ces chercheurs ont prouvé que le **RHL** et l'excès d'iode ont un effet dommageable plus puissant ou grave sur la glande thyroïde, par rapport l'effet seul de l'excès d'iode.

Les résultats mentionnés chez le rat, peuvent être en harmonie ou en concordance avec les conclusions de **Biondi (2010)**, chez l'homme.

Ce chercheur a pu supposer une association ou corrélation entre l'obésité, l'augmentation des taux de la leptine, de la TSH, des modifications de la structure et de la morphologie de la glande thyroïde et la survenue d'une hypothyroïdie manifeste et infraclinique.

Le déficit en hormones thyroïdiennes chez les patients obèses, en particulier le profil Subclinique, peut être non diagnostiqué. Par la suite, ces patients obèses continuent à gagner du poids et avoir des troubles du profil lipidique, ce qui conduit ainsi à une corrélation entre obésité et l'hypothyroïdie.

La thérapie par le *Curcuma longa*, révèle une augmentation du taux de **FT4** plasmatique d'environ **15.35%**, la hausse est non significative, par rapport au groupe de lapins **LE**, la valeur est de 10.37 ± 0.62 pg/ml. Par contre l'élévation est significative par rapport aux lapins **LT** d'environ **47.09%**.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **El-Sayed et Ibrahim (2020)**, qui ont rapporté une amélioration du profil lipidique, des taux sériques de **TSH** et d'hormones thyroïdiennes chez les rats traités par la metformine. Ce traitement améliore nettement la structure et la fonction de la glande thyroïde.

Hu et al. (2017) ont rapporté une baisse du poids corporel, des symptômes tels que la diarrhée, l'irritabilité et une hausse notable des taux des hormones thyroïdiennes comme **FT3** et **FT4**, chez les rongeurs soumis au traitement à la metformine.

Selon **El-Sayed et Ibrahim (2020)**, le taux sérique de **TSH** a également diminué de manière significative.

Les résultats précédents énoncent que la metformine peut altérer la fonction thyroïdienne et peut induire un état d'**hyperthyroïdie**.

Discussion

Karimifar et al. (2014) ont noté que la metformine pourrait produire un « effet tampon » sur le taux de TSH sanguin. Lors de l'administration de la metformine, la concentration de la **TSH** (hormone stimulant la glande thyroïde), redevient normale.

De plus, **Krysiak et Okopien (2011)** ont suggéré que la metformine peut modifier l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien, au sein des tissus périphériques, en agissant directement sur la glande thyroïde elle-même.

De plus, **Anil et al. (2016)** ont déclaré que l'échographie révèle une diminution significative du volume de la glande thyroïde et de la taille des nodules au cours du traitement par la metformine.

Ittermann et al. (2013) ont également rapporté une augmentation du volume de la glande thyroïde et une plus grande fréquence du goitre incident et nodules chez les patients atteints de diabète sucré. Par ailleurs, les patients diabétiques traités par la metformine avaient un volume relativement réduit de la glande thyroïde et un risque plus faible de développer des nodules thyroïdiens. Les études précitées ont démontré que la metformine peut avoir un effet antagoniste **anti-TSH** et aussi peut augmenter la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. L'étude actuelle d'**El-Sayed et Ibrahim (2020)** a également ajouté que la metformine améliore la structure de la glande thyroïde. En d'autres termes, la metformine peut corriger les changements structurels et fonctionnels, qui se produisent au niveau de la glande thyroïde, dans le cas d'obésité. Cependant, des études plus associées et supplémentaires sont nécessaires, pour analyser mieux l'action de la metformine et par la suite, éclaircir les bases physiopathologiques de la glande thyroïde des patients obèses.

Morphométrie des testicules et épидидymes des lapins soumis à régime hyperlipidique et traités à la *Curcuma longa*

1. Poids des testicules des lapins soumis à régime hyperlipidique et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Chez nos lapins soumis à la diète supplémentée de l'huile de palme, le poids absolu des testicules droits et gauches augmentent considérablement et de manière non significative par rapport aux lapins témoins, notant respectivement une hausse de **5.3% et 1.66 %**.

Nos résultats rejoignent ceux de **Adibmoradi (2012)**, qui rapportent une amélioration de la masse testiculaire en améliorant le développement des testicules avec de l'huile de poisson. Ces mêmes résultats sont indiqués par **Suraiet al. (2000)**, montrant une augmentation notable de

Discussion

1,8 fois plus importante du poids testiculaire, chez le poulet à griller, soumis à la diète alimentaire enrichi en huile de thon, pendant **60** semaines.

Par contre les travaux de **Hebbouche et Larbi (2020)** ont montré chez la même espèce de lapin, soumis à la même diète hyperlipidique, une baisse significative du poids absolu des testicules droits, la diminution est de **11.11%**, le poids testiculaire gauche diminue de manière non significative, la réduction est de **15.56%**.

L'augmentation du poids absolu testiculaire serait due probablement à une prolifération cellulaire au niveau de des tubes séminifères suite à une augmentation importante de la testostérone plasmatique (**Garcia-tomas et al.,2007**). Également, cette hausse peut être due à une inflammation des testicules, provoquée par le régime hyperlipidique. Par contre, **Soltani et al. (2013)** ont expliqué cette augmentation par l'effet du régime hyperlipidique, induisant une accumulation des lipides dans les espaces inter tubulaires, qui pourrait être à l'origine d'un œdème, qui a provoqué l'augmentation du poids des testicules et conduit au développement d'une «graisse testis».

Aussi, le poids relatif des testicules droits diminue de **13.89 %** de manière non significative, quant aux testicules gauches la chute est de **21.42 %** de manière significative chez nos lapins expérimentaux.

Nos résultats corroborent avec ceux de **Mu et al. (2016)**, démontrant une baisse importante et significative du poids relatif testiculaire chez les rats soumis à la diète enrichie en lipides, pendant **8** semaines par rapport aux témoins. De même les travaux de **Wang et al. (2019)**, ont montré une régression du poids relatif des testicules chez les rats SpragueDawley soumis à un régime hyperlipidique pendant **13** semaines. Similairement, **Hebbouche et Larbi (2020)**, ont déclaré une légère diminution du poids relatif des testicules droits, la baisse est de **12.12%**, alors que les testicules gauches affichent une très faible diminution du poids relatif, la réduction atteint **2.27%**.

Jensen et al. (2004) ; **Mu et al. (2016)** ; **Wang et al. (2019)** ont indiqué une spermatogenèse perturbée chez les rats nourris d'une diète hyperlipidique, caractérisée par une diminution du poids testiculaire, des tubules séminifères atrophiés, une réduction du nombre des cellules spermatogénétiques et interstitielles et des taux hormonaux anormaux.

Discussion

De nombreuses études antérieures ont prouvé des lésions histopathologiques testiculaires et une diminution du poids des organes reproducteurs suite au régime enrichi en lipides (**Gujjalaet al., 2016 ; Bishtet al., 2017**).

Selon **Wang et al. (2019)**, les dommages testiculaires induits par une diète hyperlipidique sont soutenus par la diminution des poids relatifs des testicules, les paramètres du sperme, les taux de sériques bas de testostérone, qui peuvent être les conséquences d'un stress oxydant élevé et l'apoptose excessive au sein des testicules.

