

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
République Algérienne Démocratique et Populaire**



Université Saad DAHLEB Blida -1-

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME MASTER**

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

Effets thérapeutiques du Chardon-Marie « *Silybum Marianum* » sur
l'activité testiculaire chez le lapin mâle soumis à la diète hyperlipidique.

Soutenue le : 14 / 07 / 2022

Réalisé par :

BENSAFI Boualem

FERROUKHI Redouane

Jury d'évaluation:

Président	Mme. BRADEA Maria Stella	professeur	U.BLIDA 1
Examinatrice	Mme. SAYAD Massiva	MCB	U.BLIDA 1
Promotrice	Mme. BIREM Zahia	MCB	U.BLIDA 1
Co promotrice	Mme.CHABANE Kahina	MAA	USTHB, Alger

REMERCIEMENTS

Nous commençons mes remerciements par louange à Allah qui nous a éclairci le chemin du savoir et nous a donné la volonté et la patience nécessaire pour la réalisation de ce modeste travail.

Nous profitons de cette occasion de gratitude et de reconnaissance pour remercier tous ceux qui, de loin ou de près y ont contribué.

On tient tout d'abord à exprimer toutes notre gratitude à l'ensemble des membres du jury

*Maitre et présidente de jury **Mme. BRADEAM** ;
Maitre et examinatrice du mémoire **Mme. SAYED M**
Et co-promoteur **Mme. CHABANEK***

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail, c'est un grand honneur pour nous.

***Mme. BIREM Z.** Maitre et promotrice du mémoire
Merci pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigoureuse scientifique, de sa patience, sa disponibilité et ses conseils précieux,*

*Un grand MERCI à **Mr. BESSAD M.A.** Notre professeur, pour sa contribution et son aide en nous confiant les cage des lapins , sans lui ce travail aurait pu être dur à se réaliser.*

Nos remerciements vont également aux agents et aux employés de la station expérimentale d'USDB pour leurs aides.

Et aux laboratoire d'analyses médicales Dr Hachmi OULD ROUIS Blida.

DEDICACE

*Je Dédie ce mémoire à mes cher parents
BESNSAFI SAID et **DRAI SALIHA** .*

Pour leurs encouragements et les sacrifices et pour leur soutien moral, leurs conseils, pour m'avoir encouragée et épaulée durant toutes mes études, me boostent ainsi que leur soutien inconditionnel au long de mon parcours universitaire, qui m'a permis de réaliser les études pour lesquelles je me destine et par conséquent ce mémoire. Qu'ils ont endurés dans les moments les plus difficile.

*A toute la famille **BENSAFI** et la famille **DRAI**, et surtout mon cher oncle **DRAI MHAMED** que dieu ait son âme, pour ses conseils et encouragement et me poussent à aller aussi loin que possible.*

*A mon frère **BENSAFI MOHAMED LAMINE** de m'avoir apporté bien plus que votre soutien*

*Sans oublier mon binôme **REDOUANE** de votre professionnalisme et votre savoir-faire. Pour réaliser ce projet avec succès.*

*A mon amis **WALID** et mes collègues.*

Et finalement à toutes les personnes qui ont participé dans la réalisation de ce travail.

BOUALEM



DEDICACE

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents pour leur soutien inconditionnel dans toutes les étapes de ma vie, de votre affection de votre sacrifice et de tous les efforts que vous avez déployés durant toute ma vie, j'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine gratitude et de mon profond respect.

À mes chères frère AMINE et ABDEREZZAK

À mes collègue IMANE et RAYANE

Pour mon binôme BOUALEM pour son soutien, sa patience et sa compréhension au long de ce travail

À ma très chère famille À mes chers amis qui m'ont donné la force de continuer et m'ont permis de réussir mes études, je leur témoigne ici amour sincère et fidélité.

À tous ceux qui me sont chers et les personnes qui se sont intervenues dans ma vie de près ou de loin

REDOUANE



Objectif : Un régime riche en lipides affecte amplement la fonction de reproduction et perturbe l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire chez le lapin mâle. L'objectif principal de la présente étude est l'analyse des effets thérapeutiques du chardon-Marie sur le taux sérique de la testostérone et le poids des testicules chez les lapins *Oryctolagus cuniculus* nourris par un régime hyperlipidique.

Matériel et Méthodes : Cette expérimentation s'est déroulée au niveau de la station expérimentale de l'université Saad Dahleb Blida-1 (USDB), réalisée sur 25 lapins mâles de souche locale *Oryctolagus cuniculus* en bonne santé, leur âge est de 3 mois \pm 1 mois, pesant entre 2078g et 2682g

Ces animaux sont répartis comme suit : Un lot témoin T, constitué de 6 animaux ; recevant l'aliment standard, pendant 12 semaines. Un deuxième lot de 10 animaux expérimentaux (LE), soumis à un régime standard hyperlipidique pendant 12 semaines. Un troisième lot de 9 lapins soumis à la diète enrichi en lipides pendant 8 semaines, après, ces mêmes lapins sont traités par les tiges frais de chardon-Marie, pendant 4 semaines. suivi de l'ensemble des animaux concerne : le poids corporel, le poids du tissu adipeux, le poids absolu et relatif des testicules droits et gauches, le dosage hormonal de la testostérone.

Résultats et discussion : Nos résultats ont montré qu'un régime riche en lipides a induit chez nos lapins expérimentaux : une prise de poids et une adiposité viscérale. Ce dernier affecte la morphométrie testiculaire, ainsi que le statut hormonal de ces lapins, entraînant ainsi une hypertestostéronémie par conséquent, un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope.

Le traitement par la tige fraîche de chardon-Marie *Silybum marianum* révèle un effet bénéfique anti-obésité, en diminuant le poids corporel chez les lapins soumis à la diète hyperlipidique. Cette plante possède aussi des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, illustrées nettement par la baisse du poids relatif des testicules, absence de l'inflammation et améliore la fonction testiculaire, en régulant la surproduction et la libération de testostérone. De ce fait, *Silybum marianum* pourrait avoir un effet bénéfique dans l'infertilité chez les lapins mâles.

Mots clés : Régime Hyperlipidique ; Chardon-Marie ; Lapin ; Testicule ; adipeuse tissue ; Hypertestostéronémie ; La Testostérone.

Objective : A high-fat diet greatly affects reproductive function and disrupts the activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in male rabbits. The main objective of the present study is to analyze the therapeutic effects of milk thistle on serum testosterone levels and testes weight in *Oryctolagus cuniculus* rabbits fed on a high fat diet.

Material and methods : This experiment took place at the experimental station of Saad Dahleb Blida-1 (USDB) University, carried out on 25 male rabbits of local *Oryctolagus cuniculus* strain in good health, their age is 3 months \pm 1 months, weighing between 2078g and 2682g.

These animals are distributed as follows: A control animals (T), consisting of 6 animals; receiving the standard food, for 12 weeks. A second group of 10 experimental animals (LE), subjected to a standard high-fat diet for 12 weeks. A third batch of 9 rabbits submitted to the diet enriched in lipids for 8 weeks, after which these same rabbits are treated with fresh stems of milk thistle for 4 weeks. Monitoring of all the animal's concerns: body weight, adipose tissue weight, absolute and relative weight of the right and left testicles, hormonal dosage of testosterone.

Results and discussion : Our results showed that a diet rich in lipids induced in our experimental rabbits: weight gain and visceral adiposity. The latter affects the testicular morphometry, as well as the hormonal status of these rabbits, thus resulting in hypertestosteronemia and consequently, a dysfunction of the gonadotropic axis.

Treatment with the fresh stem of milk thistle *Silybum marianum* reveals a beneficial anti-obesity effect, by reducing body weight in rabbits on a high-lipid diet. This plant also has anti-inflammatory and antioxidant properties, clearly illustrated by the reduction in the relative weight of the testicles, absence of inflammation and improves testicular function, by regulating the overproduction and release of testosterone. Therefore, *Silybum marianum* could have a beneficial effect in infertility in male rabbits.

Keywords: Hyperlipidic diet; milk thistle; Rabbit ; Testicle; adipose tissue; Hypertestosteronemia; Testosterone.

هدف: يؤثر النظام الغذائي الغني بالدهون بشكل كبير على الوظيفة الإنجابية، ويعطل نشاط محور الخصية - الغدة النخامية - في ذكور الأرانب. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحليل الآثار العلاجية لحليب الشوك على مستوى هرمون التستوستيرون في الدم، ووزن الخصية في أرانب *Oryctolagus cuniculus* الخاضعة لنظام غذائي غني بالدهون.

المواد والطرق: أجريت هذه التجربة بالمحطة التجريبية بجامعة اسعد دحلب البليدة 1 ، أجريت على 25 أرنباً ذكر من السلالة المحلية *Oryctolagus cuniculus* صحي يبلغون من العمر ثلاثة أشهر، و يتراوح وزنهم ما بين 2078 غرام و 2682 غرام. وتتوزع هذه الحيوانات على النحو التالي : مجموعة شاهدة تتكون من 6 حيوانات تلقي الغذاء العادي لمدة 12 أسبوعاً. مجموعة ثانية مكونة من 10 حيوانات تجريبية (LE) ، خضعت لنظام غذائي عالي الدهون لمدة 12 أسبوعاً. دفعة ثالثة مكونة من 9 أرانب خضعت للنظام الغذائي عادي مخصب بالدهون لمدة 8 أسابيع ، وبعد ذلك يتم علاج هذه الأرانب بسيقان طازجة من شوك الحليب لمدة 4 أسابيع. يتم مراقبة جميع الحيوانات : مراقبة وزن الجسم ، ووزن الأنسجة الدهنية ، والوزن المطلق والنسبي للخصيتين اليمنى واليسرى ، والجرعة الهرمونية من هرمون التستوستيرون.

النتائج والمناقشة: أظهرت نتائجنا أن النظام الغذائي الغني بالدهون سبب للأرانب التجريبية: زيادة الوزن و سمنة حشوية؛ يؤثر هذا الأخير على حجم و شكل الخصية ، وكذلك الحالة الهرمونية لهذه الأرانب ، مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم وبالتالي خلل في محور الغدد التناسلية.

يكشف العلاج بالساق الطازج من شوك الحليب *Silybum marianum* عن تأثير مفيد مضاد للسمنة ، عن طريق تقليل وزن الجسم عند الأرانب التي تناولت نظام غذائي عالي الدهون. يحتوي هذا النبات أيضاً على خصائص مضادة للالتهابات ومضادة للأكسدة ، ويتضح ذلك بوضوح من خلال انخفاض الوزن النسبي للخصيتين ، وغياب الالتهاب و أيضاً يحسن وظيفة الخصية ، من خلال تنظيم الإفراط في إنتاج هرمون التستوستيرون وإفرازه. لذلك *Silybum marianum* يمكن أن يكون له تأثير مفيد في العقم عند ذكور الأرانب.

الكلمات الرئيسية: نظام غذائي غني بالدهون ؛ شوك الحليب أرنب ؛ الخصية ؛ الأنسجة الدهنية ؛ ارتفاع هرمون التستوستيرون في الدم.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABP	Androgen Binding Protein
ACAT	Acyl-CoA Cholestérol Acyltransférase
DHT	Dihydrotestostérone
DIO	Die Induced Obesity
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GAP	General Amino Acid
GnRH	Gonadotrophine Releasing Hormone
HDLc	High Density Lipoprotein Cholesterol
HFD	High Fat Diet
HMG-CoA	Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme RÉDUCTASE
IMC	Indice De Masse Corporelle
l'ABP	Proteine De Liaison Des Androgenes
l'IL-6	Inrerleukine-6
l'AMH	Hormone Antimüllérienne
LCH	Lot Chardon Marie
LDL	Low Density Lipoprotein
LE	Lot Experimental
LH	Luteinizing Hormone
LT	Lot Témoin
MS	Matiere Seche
P450	Enzyme oxydative du groupe de cytochromes

LISTE DES ABREVIATIONS

P450Sc	Cytochrome P450 cholesterol side chain cleavage
PF	Fraction Polyphenolique
REL	Reticulum Endoplasmique Lisse
RHL	Régime Hyperlipidique
ROS	Reactive Oxygen Species
SME	Extrait de <i>Silybum marianum</i>
STAR	Steroidogenesis Activator Protein
T	Testosterone
TAG	Triacylglycérol ou Triglycérides
TD	Testicule Droit
TG	Testicule Gauche
TGF-P	Tranforming Growth Factor-β
TNF	Facteur De Necrose Tumorale
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha

LISTE DES FIGURES

N°	Titre de la figure	Page
1	Explique la répartition de <i>Silybum marianum</i> en Afrique (a), en Europe (b) et en Amérique (c) www.plants.usda.gov	4
2	<i>Silybum marianum</i>	4
3	Morphologie des différentes parties de <i>Silybum marianum</i> (Chardon-marie).	5
4	Structure de base des flavonoïdes	7
5	Principaux flavonolignanes des fruits <i>Silybum marianum</i>	9
6	Mécanisme d'action de la silymarine	10
7	Effets anticancérigènes potentiels de silymarine avec les différentes cibles moléculaires	12
8	Appareil génitale mâle in situ du lapin	13
9	Coupe sagittale du testicule chez le lapin mâle	14
10	Anatomie et régionalisation de l'épididyme	14
11	Différentes étapes de la spermatogénèse	16
12	Diagramme d'une cellule de Sertoli adulte	16
13	Régulation hormonale de la reproduction chez le mâle	18
14	Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig	20
15	Contrôle endocrinien de la reproduction chez le mâle	21

LISTE DES FIGURES

16	Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés	22
17	Aliment granulé distribué aux lapins	23
18	Mode de distribution d'eau	23
19	Protocole expérimentale	24
20	Huile de coco utilisée	25
21	récolte du chardon marie	25
22	Préparation du chardon marie	26
23	Inflammation au niveau du testicule	26
24	Pesée des lapins sur une balance	27
25	Prélèvement du sang	27
26	Appareil reproducteur mâle	28
27	La pesée de l'appareil reproducteur des trois lots	28
28	variations pondérale moyenne chez le lots témoins, expérimentale et les lapin traité avec le chardon-marie.	31
29	Valeurs moyennes du poids absolu du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie.	32
30	Valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie.	30
31	Valeurs moyennes du poids absolu des testicules droits et gauches (g) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au chardon marie .	36
32	Poids absolu des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie.	37

LISTE DES FIGURES

33	Valeurs moyennes du poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au chardon marie .	38
34	Poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie	39
35	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nanomole/ l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au Chardon-marie .	41

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre du tableau	Page
I	Application du chardon en plusieurs langues	3
II	Tableau récapitulatif des caractéristiques de <i>Silybum marianum</i>	6
III	Activités biologiques en fonction des composés actifs de <i>Silybum marianum</i>	9
IV	Composition en acides gras saturés et insaturés de l'huile de coco	25
V	Valeurs moyennes du poids absolu du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie.	32
VI	Valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie	33
VII	Poids absolu des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie .	36
VIII	Poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie .	38
IX	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nanomole/ l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au chardon marie .	41

Introduction Générale	1
Partie I : Rappels bibliographiques	
Chapitre 1 : Chardon Marie (<i>Silybum marianum</i>).	
I.1. Historique	2
I.2. Présentation du Chardon marie (<i>Silybum marianum</i>)	2
I.3. Systématique du chardon Marie	2
I.4. Nom vernaculaire	3
I.5. Habitat et origine	3
I.6. Localisation et répartition géographique	4
I.7. Description morphologique	4
I.8. Reproduction	6
I.9. Cycle de vie	6
I.9.1. Composition chimique de « <i>Silybum marianum</i> »	7
a. Polyphénols	7
b. Acides phénoliques	7
c. Flavonoïdes	7
c.1. Silymarine	7
c.2. Flavonolignanes	8
I.9.2. Constituants chimiques des graines	8
I.10. Applications pharmacologiques	10
I.10.1. Propriétés anti-oxydantes	10
I.10.2. Activité anti-inflammatoire	11
I.10.3. Activité hépatoprotectrice	11
I.10.4. Activité antidiabétique	11
I.10.5. Activité hypocholestérolémiant	11
I.10.6. Activité anticancéreuse de la silymarine	12
I.11. Toxicité et effets indésirable	12

Chapitre 2 : Appareil reproducteur mâle

I. Anatomie de l'appareil reproducteur mâle.....	13
I.1. Anatomie de la portion glandulaire « Testicule »	13
I.2. Anatomie de la portion tubulaire.....	14
I.2. 1. Epididyme.....	14
II. Physiologie de la reproduction.....	15
II.1. Développement des gonades et la puberté.	15
II.1. 1. Différenciation des gonades.....	15
II.1. 1. 2. Spermatogenèse.....	15
a.Cellule de Sertoli.....	16
b.Cellules de Leydig.....	18
III.1. 3. Hormones sexuelles mâles ou androgènes.....	18
III.1. 3. a. Voies des androgènes sexuelles.....	19
a.1. Origine du cholestérol.....	19
a.2. Testostérone.....	19
a.3. Métabolisme de la testostérone.....	19
a.4. Biosynthèse de la testostérone.....	19
II.2. Régulation hormonale de la fonction de reproduction.....	20
II.2. 1. Axe hypothalamo-hypophysaire.....	20
II.2. 2. Régulations des fonctions testiculaires.....	20

Partie II : Partie expérimentale

Matériel et méthodes

I. Modèle expérimentales.....	22
I.1. Période et lieu d'expérimentation.....	22
I.2. Lapins <i>Oryctolagus cuniculus</i>	22
I.3. Conditions d'élevage	22
I.4. Alimentation et abreuvement.....	23
II. Protocole expérimentale.....	24
II.1. Constitution des lots	24

III. Matériel Biologique.....	24
III.1. Matériel végétale.....	24
III.1. 1. Huile de COCO.....	24
III.1. 1. 2. Composition chimique de Huile de COCO.....	24
III.2. Préparation du chardon marie.....	25
III.3. Comportement des animaux.....	26
III.4. Signes de l'inflammation des gonades males.....	26
IV. Techniques Opératoires.....	27
IV.1. Suivi du poids corporel.....	27
IV.2. Prélèvement des échantillons biologiques tissulaires et sanguin.....	27
IV.1. 1. Prélèvement sanguin.....	27
IV. 1. 2. Prélèvement d'organes.....	28
V. Techniques analytique.....	28
V. 1. Testostérone.....	28
VI. Analyse statistique.....	29

Partie III : Résultats et discussion

I. Poids corporel.....	31
II. Poids du tissu adipeux.....	32
II.1. Poids absolu du tissu adipeux	32
II.2. Poids relatif du tissu adipeux.....	33
III. Les poids des testicules.....	36
III.1. Poids absolu des testicules.....	36
III.2. Poids relatif des testicules.....	38
IV. Testostéronémie.....	41
Conclusion et perspectives	43
Références bibliographiques.....	44

INTRODUCTION GENERALE

La phytothérapie, c'est l'emploi l'utilisation des plantes médicinales , Le but de cette étude expérimentale est de mettre en évidence les effets thérapeutiques de Chardon-Marie qui est plante médicinales.

Une alimentation à base d'huile de coco peut entraîner divers dérèglements hormonaux et tissulaires en agissant sur les systèmes endocrinien et immunitaire, conduisant à des maladies inflammatoires voire à l'infertilité.

D'après **Cano et al, (2008)**, une alimentation riche en gras peut dérègle le rythme circadien de sécrétion des hormones de l'axe gonadotrope telles que la LH et la testostérone. Seule la PRL (prolactine) était légèrement affectée. De nombreuses études dit que l'obésité jouant un rôle primordial dans le dysfonctionnement de l'axe gonadotrope male, il provoque ainsi une infertilité de type hypogonadotrophique et hypogonadique (**Mah et Wittert., 2010**).