Au sein des testicules, le stress oxydatif a été déjà considéré comme puissant inducteur de l'apoptose cellulaire. De nombreuses études ont révélé que l'apoptose excessive des cellules germinales joue un rôle clé dans le dysfonctionnement du système reproducteur masculin, provoqué par un régime hyperlipidique (**Erdemiret al., 2012 ; Bishtet al., 2017**).

L'équilibre entre la prolifération et la mort cellulaire est important pour le déroulement de la spermatogénèse. En tant que type de mort cellulaire, l'apoptose des cellules germinales testiculaires est un mécanisme physiologique important dans la régulation de la population de cellules germinales (**Allan et al., 1992 ; Hikimet al., 1995**). Une augmentation de l'apoptose des cellules germinales a été observée au sein des lésions testiculaires, induites par les stimuli (**Lee et al., 1999- Hasegawaet al., 1998**), ainsi l'apoptose des cellules germinales contribue à l'atrophie testiculaire et l'infertilité masculine (**Maneeshet al., 2005**).

Aussi, La leptine est synthétisée par des tubules séminifères (**Campfieldet al., 1996 ; Glander et al., 2002**), cette hormone s'est avérée avoir des effets importants sur la fonction de la reproduction (**Caprioet al., 2001**), cela est confirmé chez des souris Ob stériles déficientes en leptine (**Zhang et al., 1994**). De plus, la leptine agit directement sur les testicules et module la spermatogénèse (**Ma et al., 2011**). Aussi, la leptine servant comme un inhibiteur de la stéroïdogénèse au niveau testiculaire (**Fui et al., 2014 ; Isidoriet al., 1999**) et influant sur le poids des testicules, le diamètre des tubules séminifères et le nombre des cellules germinales (**Yuan et al., 2014**). L'étude de **Mu et al. (2016)**, rapporte une augmentation du nombre des récepteurs de la leptine et aussi une élévation des taux de leptine sérique au niveau des testicules des rats soumis à une diète hyperlipidique.

Nos lapins soumis à un régime hyperlipidique ont présenté aussi une inflammation au niveau de leurs testicules qui se manifestait par une rougeur et un gonflement.

Pareillement, **Hebbouche et Larbi (2020)** ont observé aussi une inflammation au niveau des testicules des lapins soumis au même régime, celle-ci se révélait par une rougeur, un gonflement, un abcès et des saignements.

Discussion

L'obésité et le régime riche en graisses provoque des effets indésirables sur les paramètres de la reproduction, ceux-ci sont largement documentés dans la littérature (**Guerinet *et al.*, 2003 ; Bakoset *et al.*, 2011;**).

De nombreuses études effectuées sur le régime de type cafétéria, ont montré une relation entre l'augmentation du stress oxydatif et l'inflammation (**Carillon *et al.*, 2013 ; Johnson *et al.*, 2016 ; Gil-Cardoso *et al.*, 2017**), qui perturbent la morphofonction des testicules. **Brunettiet *al.* (2010)** ont démontré une augmentation des taux de prostaglandine **E2** au sein du parenchyme testiculaire, pouvant induire la prolifération désordonnée des cellules germinales testiculaires, favorisant ainsi l'installation d'un cancer, chez les jeunes patients nourris d'un régime de type cafétéria.

Nos résultats indiquent une diminution considérablement non significative du poids absolu rapport aux lapins **LE**, les baisses sont respectivement **3.72% et 1.04%**, après thérapie par la plante

Nos résultats rejoignent ceux de **El-Sweedy(2007)**, rapportant une baisse du poids des testicules chez les rats cafétéria traités la dose de **25 mg/kg** des feuilles de la *Curcuma longa* (Turmeric), pendant **35** jours. Des résultats similaires sont rapportés par **Hebbouche et Larbi (2020)**, signalant une baisse significative du poids absolu des testicules droits, la baisse est de **20%**, chez les lapins traités à la dose **12g** de la poudre de *Curcuma longa*, alors que les testicules gauches subissent une légère régression, correspondant à **10.53%**.

Cette diminution est peut être expliqué que parmi les effets bénéfiques de la poudre de *Curcuma longa*, l'effet anti -inflammatoire permettant de corriger le dysfonctionnement de la spermatogénèse, provoquée par une diète hyperlipidique.

Quant au poids relatif des testicules gauches, nos résultat sont signalé une augmentation significative importante de **21.73%**. Pour les testicules droits, la hausse est non significative, enregistrant **19.35 %**.

Nos résultats vont dans le même sens que ceux de **Mu *et al.* (2016)**, qui ont révélé que le traitement à la curcumine améliorerait les testicules atrophiés, se manifestant par une augmentation du poids testiculaire, une augmentation du diamètre des tubules séminifères et une augmentation du nombre de cellules spermatogénétiques et interstitielles. De plus, le traitement à la curcumine a amélioré aussi les taux hormonaux déréglés. Dans l'ensemble, la

Discussion

curcumine a des effets protecteurs, permettant de corriger le dysfonctionnement de la spermatogénèse, provoquée par une diète hyperlipidique.

Selon **Mu et al. (2016)**, le traitement à la curcumine a décliné les taux d'expression protéique de Fas, Bax et de caspase clivée 3 (facteurs apoptotiques) et a augmenté l'expression de Bcl- xl. Notamment, cette thérapie a réduit l'apoptose des cellules germinales, induite par un régime hyperlipidique.

Aussi, ces mêmes chercheurs ont indiqué une régulation des taux de la leptine et ses récepteurs suite au traitement à la curcumine.

Par contre les travaux de **Hebbouche et Larbi (2020)**, ont indiqué que cette même plante abaisse légèrement et de manière non significative le poids relatif des testicules droits et gauches, notant respectivement une diminution de **12.07 %** et **15.50 %**.

D'après ces mêmes auteurs, les lapins traités à la dose **12g** de la poudre du rhizome de *Curcuma longa*, le poids testiculaire n'augmente pas de manière significative, ceci pourrait être expliqué à la dose utilisée et à la durée de traitement qui devrait être prolongée jusqu'à deux mois, cela permettrait d'avoir une amélioration du poids absolu et relatif chez ces animaux. Aussi, la poudre du rhizome contient un mélange de principes actifs, comme la curcumine et autres, qui peuvent avoir des effets synergiques.

En plus, chez nos animaux traités à la poudre de *Curcuma longa*, l'observation macroscopique des testicules révèle une disparition de l'inflammation. Cette même observation est confirmée par **Hebbouche et Larbi (2020)**.

De ce fait, ce type de traitement semble avoir des effets remarquables et bénéfiques sur les dommages oxydatifs testiculaires engendrés par les radicaux libres. Cependant, le curcumin, est un principe actif naturel dérivé du rhizome de la *Curcuma longa*, révélant d'autres effets bénéfiques comme antioxydants, antimutatifs, anti-inflammatoires et antitumorogènes (**Li et al., 2007 ; Shenet al., 2007**).

Les causes de l'infertilité sont largement diverses, comprenant des infections telles que la tuberculose génitale, ainsi que l'inflammation, les désordres hormonaux, la faible quantité des spermatozoïdes, la stérilité, des facteurs congénitaux, médicaments, traumatismes et troubles endocriniens. Le mécanisme par lequel ces plantes augmentent les chances de la fertilité n'est pas clair. Cependant, les plantes médicinales contiennent des composés phénoliques, en

Discussion

particulier des flavonoïdes qui sont tous deux révélés posséder des activités antimicrobiennes et anti-inflammatoires (Asgaryet *al.*, 2014 ; Bahmani *et al.*, 2016).

En outre, l'augmentation du stress oxydatif est également liée à l'élévation des risques d'infertilité et les flavonoïdes possédant des activités antioxydantes (Baradaranet *al.*, 2014 ; Taghikhaniet *al.*, 2014). Les composés possédant une activité antioxydante sont capables de piéger les radicaux libres, prévenant les dommages des organes (Rafieian-Kopaie et Baradaran, 2013 ; Rouhi-Boroujeniet *al.*, 2017). De nombreuses plantes renferment des composés flavonoïdes révélant une activité antioxydante (Sharafati-Chaleshtoriet *al.*, 2016 ; Rouhi-Boroujeniet *al.*, 2017).

2. Poids des épидидymes des lapins soumis à régime hyperlipidique et traités par la poudre du rhizome de *Curcuma longa*

Chez nos lapins nourris de la diète enrichie en l'huile de palme, le poids absolu de l'épididyme droit augmente de manière non significative, l'augmentation est de **37.89 %**, celui de l'épididyme gauche, la hausse enregistre **17.04 %**. En outre, une augmentation du poids relatif de l'épididyme droit est de **8.79%**, celui de l'épididyme gauche est de **1.07%**chez les lapins soumis à un **RHL**, cette hausse est non significative.

Les travaux de **Hebbouche et Larbi (2020)** ont montré une augmentation légère et non significative du volume de l'épididyme droit chez les lapins nourris de la diète enrichi en l'huile de palme, l'augmentation enregistre **18.28 %**, celui de l'épididyme gauche, la hausse enregistre **20.48 %**.

Nos résultats ne rejoignent pas ceux de **Gómez-Elías et al. (2019)** ; **Wang et al. (2019)**, démontrant une diminution du poids épидидymaire chez les souris nourries par régime hyperlipidique. **Gómez-Elías et al. (2019)** expliquent que cela est lié à une baisse du nombre de spermatozoïdes au niveau épидидymaire. Aussi, ces réductions peuvent être dues à une baisse de la testostéronémie.

Chez nos lapins, l'augmentation du poids de l'épididyme droit et gauche peut être expliquée à l'augmentation du nombre de spermatozoïdes au sein de l'épididyme. Cela coïncide avec l'hypertestostéronémie. Cela peut être expliqué par l'augmentation du nombre d'adipocytes au sein du tissu épидидymaire.

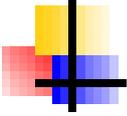
Discussion

Le traitement par le *Curcuma longa* induit une diminution significative du poids absolu de l'épididyme gauche, enregistrant **23.53%** par rapport aux **LE** et celui de l'épididyme droit la baisse est de **30.42%**.

Quant au poids relatif des épididymes droits et gauches, le traitement par la poudre du rhizome de *Curcuma longa* a induit une augmentation d'épididyme gauche et diminution d'épididyme droit. Qui est respectivement de **92.55%** et de **14.14 %**.

D'après **Hebbouche et Larbi (2020)**, la thérapie par la poudre du rhizome de *Curcuma longa* augmente le volume des épididymes droits et gauches, notant une augmentation qui est respectivement de **18.28 %** et **36 %**.

Nos résultats concordent avec ceux de **Wang et al. (2019)**, indiquant une élévation du poids des épididymes chez les rats traités à l'extrait de proanthocyanidine de pépins de raisin. Cette amélioration pourrait être expliquée aux effets antioxydants des molécules bioactives de la poudre de la *Curcuma longa*.



***Conclusion et
perspectives***

Conclusion et perspectives

Les différents examens effectués chez nos lapins, appartenant à la souche synthétique, soumis au régime standard de laboratoire enrichi en l'huile de palme pendant **7** semaines, mettent en évidence :

- Un gain de poids corporel, dérivant d'une élévation de la masse adipeuse viscérale, aboutissant à une obésité.
- Une augmentation de la concentration plasmatique de la testostérone, consécutive d'une hyperactivité de l'axe gonadotrope, cela détermine l'hypergonadisme donc une puberté précoce.
- Une augmentation du taux plasmatique de la thyroxine libre « **FT4** », résultant d'une hyperactivité de l'axe thyroïdienne, ce qui indique une hyperthyroïdie.
- Une hausse du poids absolu des testicules et des épидидymes.
- Une baisse du poids relatif des testicules droits et gauches, qui est à l'origine d'une inflammation provoquée par l'excès des radicaux libres, générés par une lipotoxicité, due au à la diète hyperlipidique
- Chez nos lapins nourris à la diète hyperlipidique, le désordre hormonal ou hypertestostéronémie, l'hyperthyroïdie et l'inflammation testiculaire constituent des indices ou indicateurs de l'infertilité.

Le traitement par la poudre de *Curcuma Longa* représente une stratégie thérapeutique, ciblant la curcumine, comme un principe actif, qui améliore nettement le fonctionnement de l'axe gonadotrope et l'axe thyroïdienne, en régulant ses sécrétions hormonales telles que la **testostérone** et la **FT4**.

- De plus, la curcumine, biomolécule active de la poudre de la *Curcuma longa*, a prouvé une propriété anti-inflammatoire au niveau testiculaire, en inhibant libération des cytokines proinflammatoires, cette amélioration se voit par une disparition de l'inflammation au sein des testicules.

En perspective :

Afin de compléter cette recherche, il serait intéressant d'approfondir ce travail par:

- Réaliser cette étude pendant un laps de temps plus long.
- Augmenter la quantité de l'huile de palme, ainsi la dose de la poudre du rhizome de *Curcuma longa*.
- Augmenter l'effectif des lapins.

Conclusion et perspectives

- Effectuer cette expérimentation sur d'autres souches de lapins.
- Réaliser un dosage des paramètres biochimiques plasmatiques tels que la **glycémie**, la **triglycéridémie**, la **cholestérolémie**, la fraction cardioprotectrice **HDLc** et la fraction athérogène **LDLc**, pour étudier les perturbations métaboliques ou syndrome métabolique, provoqués par le régime hyperlipidique.
- Exécuter un dosage des hormones hypophysaires comme **LH**, **FSH**, pour étudier bien la corrélation avec la testostérone.
- Renforcer cette étude par une étude histomorphométrique afin d'étudier les effets de l'huile de palme sur des paramètres microscopiques (diamètre des tubes séminifères, hauteurs des cellules germinales et des cellules de Laydig.....)
- Accomplir un dosage de quelques marqueurs de l'inflammation tels que **TNF- α** , **l'IL-6**, **MCP1** et le **NF-kB**.