Le chardon-Marie, également appelé chardon argenté, ou chardon de Notre-Dame « *Silybum marianum* » est une plante annuelle ou bisannuelle de la famille des Asteraceae, endémique de la région méditerranéenne. Elle est cosmopolite et s'étend de la mer à 700-1100 m d'altitude, sur les terrains incultes secs et rocaillieux de toutes l'Europe occidentale et méridionale, ainsi qu'en Afrique du nord, on la trouve dans les champs, les décombres et les bords des routes. (**Beniston et Beniston. 1984**). En Algérie, *Silybum marianum* est particulièrement répandue dans les hauts plateaux, la steppe, le sud de l'atlas saharien, les pâturages sablonneux et les lieux un peu humides (**Quenzel et Santa.1963**).

l'objectif de cette expérience est de Suivi, évaluation et analyse effets thérapeutiques bénéfiques de chardon-Marie sur les déséquilibres des hormones gonadiques mâles, en particulier la testostérone, les changements de poids des testicules et les changements de poids chez les lapins mâles suivant un régime riche en beurre de cacao. L' extrait de *S. marianum* (SME) a une forte activité antioxydante et présente des effets anti-inflammatoires et cytoprotecteurs [**Pradhan & Girish, 2006 ; Kren & Walterova, 2005**].

RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES

I. 1. Historique

Silybum marianum est une plante médicinale dont l'histoire thérapeutique remonte à il y a 2000 ans et a été utilisée comme médicament hépato-protecteur pour traiter la jaunisse et l'hypertrophie du foie et rate. A l'origine, *Silybum marianum* était originaire d'Asie et l'Europe du Sud, mais maintenant on le trouve dans le monde entier.

Au XIXe siècle, les médecins américains de l'école éclectique l'ont employé pour traiter les varices, les troubles menstruels et les congestions du foie, de la vésicule biliaire et des reins.

La Silymarine, isolée en 1968, est considérée comme la substance active qui offre les effets thérapeutiques de la plante. Il s'agit d'un mélange de substances dont le composé principal est la silybinine.

Les Grecs de l'Antiquité utilisaient déjà le *Silybum marianum* pour traiter les troubles hépatiques et biliaires. Pline l'Ancien recommandait de prendre le jus de la plante mélangé avec du miel pour éliminer les excès de bile. Au Moyen Âge, on disait que le chardon pouvait combattre la mélancolie, un état associé à diverses maladies reliées au foie (**Hostettmann, 1997**).

I. 2. Présentation du Chardon marie (*Silybum marianum*)

Le chardon-Marie (*Silybum marianum*) est une plante bisannuelle appartenant à la famille des Astéracées ou composées, utilisée depuis plus de deux mille ans en médecine traditionnelle Européenne (**Roux, 2005**). C'est une plante médicinale très ancienne, citée dans la Bible par Pline et par Dioscoride dans son *Materia Medica* comme une plante médicinale du genre chardon. Le terme « *Silybum* » est dérivé du grec *silybon* ou *silybos* qui veut dire « houppe » (**Rodzko, 2000**). Le terme *marianum* se réfère à La Vierge Marie (**Morazzoni et Bombardelli, 1995**).

I. 3. Systématique du chardon Marie :

La systématique selon **Deysson (1967)** ; **Guignard et al., (1996)**, **Spichiger et al., (2004)** ; **Winston et al., (2008)** est comme suit :

Embranchement	Phanérogames
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae (Composées)
Sous-famille	Tubuliflores
Genre	<i>Silybum</i>
Espèce	<i>Silybum marianum</i> (L). Gaerthn

I. 4. Noms vernaculaires

Les différentes appellations de la plante en arabe, berbère, anglais, français et espagnole sont résumer dans le tableau suivant :

Langue	Noms vernaculaires
Arabe	Chouk el djemel, Bou-zeroual, Ousûk ez-zerwal, Chouq boutli, Hacoub et Lichilich, Qortom, Harshaf barri, Shouk el-nasara (Beloued, 2009).
Targui ou Berbère	Tawra, Douj-n'ilour man (Beloued, 2009).
Anglaise	Milk thistle, Holy thistle, Lady's thistle, Marianthistle, Mary thistle, Silybum. Blessed milk thistle, Mediterranean milk thistle, Variegated thistle (Hammouda et al., 2005; Dubé, 2010).
Français	Chardon-Marie, artichaut sauvage, chardon argenté, épine blanche, lait de notre-dame, silybe de Marie (Fournier, 1947; Echelberger, 1987).
Espagnol	Cardo mariano and Cardo lechero (Mukherjee, 2008).

Tableau I: Application du chardon en plusieurs langues.

I. 5. Habitat et origine :

En Algérie, d'après **Quezel et Santa (1963), Belouahem (2009)**, le chardon Marie est particulièrement répandu dans les hauts plateaux, la steppe, le sud de l'Atlas saharien, les pâturages sablonneux et les lieux un peu humides.

La plante a gagné toute l'Europe occidentale et centrale, l'Afrique du Nord, le Moyen-Orient et s'est naturalisée en Amérique du Nord (**Morazzoni et al., 1995 ; Charrié et al., 2017**).

Le chardon-Marie est aujourd'hui répandu en tous lieux, en Amérique du Nord, si bien qu'on le trouve tant au Canada qu'au Mexique, Nouvelle-Zélande, Australie, Afrique du Sud, Chili et Argentine (**Darbyshire, 2003 ; Winston et al., 2008**).

I. 6. Localisation et répartition géographique :

Le chardon Marie affectionne particulièrement les lieux secs et ensoleillés, souvent sur sols acides, secs et cailloux (**Morazzoni et Bombardelli, 1995**). Cette plante pousse essentiellement dans un climat chaud et tempéré et ne pousse qu'au-dessus de **700** mètres d'altitude. Sa répartition géographique est concentrée sur le pourtour méditerranéen (**Rodzko, 2000**).

Elle est réellement originaire des lieux incultes des pays du Maghreb, de l'Europe, et de l'Asie de l'Ouest grâce au climat favorable qu'offrent ces pays. Elle est aussi cultivée en Californie et dans l'Est des Etats-Unis. Elle pousse dans les jardins mais elle est plus dominante dans les champs incultes, dans les pâturages, le long des bordures des sentiers et entre les décombres (**Morazzoni et Bombardelli, 1995**).



Figure 01: Explique la répartition de *Silybum marianum* en Afrique (a), en Europe (b) et en Amérique (c) (www.plants.usda.gov)

I. 7. Description morphologique :

Les chardons-Marie sont reconnaissables à leurs belles têtes violettes (**Figure 2**) et aux anneaux de cou légèrement délavés de leurs bractées épineuses (**Beniston et Beniston, 1984, Luper, 1998, Pepping, 1999**).

Le chardon-Marie est décrit comme une plante annuelle ou bisannuelle. *Silybum marianum* n'émet pas d'odeur particulière et est connu pour son goût d'artichaut (**Charrié et al., 2017**).



Figure 02 : *Silybum marianum* (**Martinez, 1997**).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Selon **Sindel (1991)**, la plante se caractérise par une **racine** pivotante forte, longue, épaisse et fibreuse. **Les tiges** sont généralement ramifiées, d'environ **20 à 150 cm** de hauteur (**Couplan, 2007**), dressées, souvent ramifiées vers le haut (**Bezanger et al., 1980**), avec quelques feuilles au-dessus (**Ditomaso, 2007**). D'après, **Bayer et al. (1990)**, le Chardon-Marie se caractérise par ses grandes **feuilles** vert pâle brillantes, lobées et ondulées tachetées de blanc avec des dents barbelées et des pointes jaunes très pointues (**Quezel et al., 1963**).

Les feuilles basales sont pétiolées, découpées en lobes, et les marges sont en forme de cliquet et de rosette (**Sindel, 1997**).

Les feuilles supérieures sont plus petites et plus étroites, réduites et gênantes, avec moins de tranchants, mais très épineuses, avec des taches laiteuses caractéristiques (**Morazzoni et al., 1995**).

Les fleurs sont toutes tubuleuses réunies en capitules terminaux, solitaires, dépassant souvent **6 cm** de diamètre, la plupart sont pourvues d'une épine atteignant jusqu'à **5 cm**.

La corolle est dentée, de couleur pourpre, **5** étamines forment un tube autour du style (**Ditomaso, 2007**). Elles fleurissent depuis le mois de juin jusqu'au mois d'août.

Les fruits ou les akènes, souvent improprement désignées par le terme de « graines », de couleur gris pâle à brun, stries de bandes longitudinales foncées, de **6 à 7 mm**, plats, lisses, et brillants, surmontés d'une aigrette blanche (**Sindel, 1997 ; Bruneton, 2016**).



Morphologie des racines (**Maztinez, 1997**)



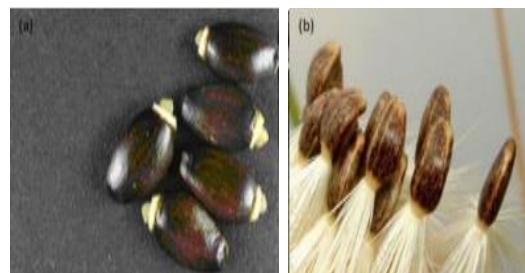
Feuilles de chardon Marie (www.themediteckwellnessgateway.com).



Tiges de chardon Marie



Fleurs de chardon



Graines de chardon Marie : libres (a) et attachés à la fleur (b) (www.sciencephoto.com)

Figure 03 : Morphologie des différentes parties de *Silybum marianum* (Chardon Marie).

I. 8. Reproduction :

Le chardon marie se reproduit par la graine. Les bourgeons non ouverts et entièrement formés de fleur produiront des graines attachées à la plante (**Groves et Kaye 1989 ; Sindel, 1991**).

I. 9. Cycle de vie :

D'un point de vue écologique, le chardon-Marie est un xérophyte ; adapté aux climats secs, un nitrophile ; qui préfère les milieux riches en azote et un thérophyte ; cultivé sous forme de graines pendant les saisons froides. La germination se produit en général en automne et survient au début de la saison de croissance.

Lorsqu'il se produit un retard de la saison de printemps ou encore d'hiver, elle change et devient une plante bisannuelle (**Messegue, 1975**). Les basses températures en hiver favorisent l'apparition de fleurs qui forment des bourgeons végétaux. Ces derniers ont en moyenne **55** têtes et **190** graines, soit environ **6350** graines par plante (**Burnie, 1997**), grâce à son cycle de vie et à sa croissance, le chardon Marie peut envahir une importante superficie. Le **tableau II** récapitule les principales caractéristiques botaniques du chardon Marie.

Type d'inflorescence	Racème de capitule
Répartition des sexes	Hermaphrodite
Type de pollinisation	Entomogame, autogame
Période de floraison	juin à août
Type de fruit	Akène
Mode de dissémination	Anémochore
Type d'habitat	Friches vivaces
Aire de répartition	Méditerranée

Tableau II : Tableau récapitulatif des caractéristiques de *Silybum marianum* (**Burnie, 1997**)

I. 9. 1. Composition chimique de *Silybum marianum* :

a. Polyphénols :

Les polyphénols, dénommés aussi composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne végétal et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire. Ils se trouvent dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Leurs fonctions ne sont pas strictement indispensables à la vie du végétal, cependant ces substances jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement (**Chen, 2008**).

b. Acides phénoliques

Ce sont des composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Ils sont représentés par deux sous-classes ; les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque et de l'acide hydroxycinnamique (**Bruneton, 2008**).

c. Flavonoïdes :

Les flavonoïdes ont une structure chimique de base car ils partagent une source biosynthétique commune. Selon **Bruneton (1999)**, cette structure est représentée par un même squelette formé de deux cycles C6 (**figure 4**), représentés par des motifs aromatiques **A** et **B** reliés par une chaîne C3 (**Mohammedi, 2006**).

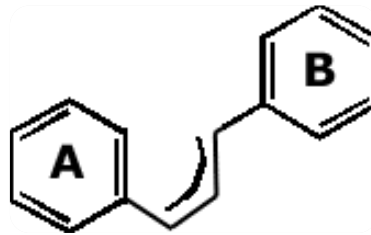


Figure 04 : Structure de base des flavonoïdes

D'un point de vue médicinal, la silymarine est une plante riche en composés actifs dont les propriétés sont dues à la présence de silymarine. Les graines de *Silybum marianum* contiennent une forte proportion de silymarine ; qui peut être extraite séparément ou séparé des différents composés de l'huile, cette partie de la plante est donc intéressante (**Karkanis et al., 2001**).

c. 1. Silymarine:

C'est le composant majeur des flavonoïdes de *S. marianum* possède de puissantes propriétés anti radicalaires, empêchant ainsi certains produits toxiques de causer des lésions au niveau du foie (**Ody, 2000**).

c. 2. Flavonolignanes :

Ce sont des composés correspondant aux silymarines, leur quantité varie de 1,5-3% dont :

- **Silybine** : diastéréoisomères A et B = silybinine (**Wagner et al., 1978**) .
- **Isosilybine** A et B = isosilybinine .
- 25% de **Silychristine** .
- 25% de **Silydianine**.

Il existe également d'autres flavonoides en faibles quantités tels que :

- **Flavones** : Apigénine, chrysoëlle, ériodictyle.
- **Flavonols** : taxifoline, quercétine, dihydrokaempferol, kaempferol.
- 20-30% d'**huile grasse**.
- 35-55% d'**acides linoléiques** et 24-30% d'acide oléique, ainsi que 8-12% d'acide palmitique et de 3-7% d'acide linoléique.

I. 9. 2. Constituants chimiques des graines :

Le *Silybum marianum* est un végétal riche en composés actifs de point de vue médicinal, ses propriétés sont dues à la présence de la silymarine, les graines contiennent en fait **4 à 6 %** de silymarine (**Saller, 1995**), dont **70-80%** de flavonolignanes et **20-30%** de composés polyphénoliques oxydés non identifiés (**Svobodova et al., 2006**).

Les graines contiennent aussi **30-20 %** de lipides à, **25-30 %** de protéines et des minéraux dont les teneurs varient selon l'organe étudié (**Saller, 1995 ; Meschy et Guenguen, 1995**).

Le chardon Marie présente des teneurs élevées en calcium dans tous les organes du végétal (feuilles, graines, tige, racines), ce qui donne à cette plante une valeur alimentaire très importante (**Amrani, 2006**).

Le phosphore reste le minéral qui distingue les graines de chardon Marie avec une teneur de **0,6 g.kg-1MS** (matière sèche) plus élevée que celle des feuilles et de la tige ; respectivement **0,2** et **0,15 g.kg-1MS**). Les feuilles se distinguent par des teneurs importantes en sodium, en magnésium et en calcium alors que la tige est riche en potassium (**Amrani, 2006**).

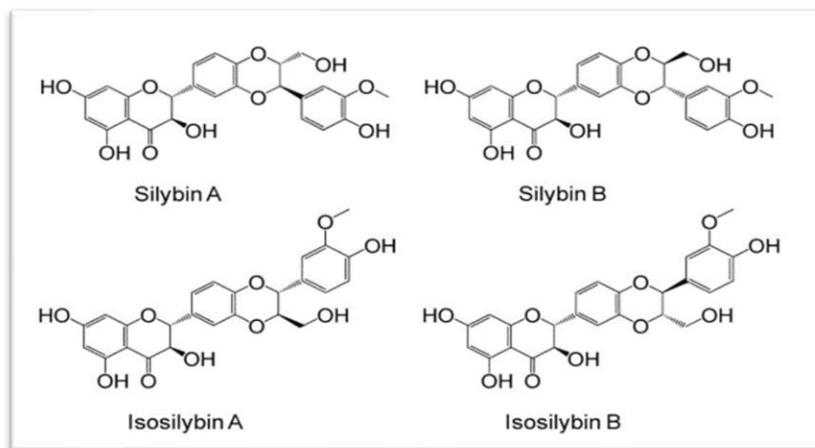


Figure 05 : Principaux flavanolignans des fruits *Silybum marianum* (Foster, 1990).

Le (Tableau III) illustre quelques activités biologiques de *Silybum marianum* en fonction des composés actifs sont résumées dans le tableau suivant :

Composés actifs du Chardon Marie	Activités Biologiques
Flavonoïdes	-Diurétique, anti-azotémique, antispasmodique-anti-ulcère gastrique, anti-inflammatoire -Inhibe l'agrégation plaquettaire in vitro.
Flavonols	-Propriétés antioxydantes.
Catéchols	-Réduit les risques coronariens.
Flavanolignanes : Silandrine, 3-deoxysilychristine, Silibinine, Silymonine, Silydianine-Quercétol	-Provoque la peroxydation membranaire. -Responsable de l'activité antioxydante.
Quercétol	-Propriétés de protection cellulaire.
Silymarine	- Réduit l'accumulation de collagène dans le foie chez les rats. - Effet positif sur le diabète induit par l'alloxane chez les rats. - Traitement des maladies hépatiques. - Neutralise l'hépatotoxicité de la phalloïdine et l'amanitine. - Protection du pancréas exocrine de la toxicité.

Tableau III : Activités biologiques en fonction des composés actifs de *Silybum marianum* (Alaoui, 2016)

I. 10. Applications pharmacologiques :

Les composants pharmacologiquement actifs trouvés dans le fruit du chardon-Marie sont collectivement connus sous le nom de silymarine (**Qavami *et al.*, 2013**), qui semble fournir la plus grande activité pharmacologique du composant silymarine (**Benmarce *et al.*, 2016**).

Le chardon-Marie est utilisé à des fins médicales multiples, en raison de ses diverses caractéristiques physiologiques, son effet protecteur contre la toxine amanitine, en empêchant celle-ci de traverser les membranes des hépatocytes et en inhibant les effets du **TNF** (facteur de nécrose tumorale), qui exacerbent la peroxydation lipidique.

Les effets régénérateurs de la silymarine sur les hépatocytes semblent être sélectifs pour les cellules saines et ne favoriseraient pas la prolifération d'hépatomes ou d'autres lignées de cellules malignes.

Des propriétés anti-inflammatoires et anti carcinogènes ont également été documentés (**Pierre, 2010**). Un résumé du mécanisme d'action est présenté dans la (**figure 6**) :

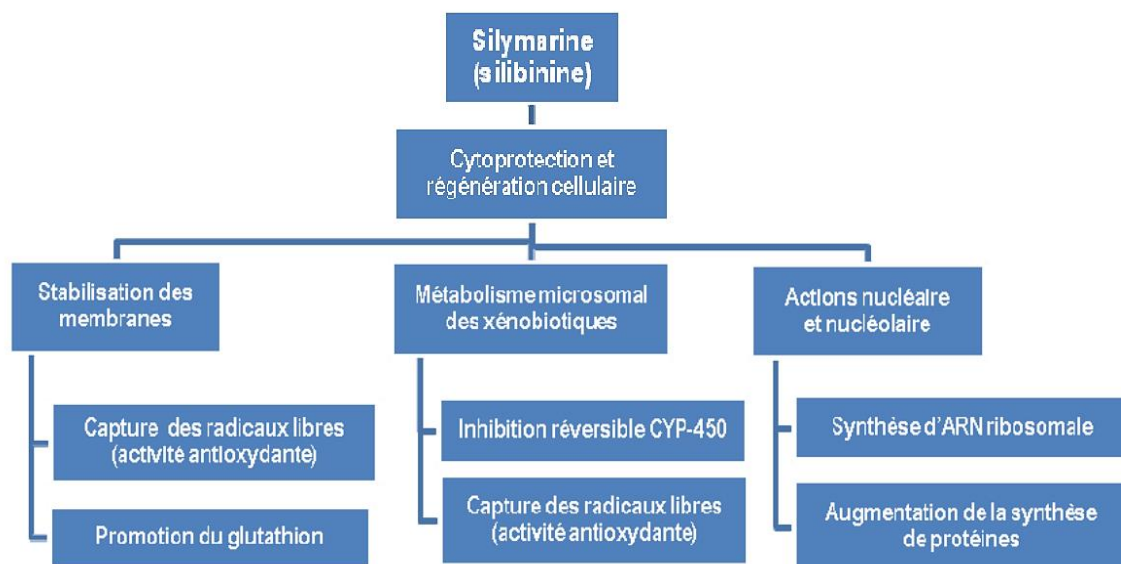


Figure 06 : Mécanisme d'action de la silymarine (**Pierre, 2010**)

I.10. 1. Propriétés antioxydantes

La silibinine neutralise efficacement une variété de radicaux libres, comprenant les radicaux hydroxyle et peroxy et les ions hypochlorite. Des effets antioxydants de la silibinine ont été observés chez des rats présentant une intoxication aiguë induite par l'éthanol ou le paracétamol. Ces deux composants induisent une peroxydation, entraînant une déplétion importante du glutathion dans le foie.

Un traitement par la silymarine ou la silybine protège les animaux du stress oxydatif produit dans le foie par l'éthanol ou le paracétamol. Les activités antioxydantes de la silybine aident à protéger de la toxicité du fer.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

De plus, un certain nombre de données scientifiques suggèrent que la silybine agit comme un chélateur du fer, se liant au fer libre et facilitant ainsi son élimination par la bile (**Qavami et al, 2013**).

I. 10. 2. Activité anti-inflammatoire :

La silymarine inhibe la synthèse de leucotriène et de prostaglandine, favorise la stabilisation de mastocyte, permettant l'inhibition de la migration des neutrophiles, provoquant la suppression de cytokines inflammatoires telles que les interleukines : **IL-2, IL-4, IL-10** et le **TNF**, et aussi induit l'inhibition des cellules de Kupffer. Silymarine interfère avec la formation de leucotriène dans la cellule de Kupffer, à son tour, peut inhiber l'activation des cellules stellaires hépatiques et aussi peut empêcher la fibrogenèse (**Nasri, 2015**).

I. 10. 3. Activité hépatoprotectrice :

La silymarine a été utilisée pendant des siècles comme hépatoprotecteur. Ces effets ont été attribués à la capacité antioxydante directe et / ou indirecte de la silymarine, comme étant un capteur d'espèces réactives de l'oxygène, piègeur de radicaux cétyle phénylglyoxylique, antioxydant de rupture de chaîne (**Qavami et al, 2013**).

I. 10.4. Activité antidiabétique :

La propriété de la silymarine dans la réduction de la glycémie à jeun et dans la baisse des taux d'insuline ont appuyé son utilisation comme composé anti-hyperglycémique. Le puissant hypoglycémique et les activités anti-hyperglycémiques d'un extrait aqueux de chardon-marie ont également été démontré dans des modèles animaux expérimentaux du diabète (**Qavami et al, 2013**).

I. 10. 5. Activité hypocholestérolémiante :

L'étude de l'influence de la silymarine et de sa fraction polyphénolique sur les rats nourris avec un régime riche en cholestérol a montré que la silymarine réduit les taux de cholestérol dans le foie et le plasma.

L'activité hypocholestérolémiante de la silymarine sur la base de preuves expérimentales montrant que la silybine inhibe l'activité de la **Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A réductase (HMG-CoA) réductase *in vitro***; et la silymarine améliore la liaison des **lipoprotéines de basse densité (LDL)** aux hépatocytes de rat, diminuant la teneur en cholestérol du foie chez les lapins nourris avec un régime riche en cholestérol, réduisant les taux de cholestérol plasmatique et les taux de **LDL** cholestérol chez les rats hyperlipémiés.

L'influence de la silymarine et de la **Fraction polyphénolique (PF)** de la silymarine sur l'absorption du cholestérol chez des rats nourris avec un régime riche en cholestérol (**HCD**) a été étudiée.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

La silymarine et le PF ont significativement réduit l'absorption du cholestérol chez les rats nourris avec des (HCD) et provoqué des diminutions significatives de la teneur en cholestérol et de **Triacylglycérol ou Triglycérides (TAG)** dans le foie. Ces résultats suggèrent que l'inhibition de l'absorption du cholestérol par la silymarine et sa (PF) pourrait être un mécanisme contribuant aux changements positifs du profil lipoprotéique du cholestérol plasmatique et de la teneur en lipides dans le foie (Qavami *et al*, 2013).

I. 10. 6. Activité anticancéreuse de la silymarine :

La silymarine a un effet anticancéreux, elle a supprimé la prolifération de plusieurs cellules tumorales. Elle a interféré avec les expressions des régulateurs du cycle cellulaire et l'apoptose induite par les protéines. Ainsi, la silymarine module le déséquilibre entre la survie cellulaire et l'apoptose cellulaire.

La silymarine se lie aux récepteurs des œstrogènes et des androgènes. La Silybine agit au niveau du récepteur; en affectant différents processus impliqués dans la cancérogenèse ou dans la prolifération du cancer et les modulations des mitogènes, les régulateurs de signalisation et de cycle cellulaire (Singh, *et al.*, 2002) , l'inhibition de la croissance et la mort. L'activité anticancéreuse de la silymarine a été démontrée dans le cancer du sein humain, le cancer de la peau, dépendant des androgènes et indépendant du cancer de la prostate, du cancer du col de l'utérus, du cancer du côlon, du cancer de l'ovaire, du carcinome hépatocellulaire, du cancer de la vessie et cellules cancéreuses du poumon (Nasri, 2015).

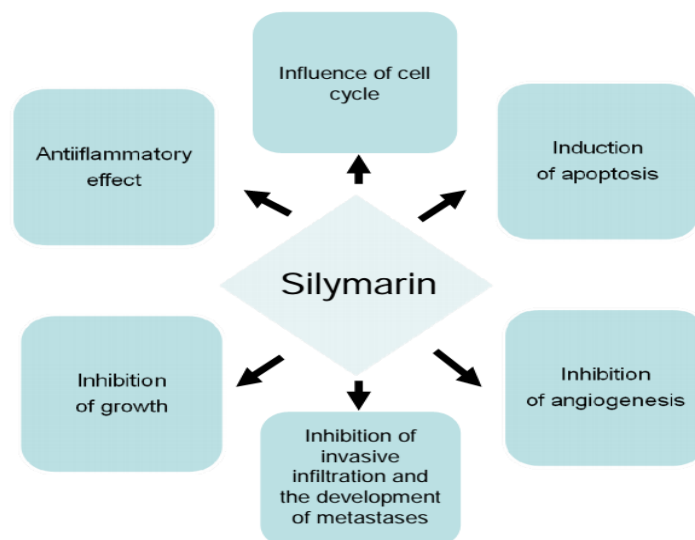


Figure 07 : Effets anticancérigènes potentiels de silymarine avec les différentes cibles moléculaires (Nasri, 2015).

I. 11. Toxicité et effets indésirables :

Il ressort des études de suivi et de l'ensemble des essais qui analysent la fréquence et la nature des effets indésirables par les groupes silymarine, que l'utilisation de la silymarine ne présente pas de risque particulier. On peut occasionnellement noter des troubles gastro intestinaux légers ; effet laxatif et quelques cas d'allergie ont été rapportés (Bruneton, 2009).

GONADES MALES
« TESTICULES »

Chapitre II. Gonades mâles « testicules » du lapin

I. Anatomie de l'appareil reproducteur mâle :

Chez tous les mammifères et en particulier chez les ovins, caprins, porcins et lapins, l'organisation des appareils reproducteurs est la même, avec néanmoins des différences concernant la taille, le poids et la forme des organes (**Hamon et al., 1999**).

L'appareil reproducteur mâle est composé de trois parties : les testicules forment la portion glandulaire, l'épididyme, le canal déférent, et l'urètre constitue la portion tubulaire, et la portion copulatrice constituée par le pénis (**Barone, 1976**). Chez le lapin, les testicules peuvent se trouver dans la cavité abdominale et ils sont mobiles, laissant les bourses vides. Leur mobilité s'effectue grâce à un tissu musculaire : le crémaster (**Garreau et al., 2015**).

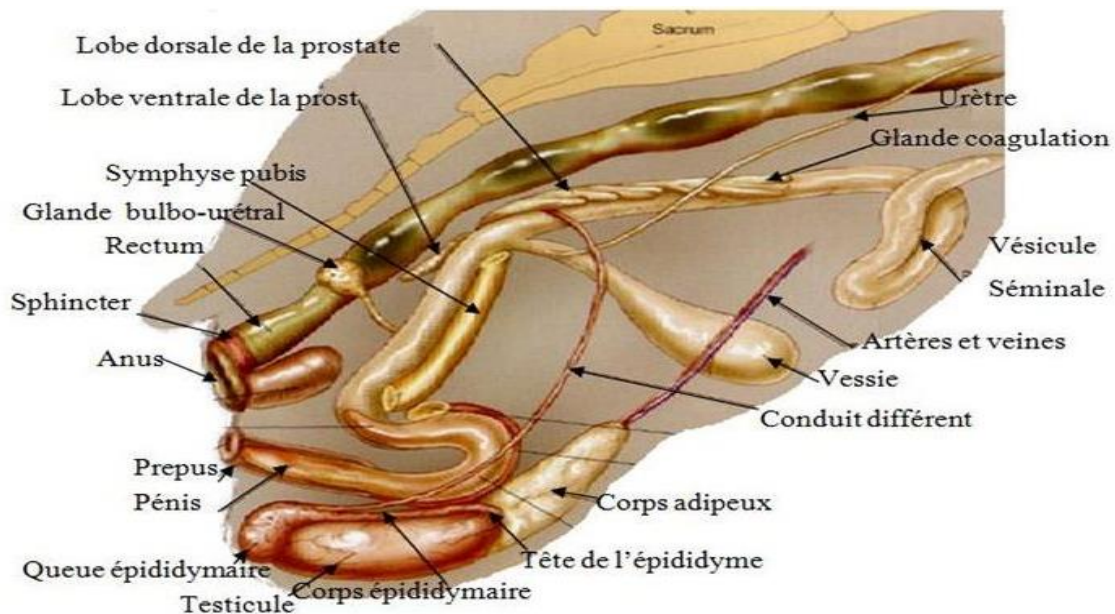


Figure 8 : Appareil génitale mâle in situ du lapin (**Thomas et al., 2008**).

I. 1. Anatomie de la portion glandulaire « Testicule » :

Les testicules se développent dans la paroi dorsale de la cavité péritonéale et restent à l'intérieur jusqu'à l'âge de trois mois chez le lapin, puis migrent vers le canal inguinal pour se loger dans le scrotum. Cette position extra-abdominale conditionne la réussite de la spermatogenèse (**Van Praag, 2002**). Les testicules se présentent comme deux glandes ovales et allongées de couleur rosée, logées dans l'enveloppe testiculaire (**Barone, 1984**). Ils mesurent 3 à 3,5 cm de longueur, 1 à 1,5 cm de largeur et pèsent 1 à 2g chez le lapin adulte (**Barone, 2001**). Ils sont entourés par une charpente fibreuse densifiée sous la séreuse en une épaisse albuginée et un tissu propre qui se prolonge par des cloisons internes délimitant des lobules testiculaires (**Figure 9**).

Selon **Barone (1984)**, les testicules présentent :

- **Deux faces** : une face latérale et une face médiale lisses et arrondies.
- **Deux bords** : un bord libre, convexe et lisse et un bord épididymaire moins convexe et un peu plus court sur lequel est annexé l'épididyme.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

- **Deux extrémités** : une extrémité capitée en continuité avec la tête de l'épididyme, une extrémité caudée s'unit à la queue de l'épididyme par le ligament du testicule.

Les testicules peuvent monter dans la cavité abdominale en raison de l'absence de fermeture du canal inguinale lors de frayeur ou lors de combat avec d'autres mâles. Ils redescendent dans les bourses grâce à un tissu musculaire dénommé le crémaster (**Boussit, 1989 ; Barone, 2001**).

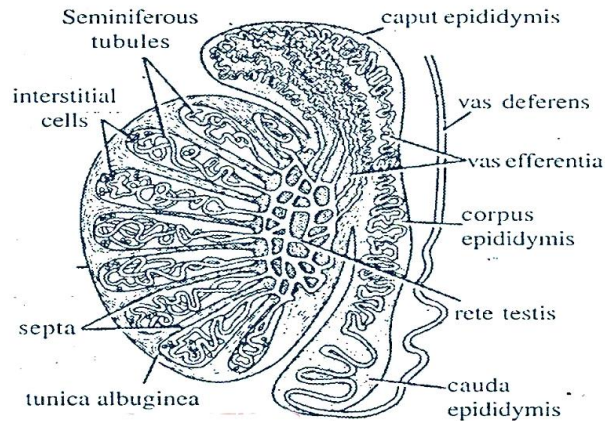


Figure 9 : Coupe sagittale du testicule chez le lapin mâle (**Jacques et al., 1997**).

1. 2. Anatomie de la portion tubulaire

La portion tubulaire renferme trois principaux constituant qui sont : l'épididyme qui permet le transport et la maturation des spermatozoïdes, le canal déférent qui a pour rôle le drainage des spermatozoïdes et l'urètre.

1. 2. 1. Epididyme

L'épididyme est l'un des composants majeurs du système d'excrétion (**Klinfelter, 2002**), situé sur la face postérieure du testicule. Il relie les canaux éférents au canal déférent. C'est un long canal extrêmement replié sur lui-même à l'intérieur d'une tunique conjonctive, sa longueur varie selon les espèces, elle est de **1,5 à 3 m** chez le lapin (**Figure 10**) (**Barone, 1978**).

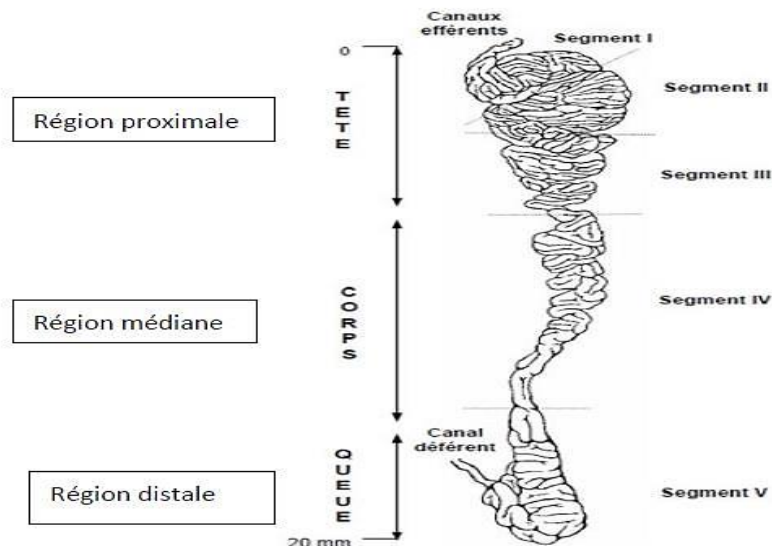


Figure 10 : Anatomie et régionalisation de l'épididyme (**Hermo et Robaire, 2002**).

Selon **Barone (1978)**, ce tube très contourné qui forme des lobules séparés par des travées conjonctives présente trois grandes parties anatomiques : la tête, le corps et la queue :

- **Une tête : région proximale** volumineuse, qui coiffe largement le pôle antérieur du testicule
- **Un corps : région médiane** représentant la portion moyenne, accolé au testicule jusqu'à sa partie postérieure ; il est épais chez le lapin.
- **Une queue : région distale**, bien détachée qui forme un appendice globuleux et mobile. C'est le lieu de stockage des spermatozoïdes (**Boussit, 1989**) En fonction de leurs sécrétions et leurs activités enzymatiques (**Hinton et Turner, 1988**), ces parties sont également subdivisées en plusieurs segments (cinq segments, **I, II, III, IV-VI**) (**Abe et al., 1983 ; Abou Haila et Faun Maurel, 1984 ; Johnston et al., 2005**), et chaque segment est délimité par des cloisons conjonctives (**Thibault et Levasseur, 2001**).

II. Physiologie de la reproduction :

II.1. Développement des gonades et la puberté :

II.1.1. Différenciation des gonades :

Elle commence le 16^{ème} jour qui suit la fécondation. Après la naissance, les testicules se développent moins vite que le reste du corps, puis connaissent une croissance extrêmement rapide après l'âge de cinq semaines. Les glandes annexes ont une croissance de même type mais légèrement décalée dans le temps et plus tardive.

II.1.1.2. Spermatogenèse :

La spermatogénèse désigne l'ensemble des divisions et des différenciations cellulaires qui conduisent, à partir d'une cellule sexuelle de base ou cellule-souche ou **spermatogonie**, à la production des **spermatozoïdes**.

Chez le lapin ; elle commence entre **40 et 50** jours. Les tubes testiculaires sont actifs vers **84** jours (**May et Simpson, 1975**). La spermatogénèse se compose de deux étapes, la phase d'élaboration proprement dite ou cycle spermatogénétique qui se déroule dans les tubes séminifères et la phase de maturation au niveau de l'épididyme.

Les premiers spermatozoïdes sont présents dans l'éjaculat vers 110 jours. La spermatogénèse se déroule en 3 étapes (**Figure 11**) ; la division mitotique ; l'accroissement et la division méiotique et au finale la spermiogénès.

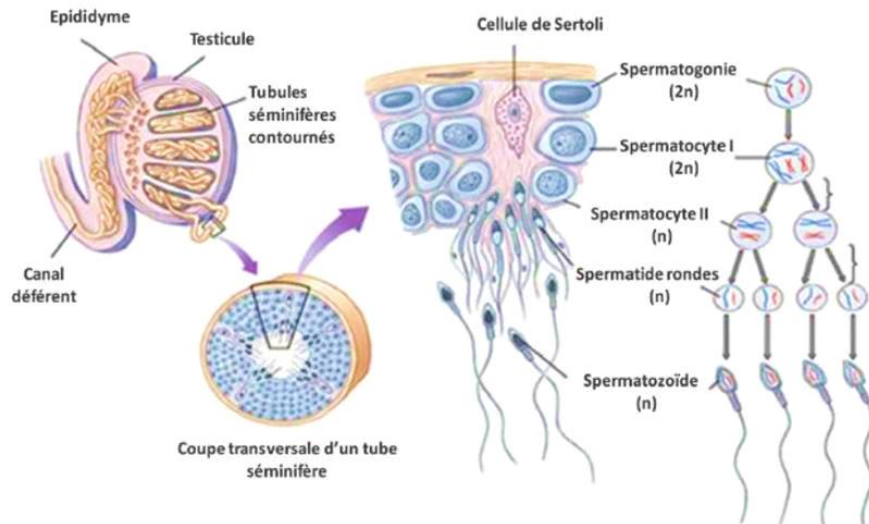


Figure 11: Les différentes étapes de la spermatogénèse (d'Allais-Bonnet et Pailhoux,2014).

a. Cellule de Sertoli

Les cellules de Sertoli assurent le soutien, la protection et la nutrition des cellule germinales (Wrobell, 1990) qui s'intercale entre les cellules de Sertoli, celles-ci sont pyramidales et allongées, leur base repose sur la lame basale. Elles possèdent un noyau allongé ou polygonal de 9 à 12 μm de longueur (Raymond, 1988; Dadoune *et al.*, 1990).

Chaque cellule de Sertoli est connectée aux cellules adjacentes par des jonctions serrées, disposées au pôle basal, constituant la composante structurale essentielle de la barrière hémato-testiculaire et limitent deux compartiments, un compartiment basal et un compartiment central ou adjacent à la lumière (Figure 12).