*Référence
bibliographique*

A

- **A ,Amalraj ; A,Pius ; S, Gopi ; and S, Gopi, (2017)**«Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives–A review.» *Journal of traditional and complementary medicine* Vol 7, n°2, pp. 205-233., DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.005>
- **Aboua YG., Brooks N., Mahfouz RZ., Agarwal A., du Plessis SS. (2011).** A red palm oil diet can reduce the effects of oxidative stress on rat spermatozoa. *Andrologia*. p: 1-9.
- **Adashi, E.Y., Fabics, C.H.& Hsueh, A.J.W., (1982).** Insulin augmentation of testosterone production in a primary culture of rat testicular cells. *Biol. Reprod.* 26(2) 270-280.
- **Adjoua yeboua ;Florence Kouakou ; N’guessan . ; jean Paptis ; Oussou ; vergine Atto ; Angone Paulapo 2019** ARTICLE profil des paramètres anthropométriques chez les rats wister soumis à une alimentation enrichie en huile de palme
- **Aggarwal, B.B., Y.J. Surh, and S. Shishodia (2007) ,** *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease.* 2007: Springer US
- **Akram M., uddinS.,afzale A., usmanghanK., Abdul H., mohiuddinE., Asif M. (2010).** Curcuma longa and curcumin, *ROM. J Bioplant Biol.* 55(2): 65-70.
- **Allan DJ ., Harmon BV and Roberts SA. (1992).** Spermatogonial apoptosis has three morphologically recognizable phases and shows no circadian rhythm during normal spermatogenesis in the rat. *Cell Prolif.* 25: 241-250
- **Alvariño J.M.R. (2000).** Reproductive performance of male rabbits. In: *Proc. 7th World Rabbit Congresses.* Valencia Jul., 2000, vol. 8. (1), 13-35.
- **Alvarino M.R. (1993).** control de la reproducción en el conejo.1er éd., IRYDA, mundiprensa 137p.
- **Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB (2008)** Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *BiochemPharmacol*, 76(11), p : 611-1590.
- **ANGEL G R., VIMALA B., Nambisan B. (2013).** Antioxidant and antiinflammatory activities of proteins isolated from eight Curcuma species. *Phytopharmacology.* 4(1), 96-105.
- **Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, et al.(2016)** Metformin decreases thyroid volume and nodule size in subjects with insulin resistance: a preliminary study. *Med Princ Pract.* 2016; 25(3): 233–236, doi: 10.1159/000442821, indexed in Pubmed: 26618447.
- **Araujo CLL. (2001).** Biological activities of L.InstOswaldocruz, 96(5),723-728.
- **ARNER P, (2003).** The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones . *Trends Endocrinol Metab* 14:137-145

Référence bibliographique

- **Asgary S., Rafieian-Kopaei M., Shamsi F., Najafi S., Sahebkar A. (2014).** Biochemical and histopathological study of the antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of cornelian cherry (*Cornus mas L.*) in alloxan-induced diabetic rats. *J Complement Integr Med.* 11(2):63-
- **Ayeleso AO, Oguntibeju OO, Brooks NL. (2012).** Effects of dietary intake of red palm oil on fatty acid composition and lipid profiles in male Wistar rats. *Afr J Biotechnol.* 33, 8275–8279.

B

- **Bahmani M., Sarrafchi A., Shirzad H., Rafieian-Kopaei M. (2016).** Autism: Pathophysiology and promising herbal remedies. *Current Pharmaceutical Design.* 22(3): 277-285
- **Baird D. (2006)-** Rôle des gonadotrophines du follicule préantral au préovulatoire - *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Vol 35, N° 5-C2, p : 24-29, 2006
- **Baradaran A., Nasri H., Nematbakhsh M., Rafieian-Kopaei M. (2014).** Antioxidant activity and preventive effect of aqueous leaf extract of *Aloe Vera* on gentamicin-induced nephrotoxicity in male Wistar rats. *Clinica Terapeutica.* 165(1):7- 11
- **Barone R, (1984).** Anatomie comparée des Mammifères domestiques Tome 3 Splanchnologie 1: Appareils digestif et respiratoire.- Paris : Vigot.- 896p- Boussit (1989). : Reproduction et insémination artificielle en cuniculture
- **Barone R. (2001).** Anatomie comparée des mammifères domestiques.Tome 4 : Splanchnologie2.Edition Vigot Frères: 241-516.
- **BARONE R., (1976).** Anatomie comparée des mammifères domestiques : Tome 4 : Splanchnologie : Laboratoire d'anatomie.-Lyon, ENV.-879p
- **Barrau (1962):** 120. Selon D.E. Sopher (1964 : 95), « The plant must have been domesticated somewhere
- **Barzegar A., Ali A. (2011).** Intracellular ROS Protection Efficiency and Free RadicalScavenging Activity of Curcumin.Plos One. 6 (10); southern Asia [...] selection and domestication [...]must certainly have preceded the time when it was carried eastward across thePacific by Polynesians as far as Easter Island ».
- **Benson MK., Devi K., Fattepur SR. (2010).** Effect of saturated fatty acid rich-dietary vegetable oils on profil, antioxidant enzymes and glucose tolerance in diabetics rats. *Indian J Pharmacol.* 42(3):142-145.)
- **Berson SA and Yallow RS.(1968).** Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J of ClinInvestig.* 47,2725-2751.
- **Biondi B.(2010)** Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 3614–3617, doi: 10.1210/jc.2010-1245, indexed in Pubmed: 20685890.
- **Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. (2017).** Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol.* 14: 470–485

Référence bibliographique

- **BOARD C** , (2017) Reproduction system of malerabbit. <https://www.bioscience.com.pk/topics/zoology/item/417-reproductive-system-of-male-rabbit/amp> consulté le 10 /5/2020
- **Bonnes G., Desclaude J., Drogoul C., Gadoud R., Jussiau R., Le Loc'h A., Montémas L., Robin G. (2005)**. Reproduction des animaux d'élevage. 2ème Ed Educagri:407p.
- **BOULLARD B (2001)**. Dictionnaire des plantes médicinales du monde. Paris : Estem, p.174
- **Boussit D. (1989)**. Reproduction et insemination artificielle en cuniculture chez le lapin. Edite par l'associatiOn fiancaise de cuniculture Diffusion Lavoisier TEC & DOC: 240
- **Bouzabata Amel ; Nihed Ziouche (2013)**, Ethnobotanique et Utilisations traditionnelles de *Curcuma longa* L. en Algerie, Munich, GRIN Verlag, <https://www.grin.com/document/358330>
- **Brunetti L Leone S., Chiavaroli A., Orlando G., Recinella L, et al. (2010)**. Cafeteria diet increases prostaglandin E2 levels in rat prostate, kidney and testis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23: 1073–8.

C

- **C. A. C. Araujo, and L. L. Leon (2001)** «Biological activities of *Curcuma longa* L.» *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Vol 96, n° 5, pp. 723-728, . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762001000500026>
- **Campfield LA., Smith FJ and Burn P. (1996)**. The OB protein (leptin) pathway-a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res.* 28: 619-632.
- **Cano P., nez-Ortega VJ., Larrad A., Carlos F., Toso R., Daniel P., Cardinali., Ana I., Esquifino. (2008)**. Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid-stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocr.* 33: 118–125
- **Caprio M., Fabbrini E., Isidori AM., Aversa A and Fabbri A. (2001)**. Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 12: 65-72.
- **Chavez JA., Knotts TA., Wang LP., Li G., Dobrowsky RT., Florant GL., Summers SA. (2003)**. A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids. *J Biol Chem.* 278: 10297–10303
- **Cheikh Ali, Z (2012)**. Etudes chimiques et biologiques d'*Aframomum sceptrum* (Zingiberaceae) et de la curcumine. Université PARIS-SUD
- **Chevallier, A. (2001)**. Encyclopédie des plantes médicinales. Larousse.
- **Christiansen P., Andersson Am., Skakkebaek NE., Juul A. (2002)**. Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism. *European Journal Endoc* 147,95- 101.