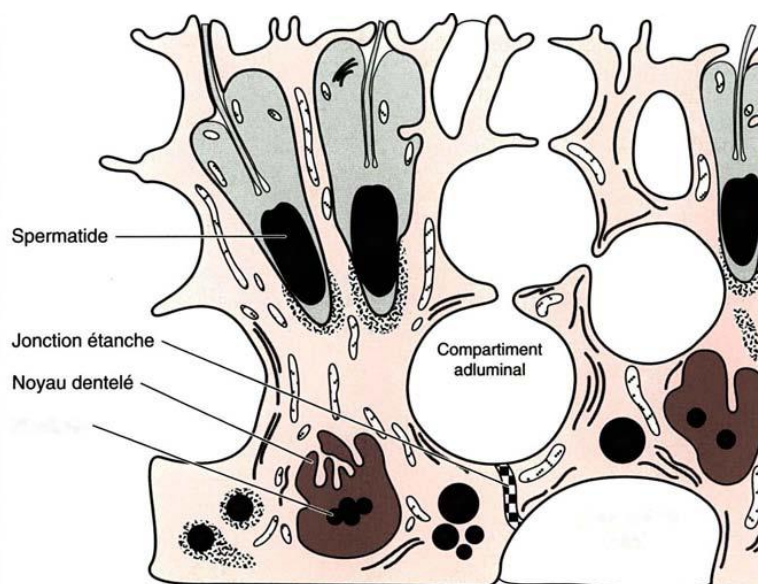


Figure 12 : Diagramme d'une cellule de Sertoli adulte (Fawcett, 1975).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

La sécrétion locale et endocrine de la cellule de Sertoli subit de profondes modifications au moment de la puberté. La production de l'**AMH (Hormone Anti-Mullerienne)** va s'estomper, alors que sera réactivée, la sécrétion de facteurs dépendants de la **FSH (Follicle-Stimulating Hormone)** et de la testostérone, aussi bien à partir du pôle basal, vers le sérum, que du pôle apical, vers le liquide du rete testis. La polarisation apicale s'accroît, faisant passer de **60 % à 95 %** la proportion d'inhibine a sécrété dans la lumière du tube sémi-nifère, mais une part importante est ensuite réabsorbée à partir du rete teslis (**Maddocks et Sharpe, 1990**). Ainsi, la distinction entre « hormones, et « facteurs locaux » est-elle rendue très difficile, d'autant plus que la plupart des hormones sertoliennes jouent également un rôle régulateur intra testiculaire. Nous restreindrons notre étude à l'inhibine et à l'activine, dont le rôle endocrine est incontestable au vu de leur effet sur la sécrétion hypophysaire.

- **Inhibine**

L'inhibine est une hormone glycoprotéique, appartenant comme l'**AMH** à la famille du **TGF-P (Transforming Growth Factor- β)**. Elle est formée de deux sous-unités différentes, a et p. Comme c'est le cas pour tous les membres de la famille du **TGF-p**, la protéine mûre résulte du clivage d'un précurseur environ 1 10 acides aminés en amont de l'extrémité **C-Terminale**.

- **Activine**

L'activine est synthétisée à la fois par les cellules interstitielles (**Lee et al., 1989**) et par les cellules de Sertoli (**De Winter et al., 1993**), mais elle est également présente dans de nombreux tissus où les sous-unités β prédominent, tels que la moelle osseuse et le placenta. Ses récepteurs se trouvent dans les cellules germinales, à des stades spécifiques de leur maturation, dans les cellules interstitielles du testicule ainsi que dans l'ovaire, l'hypophyse et le cerveau (**Cameron et al., 1994**). Il existe une protéine de liaison de l'activine, la follistatine, qui s'oppose à ses effets biologiques. L'activine possède une activité biologique diamétralement opposée à celle de l'inhibine, en particulier elle stimule la sécrétion de **FSH** par l'hypophyse, d'où son isolement par des groupes qui tentaient de purifier l'inhibine à partir de liquide folliculaire.

- **ABP (Androgen Binding Protein).**

L'**ABP** est une protéine qui possède une grande affinité pour la testostérone et la dihydrotestostérone. Celle-ci est sécrétée dans la lumière des tubes séminifères, libérée sous l'influence de la **FSH** et de la testostérone. Elle transporte les androgènes vers l'épididyme (**Dadoune et Demoullin, 2001**).

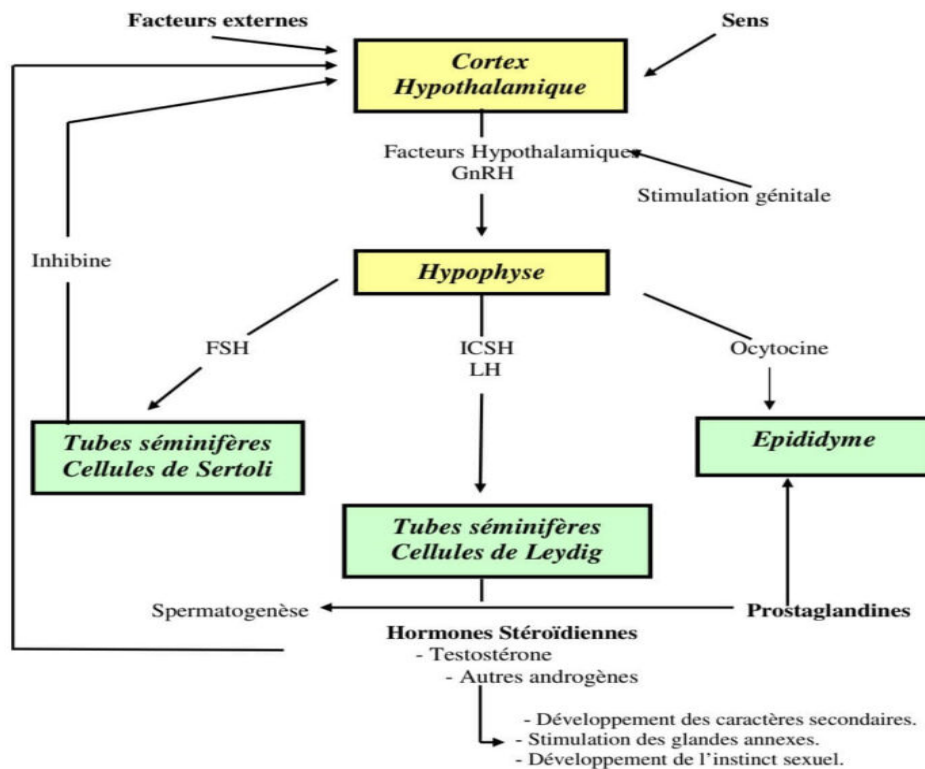


Figure 13 : Régulation hormonale de la reproduction chez le mâle (Boussit, 1989)

b. Cellules de Leydig

Les cellules de Leydig ont une forme polyédrique de **15 à 20** microns, elles sont situées dans les espaces entre les tubules séminifères, ces cellules sont détachées ou regroupées autour des capillaires sanguins et lymphatiques, et elles ont un diamètre de **15 à 20** microns.

Ces cellules ont une structure ronde, parfois binucléaire, avec une chromatine clairsemée et périphérique, un gros nucléole et un cytoplasme dense riche en **REL (Reticulum Endoplasmique Lisse)**, ces cellules sécrètent des stéroïdes (Dadoue et Demoulin, 2001), toutes ces cellules forment toutes deux des glandes interstitielles (Abram et Kierszerbaum, 2006). Les cellules de Leydig contiennent plusieurs types de jonctions sur leur membrane plasmique, qui peuvent être de type (**GAP General Amino Acid**), desmosomes et plus rarement des jonctions septales (Dadoue et Demoulin, 2001).

III. 1. 3. Hormones sexuelles mâles ou androgènes :

L'activité endocrine des gonades dépend des sécrétions hormonales hypophysaires gonadotropes ou gonadotrophines. La synthèse et la libération des hormones gonadotropes est-elle même contrôlée par les sécrétions hypothalamiques de gonadolibérines. Le principal androgène est la testostérone sécrétée par le testicule. Les androgènes surrenaliens sont moins actifs, la testostérone est réduite par la $5 - \alpha$ réductase en dihydrotestostérone, cette dihydrotestostérone a environ trois fois plus d'activité que la testostérone (Horn *et al.*, 2005)

III. 1. 3. a. Voies des androgènes sexuelles :

a. 1. Origine du cholestérol :

Le cholestérol (**27 C**) synthétisé in situ ou d'origine plasmatique est, soit estérifié à des acides gras par l'acyle cholestérol acyle transférase (**ACAT**) et stocké dans les globules lipidiques (liposomes) des cellules stéroïdogéniques, soit transporté jusqu'à la 3^e membrane interne des mitochondries où va avoir lieu la première étape de la stéroïdogénèse (**Clarisse, 2012**).

a. 2. Testostérone :

La testostérone est une hormone stéroïde à **19** atomes de carbone, elle présente une double origine, testiculaire à **95%** et surrénalienne à **5%**. Son précurseur de synthèse est le cholestérol (**Lacombe, 2006**). La testostérone est une hormone stéroïdienne capable d'induire la différenciation et la maturation des organes reproducteurs masculins, de stimuler les caractères sexuels secondaires pour aboutir à un phénotype masculin normal et d'entraîner les modifications comportementales nécessaires au rôle de lapin dans la reproduction.

a. 3. Métabolisme de la testostérone :

La structure de l'épithélium de l'épididyme assure le métabolisme de la testostérone en 5 α -dihydrotestostérone (**DHT**) et du glucose (**Cooke et Robaire, 1987**). L'épididyme est aussi impliqué dans la biosynthèse, le métabolisme et la conjugaison du glutathion, la biosynthèse des prostaglandines et le métabolisme de la vitamine **D** (**Blodorn et al., 1996 ; Leung et al., 1998**).

a. 4. Biosynthèse de la testostérone

La biosynthèse de la testostérone nécessite l'intervention d'un certain nombre d'enzymes qui agissent en cascade à partir d'un précurseur commun à tous les stéroïdes, le cholestérol (**Saez, 1994**). Au niveau de la membrane des mitochondries s'effectue le transport du cholestérol grâce à des protéines de transport dont la plus importante est la protéine **STAR (Steroidogenesis Activator Protein)** (**Clak et al., 1994**), afin qu'il sera converti en prégnénolone par le cytochrome **P450Sc** situé dans membrane interne de la mitochondrie, en induisant la coupure de la chaîne latérale du cholestérol (**O'Shaughnessy et Murphy, 1991**). Cette dernière sort de la mitochondrie, ensuite elle va être métabolisée par différentes réaction enzymatique (**P450c17**, **3 β HSD**, **17 β HSD**....) pour produire la testostérone (**Figure 14**). En association avec la **FSH**, la testostérone est essentielle pour l'initiation et le maintien de la spermatogénèse en agissant sur les cellules de Sertoli, et les cellules péritubulaires, via des récepteurs spécifiques, stimulant indirectement la spermiogénèse par une voie paracrine (**Wosnitzer et Paduch, 2013**).

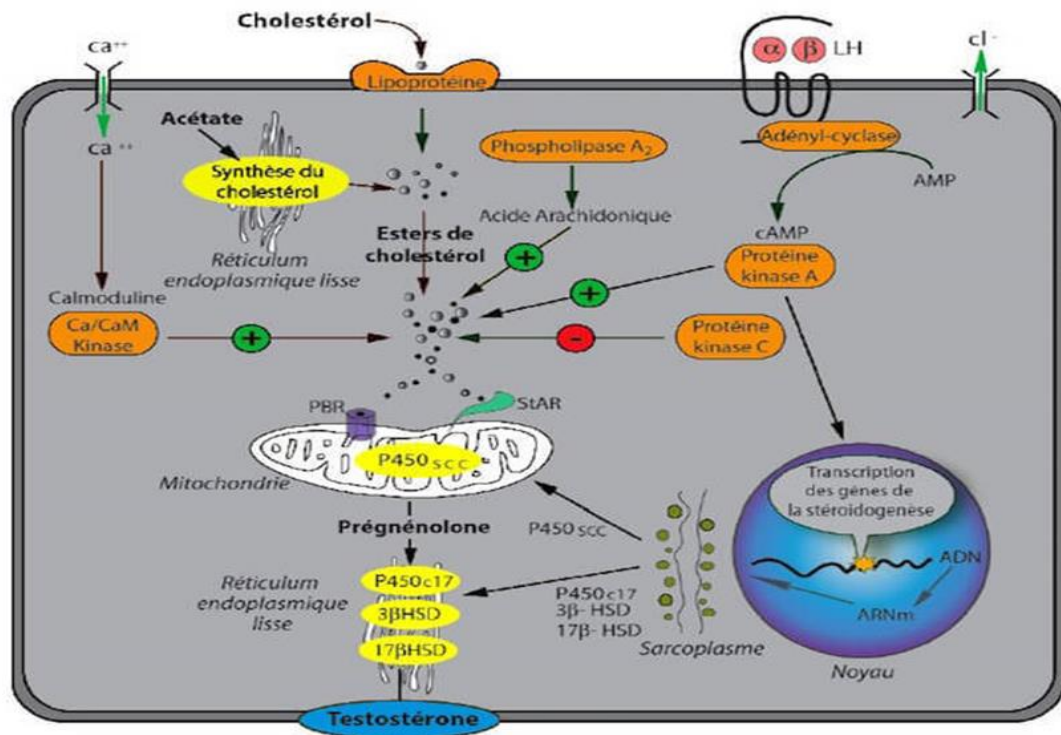


Figure 14 : Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig (Clarisse, 2012).

II. 2.Régulation hormonale de la fonction de reproduction :

La fonction sexuelle du lapin mâle fait l'objet d'une régulation de type neuroendocrinienne faisant intervenir des hormones provenant de deux origines, le complexe hypothalamo-hypophysaire et les testicules (Bonnes *et al.*, 2005).

II.2.1. Axe hypothalamo-hypophysaire

La fonction gonadique dépend d'une gonadolibérine la GnRH qui est un décapeptide sécrété de manière pulsatile par les neurones hypothalamiques et diffuser via le système porte pour agir sur les cellules de l'hypophyse antérieure (antéhypophyse) (Figure 15) (Anjolras, 2011). La fixation de GnRH sur ses récepteurs au niveau des cellules gonadotropes antéhypophyse, active les phosphokinase C et entraîne la libération de FSH et de LH (luteinizing hormone). dans le sang (Thibault et Levasseur, 2001 ; Bonnes *et al.*, 2005).

II.2.2. Régulations des fonctions testiculaires

La sécrétion de la testostérone ainsi que la production des spermatozoïdes sont sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH circulant dans le sang pour atteindre le testicule. La FSH agit sur les cellules de Sertoli en se fixant sur ses récepteurs pour activer la production des facteurs Sertoliens tel que l'ABP, la transferrine et divers agents nécessaire au bon déroulement de la spermatogénèse. Tandis que la LH agit sur les cellules de Leydig pour la sécrétion de la testostérone qui favorise la spermatogénèse (Widmaier *et al.*, 2009), le développement des organes génitaux masculins et les caractères sexuels secondaire (Figure 9) (Nguyen et Bourouina, 2008), caractérisée par un rétrocontrôle négatif par les sécrétions testiculaires, exercé au niveau de l'axe hypothalamo- hypophysaire et gonadique.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

En effet, la concentration élevée de la testostérone ainsi d'autres molécules tel que l'**inhibine** ont une action inhibitrice sur la sécrétion de la **LH** et à moindre degré de la **FSH** par l'hypophyse et sur celle de la **GnRH** par l'hypothalamus (**Figure 15**) (**Bridges *et al.*, 1993** ; **Dohle *et al.*, 2003**).

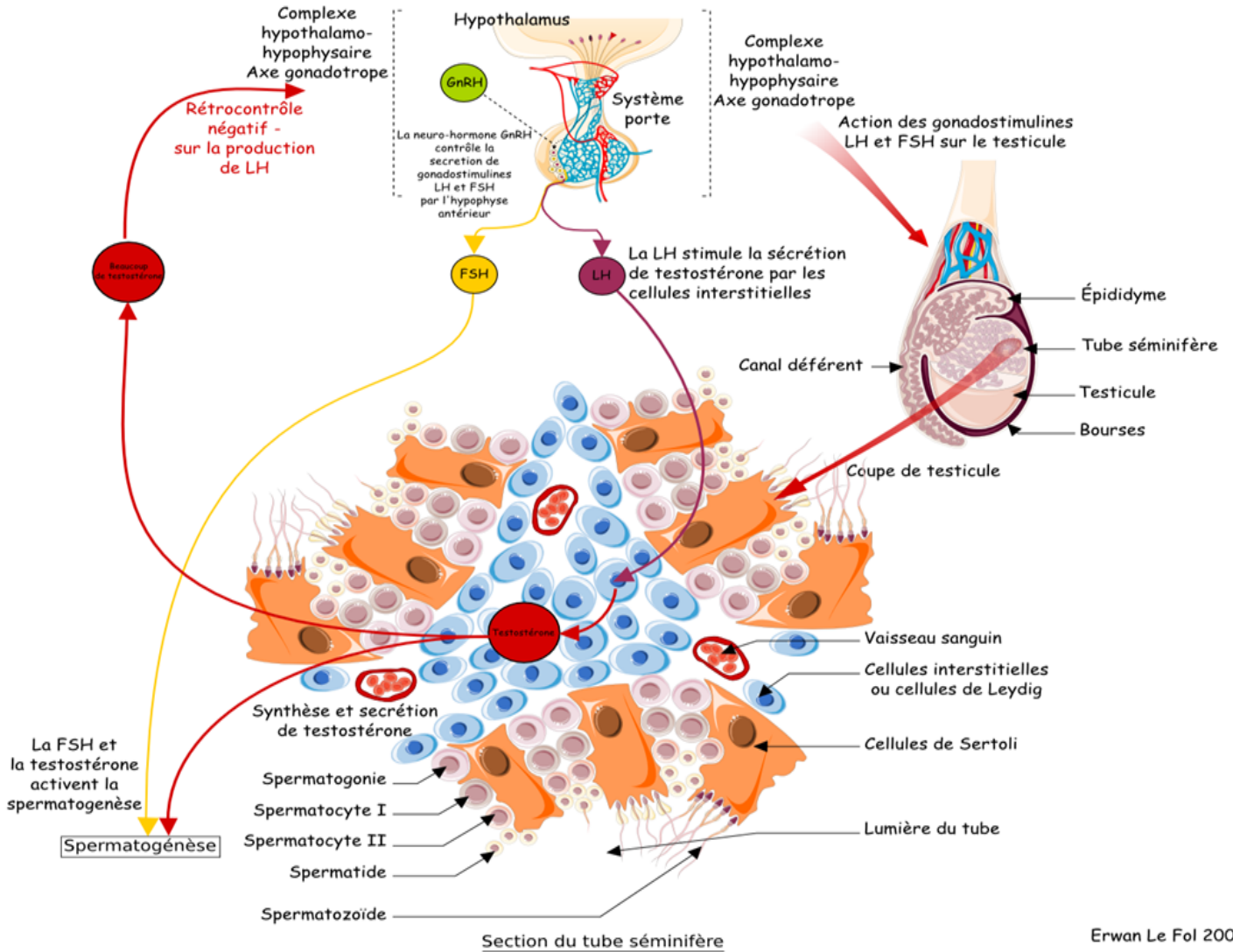


Figure 15 : Contrôle endocrinien de la reproduction chez le mâle (**Morin-Ganet, 2006**) .

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Modèle expérimentale :

I. 1. Période et lieu d'expérimentation :

L'expérimentation a eu lieu au niveau de la station d'expérimentation de l'université de Blida-1, dont la durée était de **12 semaines** ; du **22 février** au **25 mai 2022**. En collaboration avec les laboratoires suivants :

- Laboratoire de biologie des populations et des organismes de l'université de Blida 1.
- Laboratoire de phytopharmacie du département de sciences agronomiques Blida 1.
- Laboratoire d'analyses médicales Dr Hachmi OULD ROUIS Blida.

I. 2. Les lapins *Oryctolagus cuniculus* :

L'expérience a été réalisée sur **25** lapins mâles de souche synthétique (**Figure 16**) en bonne santé. Ces lapins expérimentaux sont acquis auprès de l'ITELV (Institut Techniques des Elevages) de Baba Ali. Leur âge est de 3 mois et d'un poids variant entre **2078 g** et **2682 g**.



Figure 16 : Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés (**Originale**).

I. 3. Conditions d'élevage :

Dès leur arrivée à la station :

- Les 25 lapins ont été pesés et placés dans des cages individuelles, puis soumis à une période d'adaptation de 7 jours.

I. 4. Alimentation et abreuvement :

L'alimentation des lapins était à base de granulé (**Figure 17**), distribué chaque matin ; 100g pour chaque lot dans des trémies métalliques qui équipent chacune des cages d'élevage. L'aliment granulé provenait de l'unité de fabrication de l'aliment de bétail de Khmis El-Khechna (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 17 : Aliment granulé distribué aux lapins (**Originale**)

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 jerrican en plastique de 20L et 10L est raccordé au système de conduits et est rempli une fois chaque jours d'eau potable et fraîche. (**Figure 18**)



Figure 18 : Mode de distribution d'eau (**Originale**)

II. Protocole expérimentale :

II. 1. Constitution des lots :

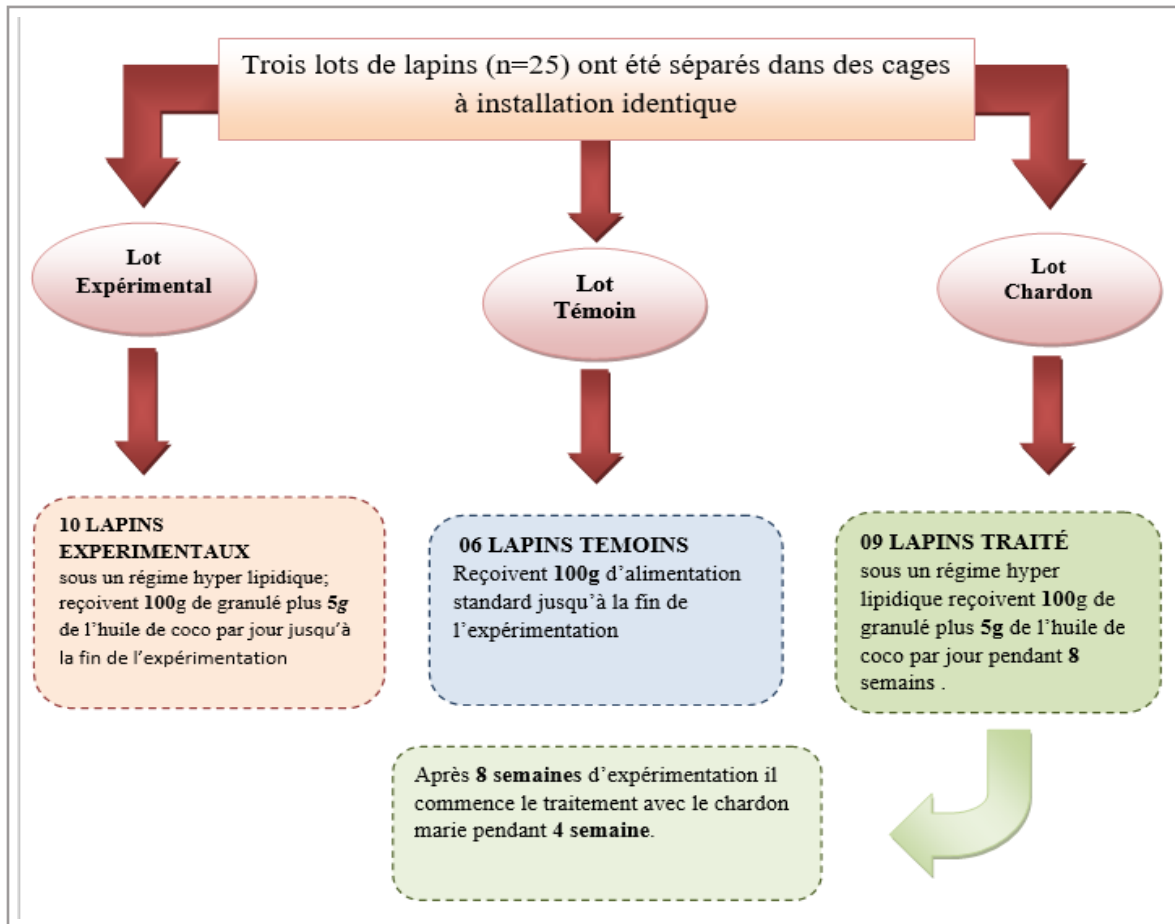


Figure 19 : Protocole d'étude expérimentale

III. Matériel Biologique :

III. 1. Matériel végétale :

III. 1. 1. Huile de COCO :

L'huile de coco est une huile végétale fabriquée grâce à l'albumen de la noix de coco, du fruit du cocotier (*Cocos nucifera*). L'huile de coco est un solide blanc jaunâtre ou semi-liquide qui fond à 23 °C (74 °F).

III. 1. 1. Composition chimique de Huile de COCO :

L'huile de coco est une huile végétale composée de graisses qui ont la forme de triglycérides. de trois acides gras saturés ou insaturés. Elle contient également des mono ou diglycérides Les triglycérides retrouvés principalement dans cette huile sont la trilaurine, la trimyrystine, la tripalmitine et la tristéarine. 90 % de ses triglycérides sont saturés (**Kappally et Shirwaikar.2015**). Le **Tableau IV** représente la composition en acide gras de l'huile de COCO.

Acides gras	Quantités
Acide caprylique (C8)	5 - 10 %
Acide caprique (C10)	4 - 8 %
Acide laurique (C12)	45 - 52 %
Acide myristique (C14)	16 - 21 %
Acide palmitique (C16)	7 - 10 %

Tableau IV – Composition en acides gras saturés et insaturés de l’huile de coco (Kappally et Shirwaikar.2015)

Pour notre expérimentation, nous avons utilisé **5g /jour** du huile de coco **figure (A)** pour chaque lapin expérimenté et lot **(CH)**. *L'huile de coco est insoluble dans l'eau, son point de fusion est de 23 C° de couleur jaune.* (**Figure 20**).



Figure 20 : Huile de coco utilisée (originale)

A : huile de coco, B : pesée de l’huile, C : huile de COCO liquéfiée

III. 2. Préparation du chardon marie :

Le chardon-Marie a été récolté au niveau du station expérimentale de l’université Blida-1, (Figure 21) .



Figure 21 : récolte du chardon marie (Originale).



Figure 22 : Préparation du chardon marie (**Originale**)

Après en nettoyant bien la plante on enlève les feuilles, on utilise que la tige pour cette expérimentation on coupe la tige du chardon marie en petits morceaux et on pèse la tige du chardon selon le poids du lapin, pour chaque **1000g** du poids de lapin **5g**, du tige du chardon marie, ensuite on mélange avec 100g d'alimentation granulé.

III. 3. Comportement des animaux :

Les lapins expérimentaux soumis au régime hyper lipidique montraient des signes de stress; ils se grattent les dents, deviennent très agressifs.

III. 4. Signes de l'inflammation des gonades males

Les lapins soumis au régime enrichi en l'huile présentent une inflammation au niveau des testicules, celle-ci est révélée par une rougeur et une enflure (**Figure 23**).

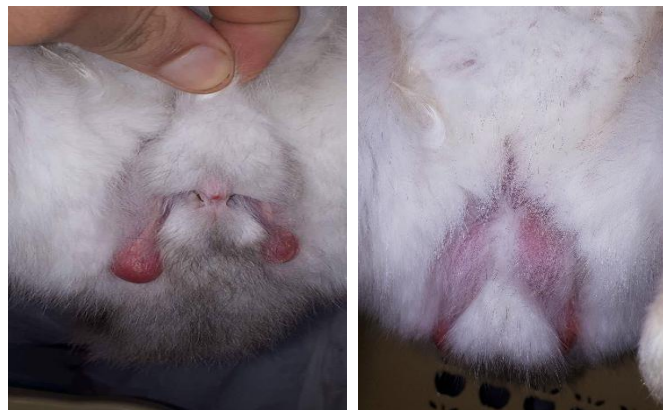


Figure 23: Inflammation au niveau du testicule (**Originale**).

IV. Techniques Opératoires :

IV. 1. Suivi du poids corporel :

Une première pesée des lapins été effectuée dès leur réception à la station expérimentale, le suivi du poids corporel est réalisé par des pesées de tous ces lapins, une fois par semaine jusqu'à la fin de l'expérimentation (**Figure 24**)



Figure 24 : Pesée des lapins sur une balance (**Originale**).

IV. 2. Prélèvement des échantillons biologiques tissulaires et sanguin :

IV. 1. 1. Prélèvement sanguin :

Au bout de **12** semaines d'expérimentation, les lapins des Trois lots sont sacrifiés par saignement en matinée, après un jeûne de **12** heures. puis rapidement le sang est recueilli dans des tubes sec en plastique (**Berson et Yalow, 1968**). Le sang est centrifugé à **4000** tours/min, pendant **15** minutes, Le dosage de l'hormone sexuelle mâle « testostérone » à été effectué par test immunologique par électro-chimiluminescence «ECLIA» s'utilise sur les systèmes d'immunoanalyse Elecsys et cobas e. (**Figure 25**)



Figure 25 : Prélèvement du sang (**Originale**)

IV. 1. 2. Prélèvement d'organes :

Après le sacrifice, les animaux ont été immédiatement disséqués, les testicules droits et gauches (**Figure 26**) et pesés individuellement sur une balance de précision. Ces derniers ainsi qu'aux organes ont été fixés dans le formol dilué à **10%** contenu dans des boîtes étiquetées (**Figure 27**). Le tissu adipeux a été séparé des organes et pesé individuellement.

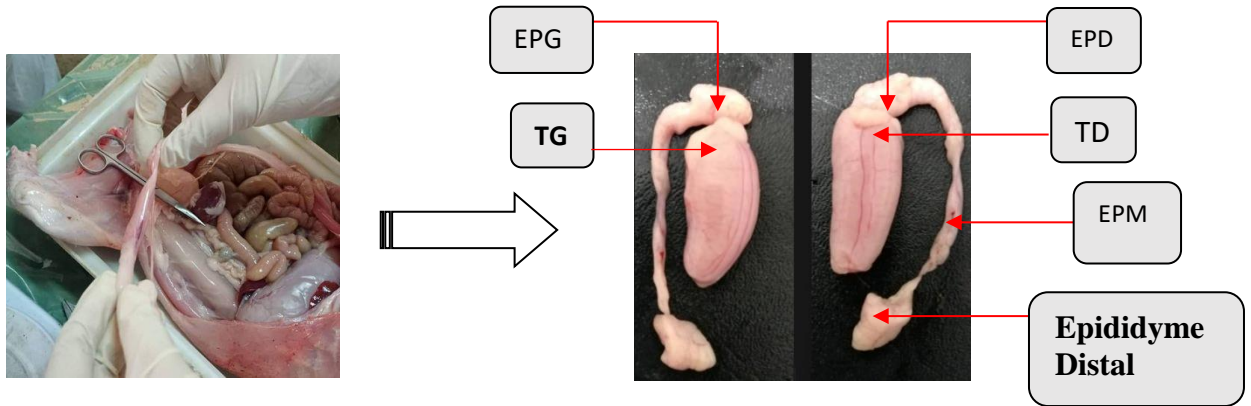


Figure 26 : Appareil reproducteur mâle (Originale).

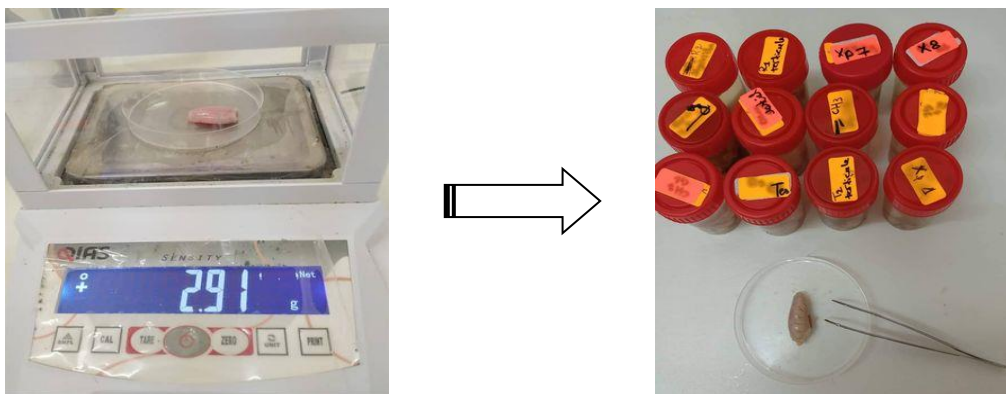


Figure 27 : La pesée de l'appareil reproducteur des trois lots (Originale)

V. Techniques analytique :

V. 1. Testostérone :

- **Domaine d'utilisation COBAS :**

Test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de la testostérone dans le sérum et le plasma humains. Ce test immunologique par électro-chimiluminescence «ECLIA» s'utilise sur les systèmes d'immunoanalyse Elecsys et **cobas e**.

Principe :

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique: 18 minutes.

- 1ère incubation: 20 μ L d'échantillon sont incubés avec un anticorps monoclonal anti-testostérone biotinylé. Les sites de liaison de l'anticorps marqué sont occupés par l'analyte contenu dans l'échantillon (en fonction de sa concentration).
- 2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine et un dérivé de testostérone marqué au ruthénium sont ajoutés à la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

VI. Analyse statistique :

- **La moyenne arithmétique (X) :**

La moyenne arithmétique (X) d'une série statistique est égale à la somme des valeurs de la variable divisé par l'effectif total. Soit une série statistique comportant n observations dont les valeurs respectives sont:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n}$$
$$\sum_{i=1}^{i=n} X_i = \text{Somme des valeurs individuelles.}$$

- **Erreur standard à la moyenne ESM :**

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

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

X_i = valeurs individuelles comparées.

X = moyenne des valeurs individuelles comparées.

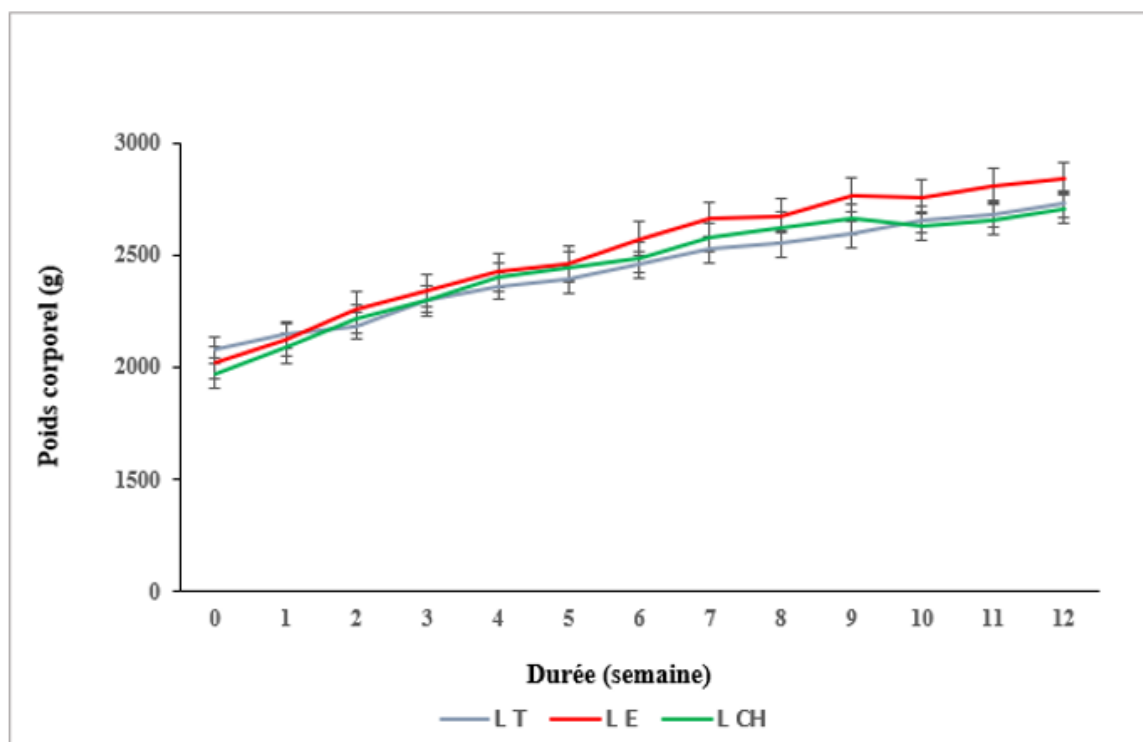
L'analyse statistique des données obtenues est effectuée à l'aide de logicielle **Graph Pad Prism** version 9. La validité statistique des différences est calculée selon deux tests non paramétriques, le premier est celui de Student, qui s'utilise pour comparer deux échantillons indépendants. Le deuxième correspond à l'Anova, appliqué pour comparer les distributions de plus de deux groupes indépendants.

Le degré de significativité « p » s'écrit comme suit :

- **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 $p < 0.0001$** : la différence est extrêmement significative (****)

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Poids corporel :



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM

[LE vs LT] : * $p < 0,05$: ** $p < 0,01$

LT : Lots Témoins LE : Lots Expérimentale LCH : Lots Chardon Marie

Figure 28 : variations pondérale moyenne chez le lots témoins, expérimentale et les lapin traité avec le chardon-marie.

Selon la figure 27 la 1^{er} jusqu'à la 5^{ème} semaine du régime hyper lipidique le poids de lapins du lot expérimental on observe une augmentation pondéral de faible amplitude est confines entre **1,06% et 3,11%** par rapport aux lapins témoins, le test de Student montre que celle-ci est non significative $P = 0,13$ ($p > 0,05$).

A la 6^{ème} semaine du régime hyper lipidique le poids de lapins du lot expérimental a augmenté avec **4,75%** par rapport aux lapins témoins, le test de Student montre que celle-ci est significative $P = 0,02$ ($p < 0,05$) la valeur moyenne est de **2573,70 \pm 27,33(g)** et celle des lapins témoins est de **2457,00 \pm 73,54(g)**.

De la 7^{ème} jusqu'au la 8^{ème} semaine, le poids des lapins expérimentaux continuait son augmentation progressivement, d'une différence significative par rapport aux lapins témoins.

A la 9^{ème} semaine, le poids des lapins expérimentaux montre une augmentation pondérale de **6,71%** par rapport aux lapins témoins, celle-ci est très significative $P = 0,0012$ ($p < 0,01$), la valeur moyenne est de **2769,40 \pm 31,41(g)** et celle des lapins témoins est de **2595,17 \pm 59,27(g)**

RESULTATS ET DISCUSSION

De la 10^{ème} jusqu'à la 12^{ème} semaine, le poids des lapins expérimentaux continuait son augmentation progressivement, d'une différence significative par rapport aux lapins témoins.

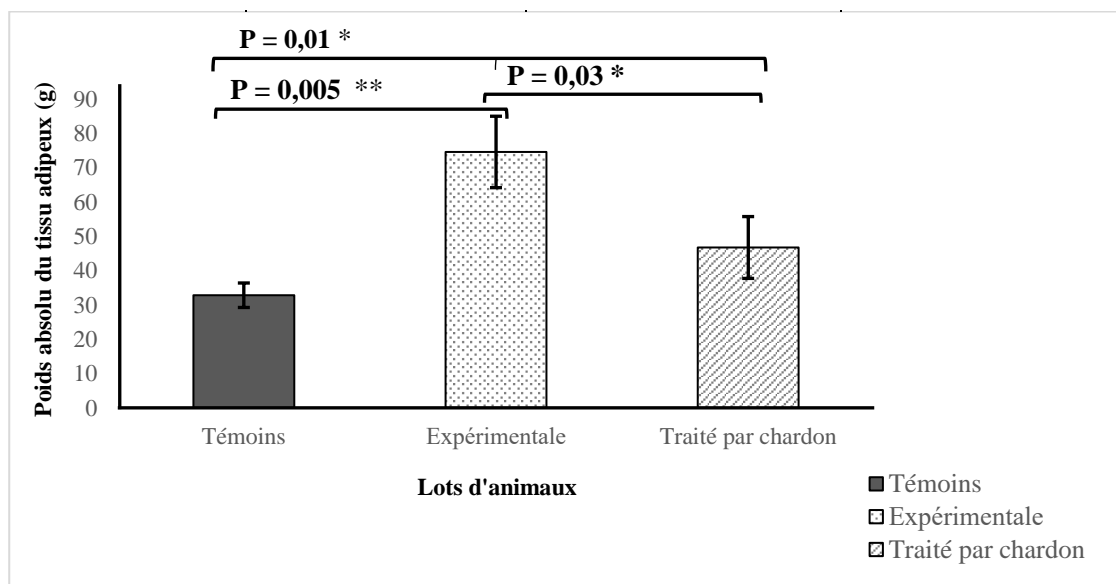
A la 12^{ème} semaine d'expérimentation, les lapin traité avec le Chardon-marie montre une diminution de 4.87% par rapport au lapin expérimentale, cette diminution est significative $P= 0,04$ ($p < 0.05$), la valeur moyenne est de 2709.9 ± 20.59 (g) et celle des lapin expérimentale 2841.50 ± 49.64 (g).