Référence bibliographique

- **Cikrikci, S., Mozioglu, E., & Yilmaz, H. (2008).** Biological activity of curcuminoids isolated from *Curcuma longa*. *Records of Natural Products*, 2(1):19.
- **CREGG Dans Hegel (2015)** (Phytothérapie – Principes généraux Jean-Christophe Létard, Jean-Marc Canard, Vianna Costil, Pierre Dalbiès, Bernard Grunberg, Jean Lapuelle, Commissions nutrition et thérapies complémentaires /1 (N° 1), pages 29 à 35)

D

- **Dadoune JP. et Demoulin P., (2001).** Structure et fonction du testicule chez les mammifères et chez l'homme. Edition INRA, Paris. P256-289
- **Das, P. C. (2014).** Spice Crops Production Technology. Scientific Publishers.
- **Deffieux X., Antoine J.-M. (2003)-** Inhibines, activines et hormone anti-müllérienne : structure, signalisation, rôles et valeur prédictive en médecine de la reproduction - Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, n° 11, p: 900-911, 2003
- **Delaveau P.(1987)** Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates Et condiments. Paris : Albin Michel, p.130-136,
- **Denke MA., Grundy SMM. (1992).** Comparison of effects of lauric and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr*. 56,895-8.
- **Dohle GR., Smit M., et Weber RF. (2003).** Androgens and male fertility. *World J Urol* , 21 (5):341-345.
- **Dufour M.(2014)** Regard d'expert sur l'huile de palme. Mirova, ; 17p

E

- **Eaker, S., Cobb, J., Pyle, A., and Handel, M.A., (2002).** Meiotic Prophase Abnormalities and Metaphase Cell Death in MLH1-Deficient Mouse Spermatocytes: Insights into Regulation of Spermatogenic Progress. *Developmental Biology* 249, 85–95.
- **Edem DO (2002).** Palm oil: biochemical, physiological, nutritional, hematological and toxicological aspects: A review: *Plant foods Hum Nutr*. 57: 317-41.
- **El-Sweedy M., Abdel-Hamid N., El-Moselhy M. (2007).** The role of a mixture of green tea, turmeric and chitosan in the treatment of obesity-related testicular disorders. *J Appl Biomed (De Gruyter Open)*. 5:131–8
- **Erdemir F., Atilgan D., Markoc F., Boztepe O., Suha-Parlaktas B. Sahin S. (2012).** The effect of diet induced obesity on testicular tissue and serum oxidative stress parameters. *Actas Urol Esp*. 36: 153–159.

F

- **faguohl (2020)** site [Effets indésirables de l'huile de palme \(faguohl.com\)](http://faguohl.com)

Référence bibliographique

- **Feng D., Ohlsson L., Duan RD. (2010).** Curcumin inhibits cholesterol uptake in Caco2 cells by down-regulation of NPC1L1 expression. *Lipids Health Dis.* 9:40.
- **Fisher D A. (1996).** Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *The American Association for Clinical Chemistry* vol. 42 no. 1 135-139.
- **Fui MN., Dupuis P and Grossmann M. (2014).** Lowered testosterone in male obesity: Mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl.* 16: 223-231.

G

- **GACEM M . BOLET G .(2005)** .création d'une lignée issue du croisement entre une population locale et une souche européenne pour améliorer la production cunicole en Algérie 11èmes journées de la recherche cunicole 15-18
- **Gacem M., Zerrouki N., Lebas F., Bolet G. (2008).** Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: creation and selection of a synthetic strain. 9th World Rabbit Congress - June 10-13, 2008 - Verona - Italy, 85- 89.
- **García-Tomás M., Sánchez J., Rafel O., Ramon J. et Piles M. (2007)** Physiologie du tissu adipeux par Thierry VERSON t.verson@free.fr<http://t.verson.free.fr>
- **Gardner DG, Shoback D.(2017)** Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9e; 2011 Available at: Accessed: November 11, 2017
- **georges hennen (2001)**livre ENDOCRINOLOGIE de boack superieur en 3 octobre 2001 ; page 236)
- **Gil-Cardoso K., Ginés I., Pinent M., Ardévol A., Terra X et al. (2017).** A cafeteria diet triggers intestinal inflammation and oxidative stress in obese rats. *Br J Nutr.* 117: 218–29
- **Glander HJ., Lammert A., Paasch U., Glasow A and Kratzsch J. (2002).** Leptin exists in tubuli seminiferi and in seminal plasma. *Andrologia.* 34: 227-233
- **Godswill N., Tsomboh- N., Likeng-Li-Ngue B et al. (2016).** Effects of dietary fatty acids on human health: Focus on palm oil from *Elaeis guineensis* Jacq and useful recommendations. *Food Public Health.* 6: 5–85
- **Gómez-Elías M D ., Rainero Cáceres T S., Giaccagli M M., Guazzone VA., Dalton GN ., De Siervi A., Cuasnicu PS., Cohen DJ. (2019).** Association between high-fat diet feeding and male fertility in high reproductive performance mice. *Scientific Reports.* 9:18546.
- **GRAILLE, J (2003)** Lipides et corps gras alimentaires. Éd Lavoisier Paris : Tec et Doc 2003.469p ISBN 2-7430-0594-7
- **Grugeau C., 1995.** Curcuma longa L. Thèse de doctorante en pharmacie. Université limoge
- **Guerin M., Huntley ME., Olaizola M. (2003).** Haematococcus as taxanthin: applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol.* 21: 210–6.
- **GUIGNARD, J.-L (2007).** Botanique. 14e éd. Paris : Masso. 285p. ISBN 978-2-294-04792-3

Référence bibliographique

- **Gujjala S., Putakala M., Gangarapu V., Nukala S., Bellamkonda R., Ramaswamy R. and Desireddy S. (2016).** Protective effect of *Caralluma ombriata* against high-fat diet induced testicular oxidative stress in rats. *Biomed Pharmacother.* 83: 167–176
- **Guldner S (1986)** Les Zingiberacées, une famille à épices. Pharm, Nancy I, p : 86-102.