II. Poids du tissu adipeux :

II. 1. Poids absolu du tissu adipeux :

Tableau V : Valeurs moyennes du poids absolu du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie.

Lots	Lots témoins n=6	Lots expérimentale n=10	Lots chardon-marie n=9
Moyenne de poids absolu de tissu adipeux \pm ESM	$32,83 \pm 3,57$	$74,60 \pm 10,41$	$46,75 \pm 9,01$



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM
[LE vs LT] : ** $p < 0.01$; [LE vs LT vs CH] : * $p < 0.05$; [LE vs LCH] : * $p < 0.05$

Figure 29 : Valeurs moyennes du poids absolu du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie.

RESULTATS ET DISCUSSION

A la 12^{eme} semaine d'expérimentation le poids absolu du tissu adipeux des lapins expérimentaux soumis au régime Hyperlipidique augmenté à 127%, cette valeur est de **74.60±10.41(g)**, (Tableau V ; Figure 28) selon le test de Student cette augmentation est très significative ($p<0.01$).

- Le poids absolu du tissu adipeux des lapins traité a diminué de 37% par rapport aux lapins expérimentaux, cette valeur est de **46.75±9,01(g)**, (Tableau V ; Figure 28) selon le test de Student cette diminution est significative ($p>0.05$).

II. 2. Poids relatif du tissu adipeux :

Tableau VI : Valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie.

Lots	Lots témoins n=6	Lots expérimentale n=10	Lots chardon-marie n=9
Moyenne de poids relatif de tissu adipeux ± ESM	1,20±0,121	2.65±0,362	1,72±0,31

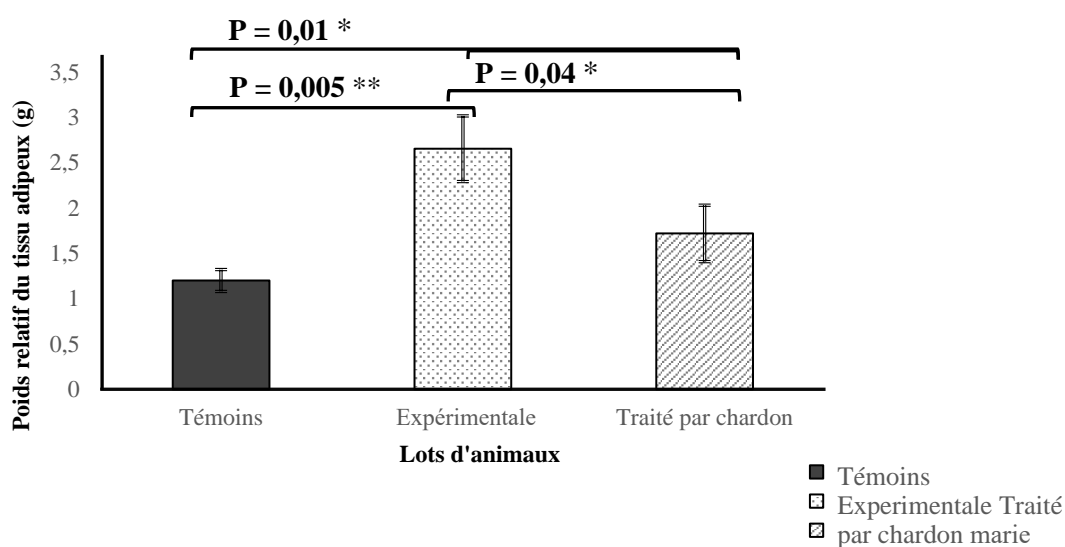


Figure 30 : Valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités avec chardon-marie.

RESULTATS ET DISCUSSION

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation selon le test de Student.

le poids relatif du tissu adipeux des lapins expérimentaux soumis au régime Hyperlipidique augmenté à **120%**, cette valeur est de **2.65±0,362 (g)**, (**Tableau VI ; Figure 29**). cette augmentation est très significative $P= 0.005$ (**p<0.01**).

Le poids relatif du tissu adipeux des lapins traité a diminué de **35%** par rapport aux lapins expérimentaux, cette valeur est de **1,93±0,34 (g)**, (**Tableau VI ; Figure 29**) cette diminution est significative $P= 0.045$ (**p<0.05**).

Les lapins du lot expérimental soumis à un régime hyperlipidique ont montrés un gain pondéral très important de **6,71 %** au cours de la 9^{ème} semaine, tout le long de la diète enrichi en l'huile de COCO, cette augmentation est significative.

D'une autre part, à la 12^{ème} semaine d'expérimentation, le poids relatif du tissu adipeux viscéral augmente d'une manière significative, chez les lapins soumis sous le régime hyperlipidique, la hausse est de **120%**, la valeur notée correspond à **2.65±0,362 (g)**.

Les lapins nourris au régime standard enrichi en l'huile de COCO, présentent une élévation du poids corporel par rapport aux lapins témoins., une forte accumulation du tissu adipeux au niveau abdominal, conduisant à une obésité viscérale. , ce type de régime peut être classifié autant que **HFD** (High Fat Diet).

Notre résultats sont en accord avec l'étude de (**Huerta et al, 2015**) qui basé sur un régime Hyperlipidique pendant 12 semaines, une augmentation du poids corporel et de la taille du foie a été observée. Ils ont également eu une augmentation significative du tissu adipeux.

Les adipocytes sont des cellules permettant le stockage des graisses dans le corps (cellules adipeuses). Le développement excessif de la masse adipeuse est très généralement lié à une hypertrophie cellulaire significative. Dans le cas des obésités les plus sévères, chez l'animal comme chez l'homme, cette hypertrophie paraît s'accompagner d'une hyperplasie très significative. Il faut toutefois noter que la cellularité du tissu adipeux, c'est-à-dire la détermination du nombre des cellules adipeuses, d'après (**Kitajima et al, 2004**), ainsi, (**Koike et al, 2004**) l'augmentation significative du tissu adipeux, chez les lapins nourris avec un régime HFSD (High Fat Sucrose Diet), résultait d'une hypertrophie des adipocytes.

La taille et le nombre des adipocytes augmentent avec la sévérité de l'obésité (**Hirsch et al., 1976**). Des résultats similaires ont été rapportés chez lapins mâles blancs néo-zélandais adultes (**Mokrane et al., 2012**) augmentation concomitante du poids corporel, de tissu adipeux viscéral et de la surrénale chez les lapins nourris avec un régime hypercalorique maintenus pendant 15 semaines était compatible avec le développement d'une obésité viscérale.

La cellule adipeuse peut ainsi se développer et se charger en triglycérides jusqu'à atteindre une taille décisif, qui est déterminée par des facteurs génétiques et spécifique de chaque dépôt. De laquelle, l'adipocyte va recruter un nouvel cellule adipocyte, provoquant une augmentation du nombre des adipocytes ou hyperplasie (**Basdevant, 2006**).

RESULTATS ET DISCUSSION

A la 12^{ème} et dernière semaine d'expérimentation, le lots de lapin traités avec le Chardon-marie *Silybum Marianum* à montre une diminution significative $P= 0.034$ ($P < 0.05$) cette diminution est **4.87%** de valeur de **2709,56±50.93**, comparant aux lots expérimentale qui soumis au régime Hyperlipidique, présentaient une valeur de **2841,50±49.64**.

La diminution de **35,09%** de poids relative des lapin traités comparé aux poids des lapins expérimentaux cette valeur est de **2.65±0.362(g)**, cette diminution peut être expliquée à l'effet du chardon marie sur la masse viscérale, formée par le stockage des triglycérides dans les cellules adipocytaires.

Nos résultats est en accord a ceux de (**Kim et al., 2000; Mashmoul et al., 2014 ;You et al., 2014**). qui ont montré l'effet anti-obésité, Après le traitement avec l'extrait de *Silybum marianum* (SME) pendant 11 semaines a considérablement réduit L'indice de masse corporelle (IMC) et le poids corporel ainsi de l'insuline, leptine et des lipides.

Selon les résultats de (**Fatma et al, 2016**), les rats nourris avec un régime enrichi en graisse de saindoux pendant 11 semaines ont développé une hyperlipidémie. Les niveaux de cholestérol total (TC), Triglycérides sériques (TG) et cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) dans le plasma étaient significativement plus faibles dans les groupes traités avec SME pendant 4 et 11 semaines par rapport au groupe (High Fat Diet) HFD, démontrant que la supplémentation alimentaire avec SME améliore les profils lipidiques.

Dans l'obésité, l'hypertrophie adipocytaire s'accompagne souvent de l'accumulation des macrophages M1 qui pourrait perpétuer l'inflammation dans le tissu adipeux et déréguler la sécrétion des adipokines et des facteurs pro-inflammatoires (**Ouchi et al. (2011) (Kutz et al.,1991)**).Enfin, Il entraîne également la synthèse d'autres cytokines par la microglie comme le **TNF- α** ou l'**IL-6** et contribue donc à créer une cascade inflammatoire lors d'une infection. Cette sécrétion contribue à l'inflammation systémique bas-grade caractérisant l'obésité.

L'extrait de *Silybum marianum* (SME) a une forte activité antioxydante et présente des effets anti inflammatoires et cytoprotecteurs [**Pradhan & Girish, 2006; Kren & Walterova, 2005**].

Il a également été constaté que la silymarine avait un effet protecteur contre la peroxydation des lipides [**Lahiri-Chatterjee et al., 1999**], un effet inhibiteur sur l'oxydation des lipoprotéines de basse densité [**Skottova et al., 1999**] et un effet de contrôle sur les espèces réactives de l'oxygène [**Dehmlow et al . . , 1996**]. Dans d'autres modèles animaux, le SME s'est également avéré efficace pour réduire le cholestérol chez des rats nourris avec un taux de cholestérol élevé [**Skottova et al., 2003**] et le carcinome hépatocellulaire [**Gopalakrishnan et al., 2009**].

De cela, nous pouvons montre que les principes actifs du *Silybum marianum* (SME), sont bénéfiques pour des activités anti-inflammatoire et anti-obésité, celles-ci ont permis de réduire le contenu en triglycérides au niveau des adipocytes, par inhibition de l'expression des cytokines pro-inflammatoires, des molécules d'adhésion et des récepteurs du LDL (Low-density lipoprotein), et régulant ainsi la libération de la **TNF- α** . L'intervention abaisse le taux de cholestérol total circulant dans le sang En accord avec les études qui montre que le SME également efficace pour réduire le cholestérol chez des rats nourris avec un taux de cholestérol élevé [**Skottova et al., 2003**]. La réduction de ce ratio peut aider à diminuer le poids corporel et à prévenir l'accumulation de tissu adipeux viscéral qui se forme dans une alimentation riche en huile de noix de COCO.

RESULTATS ET DISCUSSION

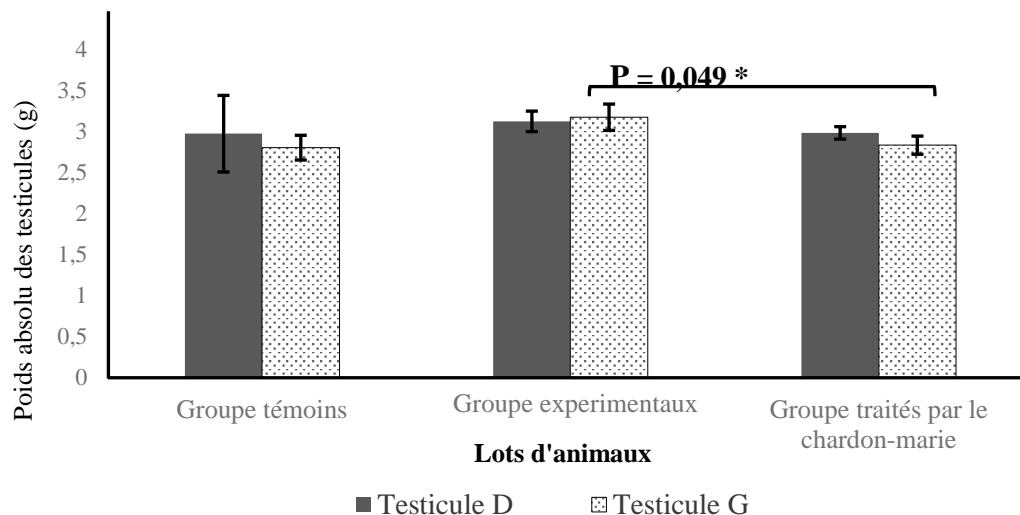
Le traitement par le chardon marie diminue le poids corporel des lapins expérimentaux. Cette plante exerce aussi un effet anti-hypolipémiant, en diminuant l'accumulation du tissu adipeux (Tableau VI).

III. Les poids des testicules

III. 1. Poids absolu des testicules :

Tableau VII : Poids absolu des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie .

Lots	LT (Lot témoins) n=6	LE (Lot Expérimental) n=10	LCH (Lot Chardon-marie) n=9
Moyenne du poids absolu du testicule droit \pm ESM	2,97 \pm 0,466	3,12 \pm 0,125	2,98 \pm 0,075
Moyenne du poids absolu du testicule gauche \pm ESM	2,80 \pm 0,150	3,17 \pm 0,160	2,83 \pm 0,110
Moyenne du poids absolu du testicule droit + gauche \pm ESM	5,78 \pm 0,583	6,39 \pm 0,249	5,80 \pm 0,173



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM
[LE vs LCH] : * $p < 0.05$

Figure 31 : Valeurs moyennes du poids absolu des testicules droits et gauches (g) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au chardon marie .

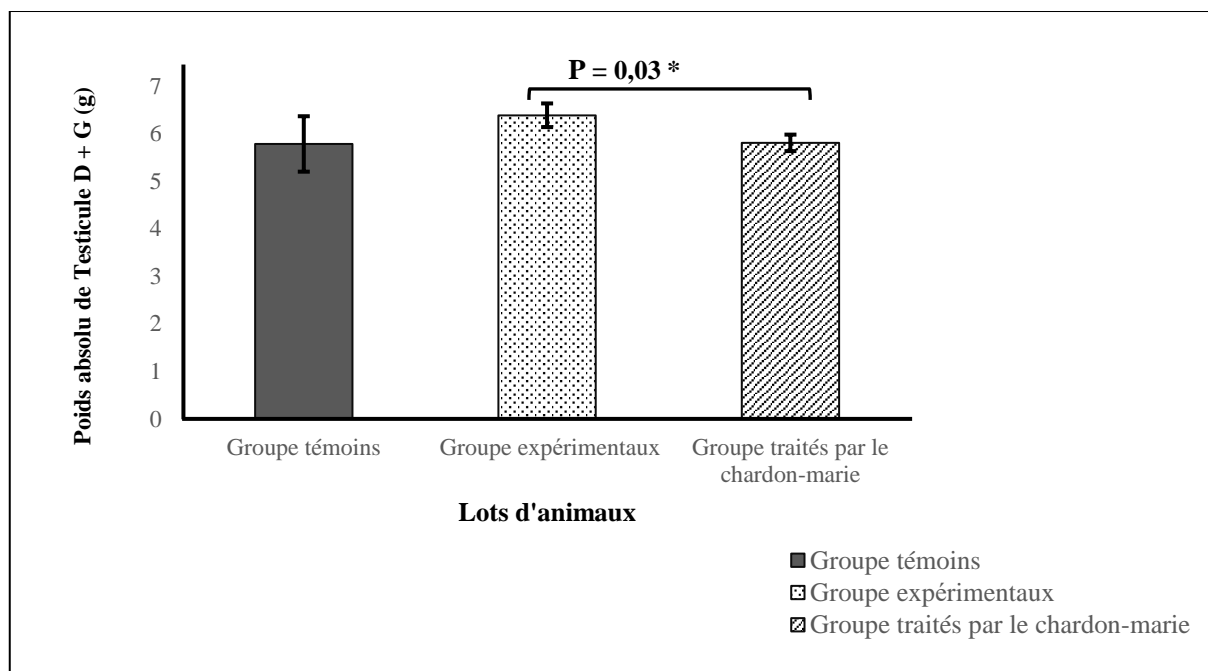
RESULTATS ET DISCUSSION

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation (**Tableau VII ; Figure 30**) , le poids absolu des testicules droits (**TD**) et gauches (**TG**) augmente chez les lapins du lot expérimental par rapport aux lapins du lot témoin avec **5.05%** pour le (**TD**) sa valeurs respectivement de **3,12 ±0,125 (g)** et le poids absolu des (**TG**) et de ; **13.21%** avec les valeurs respectivement de ; **3.17±0.160 (g)**, cette augmentation est non significative $P=0.065$ ($p > 0.05$).

Le poids absolu des testicules droits (**TD**) et gauches (**TG**) diminue chez les lapins du lot traités avec le chardon par rapport aux lapins du lot expérimental avec **4.48%** pour le **TD** sa valeurs respectivement et de **2.98±0.075 (g)** et **10.73%** pour le **TG** avec les valeurs respectivement de **2.83±0.110 (g)**, le test de Student indique que cette diminution est significative $P= 0.042$ ($p < 0.05$).

Le test de Anova indique ainsi, une différence non significative chez les trois groupes d'animaux. Selon Student ($p > 0.05$).

Chez les lapins expérimentaux (**LE**), le poids total absolu augmente de **10.55%**, cette augmentation est non significative $P= 0.25$ ($p > 0.05$), par rapport aux lapins témoin (**Tableau VII ; Figure 31**). Par rapport aux expérimentaux et témoins, le traitement par le chardon induit une réduction qui est respectivement de **9.23%** et de **0.34%**, celle-ci est statistiquement significative $P= 0.012$ ($p < 0.05$) (**Tableau VII , Figure 31**).



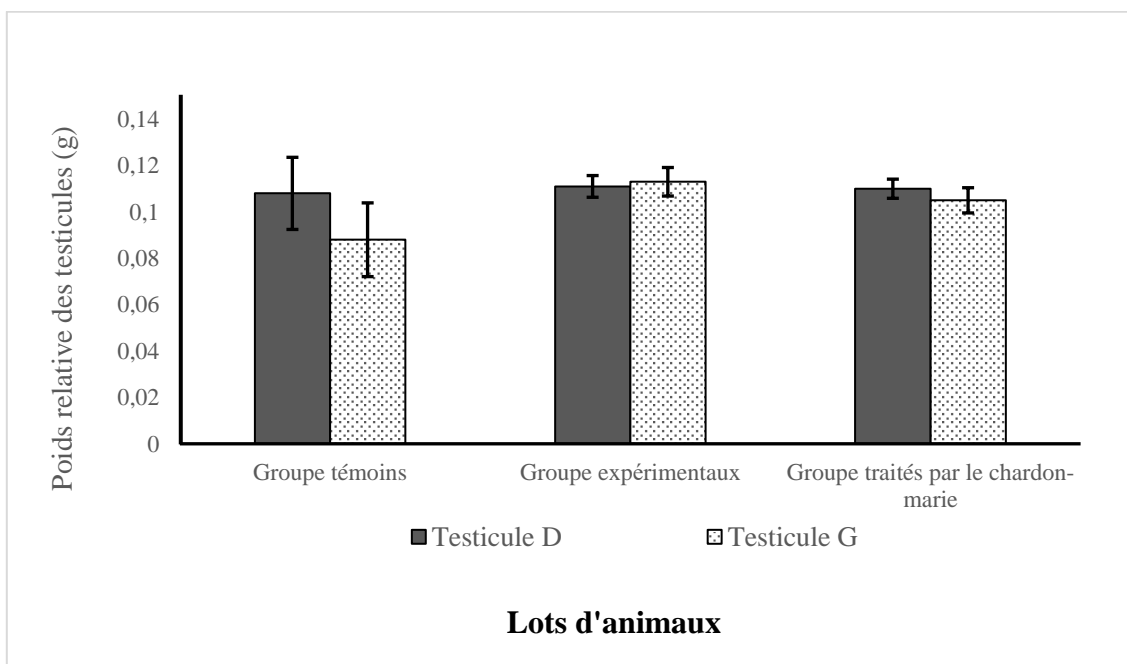
Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM

Figure 32 : Poids absolu des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie.