H

- **Habbachi W, Benhissen S, Ouakid M.L, Farine J. P (2013)** Effets biologiques d'extraits aqueux de *Peganum harmala* (L)(Zygophyllaceae) sur la mortalité et le développement larvaire de *Drosophilamelanogaster* (Diptera-Drosophilidae). *Algerian journal of arid environment*, 3(1), p: 82-88.
- **Haeri S., Minaie B., Gholamreza A., Shekoufeh N., Khorasani R., Esmaily H., Salehnia A. et Abdollahi M. (2006).** Effect of *Saturejakhuzestanica* essential oil on male rat fertility. *Elsevier, Fitoterapia*, 77, 495-499.
- **Han H, Xin P, Zhao L, et al (2012).** Excess iodine and high-fat diet combination modulates lipid profile, thyroid hormone, and hepatic LDLr expression values in mice. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 147(1-3): 233–239, doi: 10.1007/s12011-011-9300-x, indexed in Pubmed: 22222482.
- **Hasegawa M., Zhang Y., Niibe H., Terry NH and Meistrich ML. (1998).** Resistance of differentiating spermatogonia to radiation-induced apoptosis and loss in p53-deficient mice. *Radiat Res.* 149: 263-270.
- **Hazard J. et Perlemuter L. (2000).** *Endocrinologie, Abrégé.* Edition masson, paris : 363-375
- **HEBBOUCHE A ; LARBI R (2020)** Effet de la poudre du *Curcuma Longa* L sur l'hyperlipidémie, les taux plasmatiques de la testostérone et poids testiculaire chez le lapin mâle soumis au régime enrichi en lipides. USDB Blida
- **Hemsell, D.L., Grodin, J.M., Brenner, P.F., Siiteri, P.K. & MacDonald P.C., (1974).** Plasma precursors of oestrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to oestrone with age. *J. Clin. Endocr. Metab.* 38 (3) 476- 479.
- **Hikim AP., Wang C., Leung A., Swerdloff RS. (1995).** Involvement of apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology.* 136: 2770-2775.
- **Hombourger, C. (2010).** Le Curcuma, de l'épice au médicament (Doctoral dissertation, UHP- Université Henri Poincaré).
- **Hu X, Liu Y, Wang C, et al. (2017)** Metformin affects thyroid function in male rats. *Oncotarget.* 2017; 8(64): 107589– 107595, doi: 10.18632/oncotarget.22536, indexed in Pubmed: 29296189

I

Référence bibliographique

- **Idris NA., Samsuddin S. (1993).** Develoments in food uses of palm oil: a brief review .*Palmas*. 15(3):66-69.
- **Isidori AM ., Caprio M., Strollo F., Moretti C., Frajese G., Isidori A Fabbri A. (1999).** Leptin and androgens in male obesity: Evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 84: 3673-3680.
- **ittermann T, Markus MRP, Schipf S, et al. (2013)**Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(1): 9–15, doi: 10.1530/EJE-13- 0101, indexed in Pubmed: 23572084.

J

- **Jacquemard J.C. (2012).** Le palmier à huile; Ed Quae, Collection agriculture tropicale en poche
- **Jansen P.C.M, Grubben G.J.H, Cardon D (2005)** Ressources végétales de l’Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen, Pays-Bas: PROTA, 238 p.
- **Jardin A. et De FourmestrauxN ,(1984)**In Mauvais-JarviS P. medecine de la reproduction maasculine. Ed. Flammarion Med. Sci. 15-23
- **Jayaprakasha G.K.L, Jagan M.R, (2005)** Chemistry and biological activities of C. longa. *Trends in Food Science & Technology*, p : 533-548.
- **Jayaprakasha G.K.L, Jagan M.R, (2005)** Chemistry and biological activities of C. longa. *Trends in Food Science & Technology*, p : 533-548.
- **jean-Michel Lecerf (2013)**(L’huile de palme : aspects nutritionnels et métaboliques. Rôle sur le risque cardiovasculaire, pages 147-159)
- **Jensen TK., Andersson AM., Jørgensen N., Andersen AG., Carlsen E., Petersen JH and Skakkebaek NE. (2004).** Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 82: 863-870
- **Jeong GS., Oh GS., Pae HO., Jeong SO., Kim YC., Shin MK., Seo BY., Han SY., Lee HS., Jeong JG. (2006).**Comparative effects of curcuminoids on endothelial heme oxygenase-1 expression. Ortho-methoxy groups are essential to enhance hemeoxygenase activity and protection. 38; 393–400.
- **Jhonson MH. etEverrit BJ.,(2002).** Reproduction. 5éme Ed anglaise par Fernand le Roy. P 56-57
- **Johnson AR., Wilkerson MD., Sampey BP., Troester MA., Hayes DN et al. (2016).** Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose. *Biochim Biophys Res Commun*. 473: 545–5
- **JOHNSON M, ET AL; . (2002)**Reproduction : spermatogenèse, cellule de leyding et régulation hormonal <http://www.vetopsy.fr/reproduction/male/spermatogenese-leydig.php> consultéle 11.05.2020

Référence bibliographique

- **Jourdan, J.-P. (2015).** Curcuma et curcumine : De l'histoire aux intérêts thérapeutiques. 141.
- **Jurenka JS. (2009).** Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*. A review of preclinical and clinical research, *Altern Med Rev*.

K

- **Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M, et al.(2014)** effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2014; 19(11): 1019–1026, indexed in Pubmed: 25657744.
- **Kegan Paul, Trench, Trüber & Co (1890)**, -624 porigin. Vol.1. Londres
- **Kholi K., ALI.J. Ansari m.J., Raheman Z. (2005).** Curcumin: A natural antiinflammatory agent. *Indian J. Pharmacol.*, 37(3): 141 - 147. Portes E., 2008. Synthèse et Etudes de Tétrahydrocurcuminoïdes. Propriétés Photochimiques et Antioxydantes, Applications à la Préservation de Matériaux d'Origine Naturelle. Thèse de doctorat Université Bordeaux I. 44-46.
- **Krysiak R, Okopien B (2011).** Thyrotropin-lowering effect of metformin in a patient with resistance to thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75(3): 404–406, doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04058.x, indexed in Pubmed: 21521326.
- **Kumar, A., Dora, J., & Singh, A. (2001).** A review on spice of life *Curcuma longa* (turmeric).
- **Kumar, A., Dora, J., & Singh, A. (2001).** A review on spice of life *Curcuma longa* (turmeric).

L

- **Lacoste S (2004)** Les plantes qui guérissent. Éditions Repères-santé.
- **Lambard S, Silandre D, Delalande C, Galeraud DI, Bourguiba S, Carreau S.**
- **lauralee sherwood, hillar klandorf , paul yancey livre physiologie animal de boeck superieur ; année decembre (2016)** , chapitre 7 page 298gy ; thyroïde (Kahal et al., 2017) pages 297 ;298 ;299
- **Laurence et al.,(2015)** . Laurence Fortun-Lamothe, Michèle Theau-Clément, Sylvie Combes, Daniel Allain, François Lebas, Bernadette Le Normand, Thierry Gidenne. De la Biologie a lelevage. Chapitre II: Physiologie ; P 61-70.
- **Lavergne R, Vera R (1989)** Médecine traditionnelle et pharmacopée. étude ethnobotanique
- **Lebas F., Coudert P., De Rochambeau H., Thébault R G. (1996).** 6th world Rabbit congress, Toulouse. 1: 217-222.
- **Lee J., Richburg JH., Shipp EB., Meistrich ML and Boekelheide K.(1999).** The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis, is differentially up-regulated in Sertoli cell versus germ cell injury of the testis. *Endocrinology*. 140: 852-858
- **Lezzat A ., mahmoud F ., hammam O., El-ahwany E., Elwakil E ., Kandil S ., Abu taleb H ., Elsayed M ., hassanein H.,(2016).** Bioactive chemical constituents of *curcuma longa*

Référence bibliographique

L.Rhizomes extract inhibit the growth of humenhepatoma cell ligne (HepG2),acta pharm,66(2016), 387-398 DOI:10.10515/acph-2016-0028

- **Liu L., Shang Y., Li M., Han X., Wang J., Wang J. (2015).**Curcumin ameliorates asthmatic airway inflammation by activating nuclear factor-E2-related factor 2/haemoxygenase (HO)-1 signalling pathway. Clin ExpPharmacolPhysiol. 42: 520–529.
- **Loap S., (2008).** Curcuma (partie I). Phytothérapie. 6: 22–28. doi : 10.1007/s10298-008-0281-7.