III. 2. Poids relatif des testicules :

Tableau VIII : Poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie .

Lots	LT (Lot témoins) n=6	LE (Lot Expérimental) n=10	LCH (Lot Chardon- marie) n=9
Moyenne du poids relatif du testicule droit ± ESM	0,108±0,016	0,111±0,005	0,110±0,004
Moyenne du poids relatif du testicule gauche ± ESM	0,088±0,016	0,113±0,006	0,105±0,005
Moyenne du poids relatif du testicule droit + gauche ± ESM	0,196±0,025	0,228±0,010	0,214±0,004



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne ± ESM
 [LE vs LT] : *p<0,05 : **p<0.01

Figure 33 : Valeurs moyennes du poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au chardon marie .

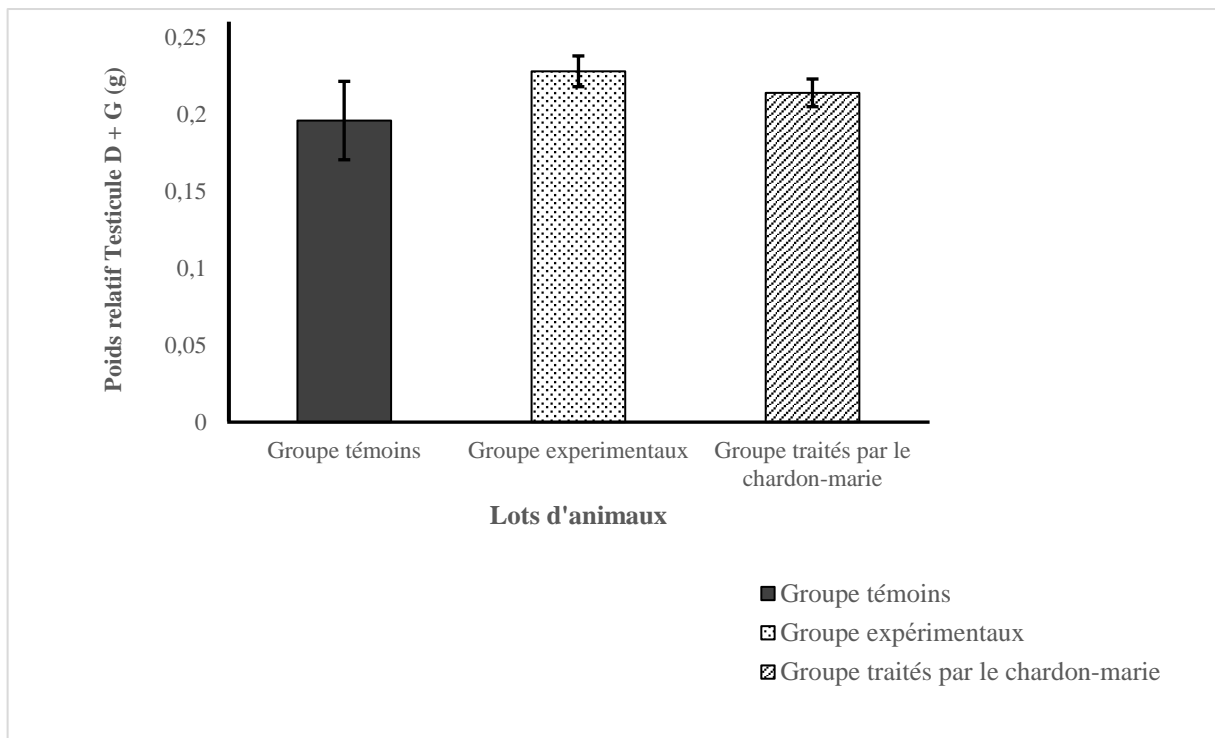
RESULTATS ET DISCUSSION

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation (**Tableau VIII ; Figure 32**), le poids relatif des testicules droits (**TD**) et testicule gauches (**TG**) une faible augmente chez les lapins du lot expérimental par rapport aux lapins du lot témoin avec **2.77%** pour le (**TD**) sa valeurs respectivement de **0,111±0,005 (g)** et le poids relatif des (**TG**) et de ; **28.40%** avec les valeurs respectivement de ; **0,113±0,006 (g)**, cette augmentation est non significative $P=0.27$ ($p > 0.05$).

Le poids relatif des testicules droits (**TD**) et testicule gauches (**TG**) diminue chez les lapins du lot traités avec le chardon par rapport aux lapins du lot expérimental avec **0.90%** pour le **TD** sa valeurs respectivement et de **0,110±0,004 (g)** et **7.07%** pour le **TG** avec les valeurs respectivement de **0,105±0,005 (g)**, le test de Student indique que cette diminution non est significative $P=0.02$ ($p > 0.05$).

Le test de Anova indique ainsi, une différence non significative $P=0.09$ chez les trois groupes d'animaux. Selon Student ($p > 0.05$).

Chez les lapins (**LE**), le poids total relatif augmente de **14.28%**, cette augmentation est non significative $P=0.081$ ($p > 0.05$), par rapport aux lapins témoin (**Tableau VIII ; Figure 33**) Par rapport aux expérimentaux et témoins, le traitement par le chardon induit une réduction qui est respectivement de **6,14%** et de **9,18%**, celle-ci est statistiquement non significative $P=0.124$ ($p > 0.05$) (**Tableau VIII , Figure 33**).



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM

Figure 34 : Poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la chardon marie .

RESULTATS ET DISCUSSION

Chez nos lapins soumis à un régime Hyperlipidique avec de l'huile de COCO, le poids absolu des testicules droits et gauches augmente considérablement et de manière significative $P=0.041$ ($p<0.05$)

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation, le poids relatif des testicules droits et gauches une augmentation chez les lapins du lot expérimental par rapport aux lapins du lot témoin avec **2.77%** pour le (TD) et le poids des (TG) et de **28.40%**. Nos résultats sont en accord avec ceux de **(Arias-Hernández et al 2020)**, qui ont déclaré une augmentation du poids relatif des testicules droits et gauche chez les lapin entraînant une augmentation de **21 %** du testicule droit et **20 %** dans le testicule gauche. 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. Nos lapins expérimentaux nourris avec un régime hyperlipidique ont présenté une inflammation caractérisée par une rougeur et un gonflement des testicules.

Nos observations, en accord avec celles de **(Hebbouche et Larbi 2020)** et **(Boubaya et Gesmia 2021)**, ont également observé une inflammation testiculaire chez des lapins nourris avec un régime riche en graisses, se manifestant par des rougeurs, des gonflements, des abcès et des hémorragies. Graisse avec un état inflammatoire chronique.

L'inflammation active la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), induit l'apoptose testiculaire et perturbe la barrière hémato-testiculaire, entraînant une dégénérescence des cellules germinales et une altération de la spermatogenèse **(Fan et al., 2018)**.

L'augmentation du poids testiculaire absolu peut être due à une augmentation marquée de la prolifération des cellules plasmatiques de testostérone dans les tubules séminifères postérieurs **(Garcia-tomas et al, 2007)**. De plus, cette augmentation peut être due à une inflammation des testicules causée par un régime riche en graisses.

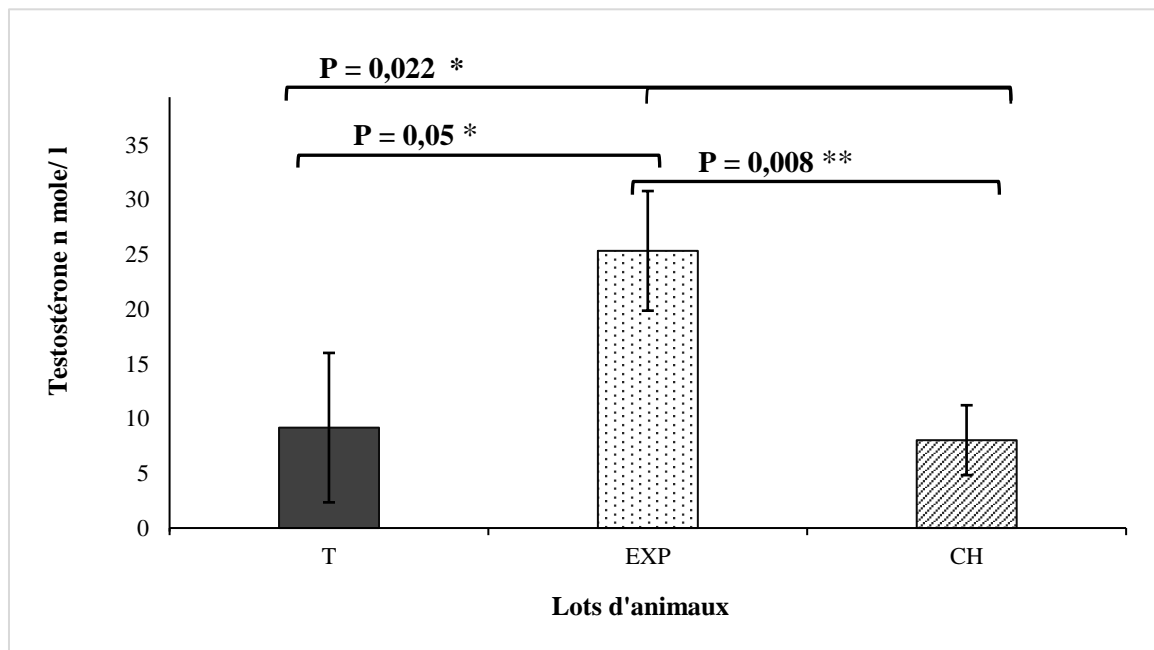
En revanche, **(Soltani et al. 2013)** ont expliqué que cette augmentation est due à l'effet d'un régime riche en graisses, qui induit l'accumulation de lipides dans l'espace inter-tubulaire, ce qui peut être à l'origine d'œdèmes, ce qui entraîne une augmentation du poids des testicules et conduit au développement d'une «graisse testis».

La leptine servant comme un inhibiteur de la stéroïdogénèse au niveau testiculaire **(Fui et al., 2014)** 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.

IV. Testostéronémie :

Tableau IX : Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nanomole/ l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au chardon marie .

Lots	Lots témoins n=6	Lots expérimentale n=10	Lots chardon-marie n=9
Moyenne du testostérone ± ESM	9.172±6.83	25.325±5.46	8.03±3.19



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne ± ESM
 [LE vs LT] : *p<0,05 ; [LE vs LCH] : **p<0.01 ; [LCH vs LT vs LE] : *p<0,05

Figure 35 : Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nanomole/ l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités au Chardon-marie .

A la 12eme semaine de l'expérimentation (Tableau IX ; Figure 34), on remarque que la testostéronémie augmente considérablement, marquée 176% chez les lapins expérimentaux, la valeur est de 25,325±5.46 (nmole/l), cette élévation est significative(p=0.05).

La testostéronémie à diminué d'une façon considérable 68.30% chez les lapins traités avec chardon marie par rapport aux lapins expérimentaux, cette valeur est de 8,03 ±3.19 (nmole/l). Le test de Student indique que cette diminution est très significative P=0.0014 (p < 0.01). Le test de Anova indique, une différence est significative P=0.023 (P<0.05).

Les résultats de notre expérimentation ont montré une augmentation significative de la testostérone plasmatique, notant une hausse de 176% chez les lapins expérimentaux soumis au RHL, pendant 12 semaines.

RESULTATS ET DISCUSSION

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Mokrani (2011)** ; **Aklil (2011)** ; **Soltani et al. (2013)**, **Douiri et Slimani(2021)** Cela a marqué une augmentation de la testostérone plasmatique, de la LH, de l'œstradiol testiculaire et de l'insuline plasmatique chez les lapins mâles obèses, démontrant ainsi une perturbation hormonale de l'axe des gonadotrophines mâles chez les lapins induite par un régime d'engraissement. Par contre nos résultats ne rejoignent pas ceux de **Habbouchee et Larabi 2020)**, **Yang et al. (2005)** ; **Wanget al. (2005)** qui ont démontré une diminution des taux plasmatiques de la testostérone chez de lapin soumis un régime riche en graisse, Ces résultats peuvent être expliqués selon l'espèce choisie, et à la durée et la dose du régime hyperlipidique. La leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux, agit par l'intermédiaire de récepteurs disséminés dans l'organisme. Outre son rôle dans la satiété, l'équilibre énergétique et le poids corporel, mais en raison de l'excès de tissu adipeux, chez les sujets obèses, les taux de leptine sont souvent élevés, entraînant des effets indésirables, en particulier sur la fertilité masculine (**Phillips et al., 2010**).

Cependant, d'autres études ont montré que l'effet de la leptine sur la synthèse des hormones stéroïdes dépend de la dose, de faibles doses de leptine favorisant la stimulation par la gonadotrophine de la sécrétion de testostérone et des doses élevées inhibant la sécrétion de testostérone. (**Giovambattista et al , 2003**) les taux de leptine sont souvent élevés, entraînant des effets indésirables, en particulier sur la fertilité masculine (**Phillips et al., 2010**).

L'hyperinsulinémie peut également stimuler la synthèse de la testostérone (**Burcelin et al., 2003**) , l'augmentation du taux plasmatiques de testostérone s'expliquent par une augmentation des quantités d'insuline dans le san supérieures à la normale Insuline (**Soltani et al. 2013**) .

Le traitement par le chardon marie révèle une baisse de la concentration plasmatique de testostérone, d'une manière très significative, d'environ **68.30%** par rapport aux lots expérimentale d'une valeur correspondant à **8,03 ± 3.19** (nmole/l). Cette diminution peut être expliquée par l'effet thérapeutique du chardon marie sur les taux de l'insuline et cholestérol ou bien par 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**) les plantes médicinales montrent des effets bénéfiques, en stimulant la fertilité, corrigeant les différents troubles tels que l'inflammation de la prostate, l'oligospermie, la faible mobilité des spermatozoïdes, le déséquilibre hormonal, l'impuissance et varicocèle (**Madihi et al., 2013**). Le Silybum marianum possède une activité antioxydante, qui se réfère aux composants actifs, comme la silymarine, ses effets antioxydants corrigent l'apoptose testiculaire et les modifications dégénératives des cellules germinales, causées par la surproduction des cytokines pro-inflammatoires et les Espèces Réactives de l'oxygène (ERO), en diminuant et régulant la synthèse de ces derniers. Compte tenu de nos interprétations et résultats. Le Silybum marianum montre un effet thérapeutique puissant sur l'infertilité masculine ; Ce dernier réduit les taux élevés de l'insuline, la baisse de l'insulinémie induit à son tour, une diminution de la surproduction de la testostérone. La baisse des taux de lipides sériques peut aussi affecter la synthèse de la testostérone, cette hormone stéroïde est synthétisée à partir du cholestérol des lipoprotéines, au sein des testicules

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion :

Les différents examens effectués chez nos lapins, appartenant à la souche synthétique *Oryctolagus cuniculus*, soumis au régime standard de laboratoire, enrichi en l'huile de COCO pendant 12 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 hausse du poids absolu et 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, et l'inflammation testiculaire constituent des indices ou indicateurs de l'infertilité.

Le traitement par le chardon marie « *Silybum Marianum* » représente une stratégie thérapeutique, ciblant la silymarine, comme un principe actif, ses effets bénéfiques sur la régulation de la synthèse et la libération de la testostérone, par régulation des taux de sécrétion de l'insuline, représentant une des causes de la surproduction de la testostéronémie, cela pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement de l'infertilité masculine.

En perspectives

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

- Augmenter l'effectif des lapins.
- Etudier l'impact de régime hyperlipidique sur la qualité du sperme.
- 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.
- Un dosage de quelques marqueurs de l'inflammation tels que le **TNF- α** , **l'IL-6**, **MCP1** et le **NF-kB**.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

« A »

- **Abe K., Takano H., Ito T. (1983).** Ultrastructure of the mouse epididymal duct with special reference to the regional differences of the principal cells. *Arch Histol Jpn.* **46** :51-68.
- **Abou-Haila A., Fain-Maurel MA.(1984).** Regional differences of the proximal part of mouse epididymis : morphological and histochemical characterization. *Anat Rec.* **209** :197-208.
- **Agrawal R., Agrawal Ch., Ichikawa H., Singh RP. (2006).** Aggarwal BB. Potentiel anticancéreux de la silymarine : du banc au lit. Recherche anticancéreuse. **26**:4457-98.
- **Aklil B. (2011).** Répercussions d'un régime d'engraissement sur la fonction gonadotrope mâle chez le lapin adulte «*Oryctolagus cuniculus*» aspects morphologiques, métaboliques et endocriniens. *Thèse de Magister, USTHB. Alger*
- **Aklil B. (2011).** Répercussions d'un régime d'engraissement sur la fonction gonadotrope mâle chez le lapin adulte « *Oryctolagus cuniculus* » aspects morphologiques, métaboliques et endocriniens. Thèse de Magister, USTHB. Alger.
- **Alaoui IS. (2016).** Valorisation de deux plantes marocaines *Melia azedarach* et *Silybum marianum*. Thèse de doctorat. Université Mohamed V: 15p.
- **Alaoui IS., Marmouzi I., Sayah K., Harhar H., Faouzi M., Gharby S., Himmi H., Kitane S., Alaoui El Belghit M.(2016).** Chemical analysis and antioxidation activities of the Moroccan Milk Thistle, Moroccan journal of chemistry. **4**(3):695.
- **Aller R. (1995).** Phytothérapie, Hang Heidelberg, pp267-274.
- **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.
- **Anjolas E, (2011).** « Prévention de l'oestrus induit par la pose d'un implant de desloréline chez la chienne : utilisation de l'acétat d'osatéron ». Thèse de doctorat vétérinaire. Alfort : faculté de médecine de Créteil 142p
- **Arias-Hernández D., García-Jiménez S., Domínguez-Roldan R et al. (2020).** Effects of *Taenia Pisiformis* infection and obesity on clinical parameters, organometry and fat distribution in male rabbits. *Pathogens*, vol. 9(11)p. 861. avec la masse grasse viscérale. *Un mJ Physiol Régul Intégr Comp Physiol.* **279** : R2057–R2065.

« B »

- **Bahmani M., Shirzad H., Rafeian S et al. (2015).** Silybum marianum : au-delà de l'hépatoprotection. Journal de la médecine complémentaire et alternative fondée sur des preuves. **20** : (4)292-301.
- **BARONE R ; 2001.** Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 4 Splanchnologie II. Edition Vigot Frères 241-516.
- **Barone R. (1976).** anatomies comparées des mammifères domestiques : Tome 4 : splanchnologie : laboratoire d'anatomie, -lyon,ENV.-879p.
- **Barone R.(1978).**Anatomie comparée des mammifères domestiques : Tome3 : splanchnologie 3 : Appareil uro-génital, fœtus et ses annexes, péritoine et topographie abdominale. -Paris : vigot. -896p.
- **Barone R., (1984).** Anatomie comparée des Mammifères domestiques Tome 3 Splanchnologie 1: Appareils digestif et respiratoire.- Paris : Vigot.- 896p
- **Basdevant A. (2006).** L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *CR Biologies.* **329** : 562-569.
- **Bayer E., Finkenzeller JGR., Buller k. (1990).** Guide de la flore méditerranéenne: caractéristiques, habitats, distributions et particularités de 536 espèces. Paris : Edition. De la chaux et Nestlé:222p.
- **Beniston NT., Beniston WS. (1984).** Fleures d'Algérie .Ed Entreprise Nationale de livre, Alger. p274.
- **BenistonNT., Beniston WS.(1984).** Fleures d'Algérie Ed Entreprise Nationale de livre, Alger p274. N° ed. 1822/84.
- **Berger M., Jean-Faucher CH., De Turckheim M., Veyssiere G., Jean CL. (1982).** La maturation sexuelle du lapin mâle. 3^{ème} journées de la recherche cunicole, Paris (France) ,8-9 Décembre 1982, communication n°11.
- **Blodorn B., Mader M., Urade Y., Hayaishi K., Felgenhauer K., Bruck W. (1996).** Chroid plexus: the majore site of mRNA expression for the beta-trace protein.
- **Bonnes G., Des Claude J., Drogoul ., Gadoud R., Jussian R ., Le lo'h A., Montémas L., Robin G. (2005).** Reproduction des animaux d'élevage. 2èmeEd.E du cagri : 470p
- **Boussit D. (1989).** Reproduction et insemination artificielle en cuniculture chez le lapin. Edite par l'associatiOnfiancaise de cuniculture Diffusion Lavoisier TEC & DOC: 240

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Bridges NA., Hindmorsh PC., Pringle PJ., Matthews DR., Brouk CG. (1993).** The relationship between endogenous testosterone and gonadotrophin secretion. *Clin Endocrinol.***38**:373-378.
- **Bruneton J. (2008).** Acides phénols. In: Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. *Ed: Tec et Doc. Lavoisier, Paris.* pp 198-260.
- **Bruneton J. (2016).** Pharmacognosie-phytochimie plantes médicinales. 5ème édition. Tec& Doc Lavoisier Ed Paris : p 339-402.
- **Burnie G. (1997).** *Encyclopédie de botanique et de l'horticulture.* Plus de 10.000 plantes du monde entier. Ed Random house Australiptylt du tudes. 843.

« C »

- **Cameron VA., Nishimura E., Mathews LS., Lewis KA., Sawchenko PE. (1994).** Vale WW. Hybridization histochemical localization of activin receptor subtypes in rat brain, pituitary, ovary, and testis. *Endocrinology.* **134** :799-808.
- **Cano P., nez-Ortega VJ., Larrad A., Carlos F., Toso R., Daniel P., Cardinali.,**
- **Clarisse Marie-Luce. (2012).** Etude des mécanismes d'action mis en jeu par la testostérone dans la régulation du comportement sexuel mâle. *Neurosciences [q-bio.NC].* Université Pierre et Marie Curie - Paris VI,
- **Clarisse ML. (2012).** Etude des mécanismes d'action nis en jeu par la testostérone dans la regulation du comportement sexuel mâle. *Neurosciences [q-bio.NC].* Université Pierre et M rie Curie-Paris VI,
- **Clark BJ., Wells J., king SR., Stocco DM. (1994).** The purification, cloning, and expression of novelluteinzing hormone induced mithondrialprotein in MA-10 mousse Leydig tumorcells. Characterization of the stérodogenic a cutereculatorprotein (STAR). *J Biol chem.* **269** (45) : 28314-22.
- **Cooke GM., Robaire B. (1987).** The mechanism of rat epididymal 4-ene steroid - 5 α -reductase; *Journal of Steroid Biochemistry.* **26**: 361-368.
- **Couplan F. (2007)**Reconnaitre facilement les plantes. Philippe Brunet Ed : 98p.

« D »

- **Dadoune JP., hadjisky P., Siffroi JP., Vendrely E.(1990).** histologie. Edition Médecine – scienceFlamarion ; Paris : 333-348.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Dadoune JP., Demoulin A. (2001).** Structure et fonction du testicule in Thibault C,
- **Das SK., Mukherjee S., Vasudevan DM. (2008).** Propriétés médicinales du chardon-Marie avec référence spéciale à la silymarine un aperçu. *Éclat des produits naturels*; **7** (2): 182 -92.
- **De Winter TP., Vanderstichele HMI., Timmerman MA., Lok LJ., Themmen APN., De Jong FH (1993).** Activin is produced by rat Sertoli cells in vitro and can act as an autocrine regulator of Sertoli cell function. *Endocrinology*. **132**: 975-82.
- **Deysson G. (1967).** Organisation et classification des plantes vasculaires 2^{ème} partie. CUDSEDES Ed: p108-111.
- **Dohle GR., Smit M., Weber RF. (2003).** Androgens and male fertility. *World J Urol*. **21**(5):341-345.
- **Dubé PA. (2010).** La silymarine dans l'intoxication aux amatoxines. *Bulletin d'information toxicologique*, vol. **26** : 2, p. 1-7.

« F »

- **Fawcett DW., Greep RO., Hamilton DW. (1975).** Ultrastructure and function of the Sertoli cell, In Male reproductive system. Bethesda : *Am Physiol Soc*,
- **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.
- **Fournier P. (1947).** Encyclopédie Biologiques, éditeur Paul le chevalier.

« G »

- **GaertnWagner.(2015).** Rapport d'évaluation sur *Silybum marianum* (L.) fructus comité des médicaments à base de plantes (HMPC) **Roux D.** Les nouvelles plantes qui soignent. Alpen Ed Amazon France: 90p.
- **Garreau H., Theau-Clement M., Gidenne T. (2015).** Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication ». GIDENNE T In Le lapin, de la biologie à l'élevage, pp13-31.
- **Giovambattista A., Suescun MO., Nessralla CC., França LR., Spinedi E., Calandra RS.(2003).** Effets modulateurs de la leptine sur la fonction des cellules de Leydig de rats normaux et hyperleptinémiques. *Neuroendocrinology*. **78**: 270-279.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Gopalakrishnan R., Sundaram J., Sattu K., Pandi A., Thiru vengadam D. (2009).** La silymarine a atténué le recrutement des mastocytes, diminuant ainsi l'expression des métalloprotéines matricielles es-2 et 9 dans la carcinogénèse du foie de rat. *Investir. Nouveau médicament.* **27**: 233–240.
- **Groves RH., Kaye PE. (1989).** Germination and Phenology of Seven Introduced Thistle Species in Southern Australia. *Aust J Bot.* **37** : 351-359.

« H »

- **Habbouche 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. *Mémoire de Master. USDB. Blida.*
- **Hamon R., Thepot N., Salaun G. (1999).** Biologie de la reproduction des mammifères d'élevage. Editions Educagri: 132p.
- **He Z., Xia W., Chen J. (2008).** Isolement et élucidation de la structure des composés phénoliques dans les fruits de l'olivier de Chine (*Cnarium album L.*). Recherche et technologie alimentaires européennes. **226** :1191-1196.
- **Hermo L., Robaire B. (2002).** Epididymal cell types and their function. In the Academic/pl numpublishers, P:81-102. *Ology* 144,975-988.
- **Hinton BT., Turner TT.(1988).** L'épididyme est-il un analogue du rein ?physologie **3** (1),28-31.
- **Hirsch J., Batchelor B. (1976).** Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin Endocrinol Metab.* **5** :299-311.
- **Horn T et al. (2005).** Use of Androgens in HIV-Infected Men and Women. the prn notebook® volume 10, number 1 [http:// www.prn.org](http://www.prn.org).
- **Hostettmann K. (1997).** Tout savoir sur le pouvoir des plantes, sources de médicaments, ED, Favre SA, Lausanne (Suisse) : 117.
- **Huerta NGMÿ., Izquierdo ACÿ., Hernández JAÿ., Pérez FIFÿ., Pérez-Martínez M. (2015).** Histomorphologie du foie, des testicules et de la graisse corporelle chez les lapins de ferme nourris avec un régime obésogène pendant la période péripubère. *Int J Morphol.* **33** : 1371-1376.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

« J »

- **Jacques H., Luc C., Véronique P., Hubert G. (1997).** Exploration clinique et paraclinique du test cule. *EMC - Urologie* :1-0 [Article 18-601-C-10].
- **Johnston D.S., Jelinsky S.A., Bang H.J., Dicaneloro P., Wilson E., Kopf G.S. et Turner TT.(2005).** The mouse epididymal transcriptome :transcriptional profiling of segmental gene expression in te epididymis. *Biol Reprod.* **73** :404-413.

« K »

- **Kappally., Shirwaikar A., Shirwaikar A. (2015).** Huile de noix de coco - un examen des applications potentielles. *Journal Hygeia pour les médicaments et les médicaments.* **7(2)** : 34 – 41.
- **Karimi A., Mesripour A., Rafeian-Kopaei M. (2013).** Bioactive components and the effect of hydroalcoholic extract of *Vaccinium myrtillus* on postprandial atherosclerosis risk factor in rabbits. *Pak J Med Sci.* **29** (1) : 384-389.
- **Kim JY., Nolte LA., Hansen PA., Han DH., Ferguson K., Thompson PA, Holloszy JO (2000).** Muscle induit par un régime riche en graisses dans la résistance à la suline: relation
- **Kitajima S., Morimoto M., Liu E., Koike T., Higaki Y., Taura Y., Mamba K., Itamoto K., Watanabe T., Tsutsumi K., Yamada N., Fan J. (2004).** Overexpression of lipoprotein lipase improves insulin resistance induced by a high-fat diet in transgenic rabbits. *Diabetologia.* **47**: 1202-1209.
- **Klinfelter G. (2002).** Actions of Toxicants on the structure and Function of the epididymis. In the epididymis From Molecule to Medical Practice. Edited by Robair B and Hinton BT. New York: Kluwer Academic/olenum:353-369.
- **Koike T., Lian J.Y., Wang X., Ichikawa T., Shiomi M., Liu G., Sun H., Kitajima S., Morimoto M.,Watanabe T., Yamada N., Fan J. (2004).** Overexpression of lipoprotein lipase in trangenic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits improves hyperlipidemia and obesity. *J Biological Chemistry.* **279**: 7521-7529.
- **Kren V., Walterová D. (2005).** Silybine et silymarine : nouveaux effets et applications. *Biomédical.***149** :29–41.
- **KutzFW., Wood PH., Bottimore DP.(1991).** Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol.* **120**: 1-82.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

« L »

- **Lacombe A., Lelievre V., Roselli CE et al. (2006).** Delayed testicular aging in pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) null mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. **103** : 3793-8.
- **Lahiri-Chatterjee M., Katiyar SK., Mohan RR., Agarwal R.(1999).** Un antioxydant flavonoïde, la silymarine, offre une protection exceptionnellement élevée contre la promotion tumorale dans le modèle de tumorigenèse de la peau de la souris sencar. *Boîte Res*.**59** : 622–632.
- **Lee W., Mason AJ., Schwall R., Szonyi E., Mather JP. (1989).** Secretion of activin by interstitial cells in the testis. *Science*; 243 :
- **Luper S. (1998).** Un examen des plantes utilisées dans le Traitement de la maladie du foie : partie 1. *Alternative Revue de médecine*. 3 :410-21.
- **Lvasseur M.C. (2001).** La reproduction chez les mammifères et chez l’homme. Edition INRA, Paris : 256-289.

« M »

- **Maddocks S., Sharpe RM. (1990).**The effects of sexual maturation and altered steroid synthesis on the production and route of secretion of in hi bin-a from the rat testis. *Endocrinology* ; **126** : 1541-50.
- **Madihi Y., MerrikhiA., Baradaran A., Ghobadi S., Shahinfard N., Ansari R.,**
- **Maghrani M., Zeggwagh NA., LemhadriA., ElAmraoui M., Michel JB ., EddouksM.(2004).** Etude de l'activité hypoglycémiant de Fraxinusexcelsior et Silybum marianum dans un modèle animal de diabète sucré de type 1. *J Ethnopharmacol*. **91** : 309-16.
- **Mah PM., Wittert GA. (2010).** Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocr*. **316**:180-186
- **Mashmou IM., Azlan A., Yusof BNM, Khaza'ai H., Mohtarrudin N., Boroushaki MT. (2014).** Effets de l'extrait de safran et de la crocine sur les paramètres anthropométriques, nutritionnels et lipidiques des rats nourris avec un régime riche en graisses. *J Fonction Aliments* .**8** : 180–187.
- **May D., Simpson B. (1975).** Reproduction in the rabbit. *Animal Breeding Abstracts*., **43** :3-261.
- **Messegue M. (1975).** Mon herbier de santé. Les plantes qui guérissent. Ed Robert Laffont, Paris, 334 p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Mokrani Z., Soltani Y., Hadj Bekkouche F. (2012).** Visceral obesity induced by a high-calorie diet leads to dyslipidemia, insulin resistance and impairs adrenal function in male rabbits.
- **Morazzoni P., Bombardelli E. (1995).** *Silybum marianum* (Carduus marianus). *Fitoterapia*. **66** : 3–42.
- **Morazzoni P., Bombardelli E. (1995).** *Silybum marianum* *Fitoterapia* **66**(1): p3-49.
- **Morin G. (2006).** la regulation des hormones malleswww.gegie-bio.ac-versailles.fr/IMG Cours

« N »

- **Nasri H. (2015).** Silymarin and its properties; a nephrology viewpoint. *Journal of Renal Endocrinology*, **1**(1), e09-e09.
- **Nguyen S Y., Bourouina. (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie (paris) :410-458.

« O »

- **O'shaughnessy PJ., Murphy L. (1991).** Sterodogenic enzyme activity in the at testis Following Leydig cell destruction by éthylène 1,2 dimethanesulphane and durinsubsequent Leydig cellregeneration. *J Endocrinol.* **131** (3): 451-7.
- **Ouchi N., et al. (2011).** Adipokines in inflammation and metabolicdisease. *Nat Rev Immunol.* (2): 85-97.Paris : 256-289.

« P »

- **Phillips KP., Tanphaichitr N.(2010).**Mechanisms of obesity-induced male infertility, *Expert Rev Endocrinol Metab.* **5** : (2010) 229–251.
- **Polyak SJ., Morishima C., Lohmann V., Pala S., Lee D YW., Liu Y., Graf T N ., Oberlies N H.(2010).** Identification des agents hépatoprotecteursfavonolignans de la silymarine. *PNAS.* **107** (13): 5995–5999.
- **Pradhan SC., Girish C. (2006).** Médicament hépatoprotecteur à base de plantes, silymarine de la pharmacologie expérimentale à la médecine clinique. *Indien J Med Rés.***124** : 491–504
- **Puerta R, Martinez E, Bravo L. (1996).** Effet de la silymarine sur différents modèles d'inflammation aiguë et sur leucocyte migration. *J Pharm Pharmacol.***48**:968-70.

« Q »

- **Qavami N., Naghdi BH., Labbafi MR., et al. (2013).** Un examen des aspects pharmacologiques, de la culture et de la biotechnologie du chardon-Marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.).
- **Qavami N., Naghdi BH., Labbafi MR., Mehrafarin A. (2013).** A review on pharmacological, cultivation and biotechnology aspects of milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.), **12** : 20,25,28-29-30-31
- **Quenzel P., Santa S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionale. Tome 2 Ed CNRS. p1011.
- **Quezel P., Santa S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques. CNRS Éd : 1011 p.

« R »

- **Ramasamy K., Agrawal R. (2008).** Thérapie multicible du cancer par silymarine. *Cancer Lett.* **269**:352-362.
- **RamasamyK., Agarwal R. (2008).** Thérapie multicible du cancer par la silymarine. *CancerLett.* **269** (2): 352-62.
- **Raymond E. (1988).** Effects of testosterone on neuronal nitric oxide Synthase and tyrosine hydroxylase, *Brain Research.* **836**(1-2) :90-98.

« S »

- **Saez JM. (1994).** Leydig cells: endocrine, paracrine régulation. *Endocr Rev.* **15** (5) : 547-626.
- **Sayin1 FK., Buyukbas S., Basarali MK., Alp H., Toy H., UgurcuV. (2016).** Effects of *Silybum marianum* extract on high fat diet induced metabolic disorders in rats., Vol. 66, No. 1, pp. 43–49
- **Sewell RDE., Rafieian-Kopaei M. (2014).** L'histoire et les hauts et les bas de l'utilisation de la phytothérapie. *J Herb Med Pharmacol.* **3**(1):13g.
- **Sindel BM.(1991).** A review of the ecology and control of thistles in Australia. *Weed Research.* (31): 189-201.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Singh RP., Tyangi AK., Zhao J., Agarwal R. (2002).** Silymarin inhibits growth and causes regression of established skin tumors in SENCAR mice via modulation of mitogen-activated protein kinases and induction of apoptosis. *Carcinogenesis*.
- **Singh RP., Tyangi AK., Zhao J., Agarwal R. (2002).** La silymarine inhibe la croissance et provoque la régression des tumeurs cutanées établies chez les souris SENCAR via la modulation de mitogène activé protéines kinases et induction de l'apoptose. *Carcinogènèse*. **23**:499-510.
- **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.
- **Skottova N., Krecman V., Simanek V. (1999).** Activités de la silymarine et de ses flavonolignanes sur l'oxydabilité des lipoprotéines de basse densité in vitro. *Phytother Res*. **13** : 535–537.
- **Skottova N., Vecera R., Urbánek K., Vána P., Walterová D., Cvak L.(2003).** Effets de la fraction polyphénolique de la silymarine sur la lipoprotéine chez les rats nourris avec des régimes riches en cholestérol. *Pharmacol Rés*. **47** : 17–26.
- **Skottova N., Vecera R., Urbanek K., VanaP., Walterova D et Cvak L. (2003).** Effets de fraction polyphénolique de la silymarine sur profil lipoprotéique chez des rats nourris avec un apport riche en cholestérol régimes. *Pharmacol Rés.* ; **47** (1): 17 – 26
- **Soto CP., Perez BL., Favari LP., Reyes JL. (1998).** Prévention du diabète induit par l'alloxane mellitus chez le rat par la silymarine, *Comp.Biochimie. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol.Endocrinol*.**119** : 125 -9.
- **Spichiger RE., Savolaine NV., Figeat M. (2004).** Botanique systématique des plantes à fleurs. Une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées. Presses polytechnique et universitaires Ed romande: **84** : 348-349.

« T »

- **Takke A., Shende P. (2019).** Nanotherapeutic silibinin: an insight of phytomedicine in healthcare reformation. *Nanomedicine: Nanotechnology Biology and Medicine*. vol. **(21)** wiliam 102057.
- **Thibault C., Levasseur MC (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Editions Quae 940p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Thibault C., Levasseur MC.(2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Nouvelle Edition, éd. Ellipses (Paris) p: 928
- **Tostain JD., Rossi PMM. (2004).** Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. Laboratoire de transfert en oncologie biologique. CHU de Marseille. Progrès en Urologie. **14** : 639-660.

« V »

- **Valenzuela A., Garrido A. (1994).** Biochimie bases de l'action pharmacologique du flavonoïde silymarine et de son isomère structurel la silibinine. *Biol Res*; **27** (2):105-12.
- **VAN PE. (2002).** Appareil reproducteur mâle du lapin et orchidectomie (castration chirurgicale); http://www.medirabbit.com/FR/Skin.../Fusobacterium_fr.pdf.

« W »

- **Widmaier H., Raff K., Strang T. (2009).** physiologie humaine, maloine. p: 703.
- **Wosnitzer MS., Paduch DA. (2013).** Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* **163.** (1) pp:16-26.
- **Wrobell KH. (1990).** Male reproduction system. In : Textbook of Veterinary Histology, 2ème Ed: 226-243.

« 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.
- **You JS., Lee YL, Kim SH., Kim SH., Changa KJ.(2014).** L'extrait éthanolique de racine de lotus (*Nelumbo nucifera*) présente un effet anti-adipogénique dans les pré-adipocytes humains et des effets anti-obésité et anti-oxydants chez les rats nourris un régime riche en graisses. *Nutr Rés.* **34** : 258–267