M

- **Ma Y., Chen B., Wang H., Hu K., Huang Y. (2011).** Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: Leptin is a good assistant diagnostic marker. Hum Reprod. 26: 294-298.
- **Macari M. et Machado C.R. (1978).** Sexual maturity in rabbits defined by the physical and chemical characteristics of semen.Labo. Anim. 12: 37-39.
- **Mah PM., Wittert GA. (2010).** Obesity and testicular function. Mol Cell Endocr. 316:180-186.
- **Mancini et al, (2015)** Mancini A, Imperlini E, Nigro E, Montagnese C, Daniele A, Orrù S, Buono P. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. Molecules. ; 20(9):17339-61
- **Maneesh M., Jayalekshmi H., Dutta S., Chakrabarti A., Vasudevan DM. (2005).** Role of oxidative stress in ethanol induced germ cell apoptosis. Indian J Clinic Biochem. 20(2): 62–67
- **Marieb N.E. (2006).** Anatomie et physiologie humaines. 6ème ed. renouveau pédagogique : 1096.
- **Martínez J. (2017).** El modernoprometeo: Endocrine System.
- **Mauriès J an-Pierre(2020) comportementaliste Diplômé des Écoles Nationales Vétérinaires Françaises (DENVF) <http://vetopsv.fr/endocrinologie/hormones-hypophysaires/FSH-secretion-fonctions-male.php>**
- **Mba, (2015);** Mba OI, Dumont MJ, Ngadi M. Palm Oil: Processing, characterization and utilization in the food industry. A review. Food Biosci. ; 10: 26–41. /
- **McEwan IJ., Brinkmann AO. (2016).** Androgen Physiology : Receptor and Metabolic Disorders. jun 12. In : De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, Mclachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotexte)
- **Mohamed D A, Elnegrís H M. (2015).** Histological Study of Thyroid Gland after Experimental Exposure to Low Frequency Electromagnetic Fields in Adult Male Albino Rat and Possible Protective Role of Vitamin E Cytology & Histology Volume 6 • Issue 6:37
- **Morel J.M. (2008).**Traité pratique de Phytothérapie, Curcuma longa. 211-212

Référence bibliographique

- **Mu Y., Yan W J., Yin T L., Yang J. (2016).** Curcumin ameliorates high-fat diet-induced spermatogenesis dysfunction. *Molecular Medicine Reports*. 14: 3588- 3594.
- **Muanda F.N. (2010).** Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat. Université Paul Verlaine-Metz
- **Muharis SP., Top AG., Murugan D., Mustafa MR. (2010).** Palm oil tocotrienol fractions restore endothelium dependent relaxation in aortic rings of streptozotocin-induced diabetic and spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res*. 30(3): 209-216.

N

- **N Hamlat ; S Neggazt ; Y Benazzoug ; G Kacimi ; S Chaib ; S Aouichat ; Bougue RAA (2008)** article régime hyperlipidique et processus atheroscléreux chez Ratus norvigus
- **Nutrily (2018)** sur vendredi, mai 18, 2018 ; Curcuma, Curcuminoïdes, Curcumine : explications, :

O

- **Oguntibeju OO., Esterhuysen AJ., Truter EJ. (2010).** Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. *J Med Plant Res*. 4(3): 188-196.
- **Ouis N. (2015).** Etude chimique et biologique des huiles essentielles de coriandre, de Fenouil et de persil, thèse en science. Université d'Oran 1, 198.

P

- **Park, S. M. and Chatterjee, V. K. K. (2005)** ‘Genetics of congenital hypothyroidism’, *Journal of Medical Genetics*, 42(5), pp. 379–389. doi: 10.1136/jmg.2004.024158
- **Payne A, O’Shaughnessy (1996)** .Structure, function and regulation of steroidogenic enzymes in the Leydig cell. In: Payne A, Hardy MP, Russell LD, editors. *The Leydig cell*. Cache River Press; Vienna, IL: 1996. pp. 258–86.
- **Perry M.-C (2008).** Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le Traitement des tumeurs cérébrales. Mémoire : Chimie : Montréal :
- **Pikulthong, V., Teerakathiti, T., Thamchaipenet, A., & Peyachoknagul, S. (2016).** Development of somatic embryos for genetic transformation in *Curcuma longa* L. and *Curcuma mangga* Valeton & Zijp. *Agriculture and Natural Resources*, 50(4): 276-285.
- **Prasad N S., Sarasija S. (1997).** Spectrophotometric estimation of curcumin. *Indian Drugs*. 34: 227-228.
- **Preetha A., Chitra S., Sonia J., Ajaikumar B. K., Bharat B. Aggarwal. (2008).** Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution *Revue Elsevier. Cancer Letters*, 267:133.

R

- **r. SINHA, S. DHUNGEL, M. SINHA, B. H. PAUDEL, N. BHATTACHARYA AND M.B.(2009)** MANDAL Article OBESITY ATTENUATES FORMALIN-INDUCED TONIC PAININ BRITISH ANGORA RABBITS Indian J Physiol Pharmacol 2009; 53(1): 83–8n Recherche Cunicole, Le Mans, France: 49-52.
- **Rahmani F.Z, Zenasni R (2013)** Curcuma longa L. UniversiteAbouBekrBelkaâd, Tlemcen, 142 p
- **Rato, Marco G. Alves, Sílvia Socorro, Ana I. Duarte, José E. Cavaco& Pedro F. Oliveira Published (2012)**Metabolic regulation is important for spermatogenesis
- **Ravindran, P., K. NirmalBabu, and K. Sivaraman(2007)**, Turmeric: The golden spice of life. Turmeric:The Genus Curcuma. CRC Press, Boca Raton, FL, USA,,: p. 1-14.
- **Ravindran, P., K. NirmalBabu, and K. Sivaraman (2007)**, Turmeric: The golden spice of life. Turmeric:The Genus Curcuma. CRC Press, Boca Raton, FL, USA,,: p. 1-14.
- **Roger moatti (1990)** , la phytothérapie , revue des deux mondes , décembre 1990 , page 80)
- **ROMMERTS F (1998).**: Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and non genomic actions. In: Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Nieschlag E., Behre H.M., eds., Berlin, Springer-Verlag, 1998, 1-31
- **Roser J.F. (2008).** Regulation of testicular function in the stallion: an intricate network of endocrine, paracrine and autocrine systems. AnimReprodSci, 2008. 107(3-4): p. 179-96
- **Roughley, P. J.,•& Whiting, D. A. (1973).**Experiments in the biosynthesis of curcumin.Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions, 1: 2379-2388
- **Rouhi-Boroujeni H., Heidarian E., Rouhi-Boroujeni H., Deris F., RafieianKopaei M. (2017).** Medicinal Plants with multiple effects on cardiovascular diseases: a systematic review. Curr Pharm Des. 23(7): 999 – 1015.

S

- **S.M. El-Sayed, H.M. Ibrahim (2020)**Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy
- **Sabbagh M. (1983)** Etude de la sexualité et de la reproduction du lapin domestique *OryctolagusCuniculus* a des températures élevées en corélation avec 1 régulation thermique, le comportement alimentaire et le fonctionnement thyroïdien et surrenalien en perioded adaptation au stress thermique These de Doctorat Vétérinaire, Uiversite de DAKAR Ecole inter-etats des Sciences et Vetentaires 113p.
- **Sajem A, Gosai k (2006)** Traditional use of medicinal plants by the jaintia tribes in north cachar Hills district of Assam, northeast india. J EthnobiolEthnomed, p : 2-33.

Référence bibliographique

- **SANTEN R.J.(1975):** Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men? *J Clin Invest*, 1975, 56, 1555-1563.
- **Sasikumar B (2005)** Genetic resources of Curcuma: Diversity, characterization and utilization. *Plant Genet Resour*, 3, p : 51-230.
- **Senarata S, Kettratad J A, NaLampang P A, Gettongsonga T, Karnjanapak C A, Palasaia A Kangwanrangsan N B, Jiraungkoorskul W B. (2016).** Structural organization of the thyroid gland and interrenal tissue with reference to endocrine parenchyma in short mackerel, *Rastre Iliger brachysoma Agriculture and Natural Resources* Volume 50, Issue 1, January, Pages 60- 63<https://doi.org/10.1016/j.anres.2015.02.002> .
- **Shahide N. (2016).** Valeurs thérapeutique de curcuma. Laboratoire phytomisan France.
- **Shan-shan Shao 1, Yuan-fei Zhao 2, Yong-feng Song 3, Chao Xu 3, Jian-mei Yang 1, Shi-meng Xuan 4, Hui-li Yan 4, Chun-xiao Yu 4, Meng Zhao 1, Jin Xu 1, Jia-jun Zhao (2014)** 1014 Nov;35(11):1411-20. doi: 10.1038/aps.2014.82. Epub 2014 Sep 29. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats
- **Sharafati-Chaleshtori R., Shirzad H., Rafieian-Kopaei M., Soltani A. (2016).** Melatonin and human mitochondrial diseases. *J Res Med Sci*. 21:138
- **Sharma R.A, A.J.G, Steward W.P, (2005)** Curcumin: The Story so far. *European journal of Cancer*, 41, p :
- **Singha R., Dhungel S., Sinha M \$., Paude BH., Bhattacharya N., Mandel MB. (2009).** Obesity attenuates formalin-induced tonic pain in British Angora rabbit. *Ind J Physiol Pharmacol*. 53 (1) :83-87.
- **Sirirugsa P., Larsen K. and Maknoi C. (2007).** The Genus Curcuma L. (Zingiberaceae): Distribution and Classification with Reference to Species Diversity in Thailand. *Gardens*“Bulletin Singapore, vol. 59 (1&2): 203-220.
- **Skinner J.D. (1967).** Puberty in the male rabbit (Brief communication). *J. Reprod. Fert*. 14: 151-154.
- **SOLTANI Y.1,2, AKLIL B.1,3, MOKRANI Z.1,4, HAMOULI Z.1 , HADJ BEKKOUCHE F (2013)** Effects of diet induced obesity on the gonadal axis in the male rabbit: impact of leptin
- **STOCCO D.M.(1997)** A StAR search: implications in controlling steroidgenesis. *BiolReprod*, , 56, 328-336.
- **Swahn, J. Ö., & Ciano, M. (1993).** Lés épices. Gründ.

T

- **Taghikhani A., Afrough H., Ansari-Samani R., Shahinfard N., Rafieian-Kopaei M. (2014).** Assessing the toxic effects of hydroalcoholic extract of *Stachys lavandulifolia* Vahl on rat's liver. *Bratisl Lek Listy*. 115(3):121-4
- **Thibault C. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Ellipses. 936 p.

Référence bibliographique

- **Thibault Ch., Levasseur M.C. (2001)**- La reproduction chez les mammifères et l'Homme - Ellipse Editions Marketing S.A., Paris, 928 p.,
- **Tumova J., Andel M., Trnka J. (2016)**. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. *Physiol Res.* 65: 193-207.
- **Turmeric processing (2015)**. Kerala Agricultural University, Kerala, India 2013.. Retrieved 10 October 2015.

U

- **USDA (2017)**. Foreign Agricultural Service, Office of Global Analysis. February; 36p

V

- **Van Eenoo P, Delbeke FT. (2006)** Metabolism and excretion of anabolic steroids in doping control--new steroids and new insights. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2006;101:161-178.
- **VAN HAREN L., CAILLEAU J., ROMMERTS F.F (1989)**.: Measurement of steroidogenesis in rodent Leydig cells: a comparison between pregnenolone and testosterone production. *Mol Cell Endocrinol*, 65, 157-164.

W

- **Wang S., Wang G., Barton B., Murphy TF., Hwang HF. (2005)**. Impaired sperm function after spinal cord injury in the rat is associated with altered cyclic adenosine monophosphate signaling. *J Androl.* 26 :592-600
- **Watson JL., Hill R., Yaffe PB., Greenshields A., Walsh M., Lee PW., Giacomantonio CA., Hoskin DW. (2010)**. *Cancer Lett.* 297: 1-8.
- **WINTERS S.J., SHERINS R.J., TROEN P. (1984)**: The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. *Metabolism*, 1984, 33, 1052-1059.
- **Wrobelk.H., (1990)** Male reproduction system. In : textbook of veterinary histology. 2ème Ed : 226-243
- **Wun C., (2003)**. Safty and antiinflammatory activity of curcumin. *Compoment Med Res.* 131; 682-91.

Y

- **Yang AJ., Cui H., Cui Y., Ye HC., Li Y. (2005)**. Effects on development of the testicle in diet-induced obesity rats. *Wei Sheng Yan Jiu.* 34 :477-9
- **Ying SY. (1988)**. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle stimulating-hormone. *Endocrinology Rev* 9:267-293.
- **Youssef L. (2016)**. Fonctionnalisation de biopolymères extraits de macroalgues pour encapsuler des principes actifs hydrophobes. Thèse de Doctorat en biochimie.
- **Yuan M., Huang G., Li J., Zhang J., Li F., Li K, Gao B., Zeng L., Shan W., Lin P. Huang L. (2014)**. Hyperleptinemia directly affects testicular maturation at deferents sexual stages in

Référence bibliographique

mice and suppressor of cytokine signaling 3 is involved in this process. *Reprod Biol Endocrinol.* 12: 15.

Z

- **Zerrouki N, BOLET G , BERCHICHE M, LEBAS F , (2005)**. evaluation of breeding performance of a local algerien rabbit population raised in Tizi-ouzou aerea (kabylia) . *word rabbit Sci* 13 (1) 29-37
- **Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman JM. (1994)**. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372: 425-432.
- **Zhang Z., Yu Y., Xu H., Wang C., Ji M., Gu J., Yang L., Zhu J., Dong H., Wang SL. (2017)**. *ToxicolApplPharmacol.* 15: 323:1-8