

République Algérienne Démocratique et populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Saad Dahlab Blida 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

**En vue de l'obtention du diplôme de MASTER  
en Biologie**

**Option : Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, Immunologique**

**Thème**

**Influence testiculaire sur la zone fasciculée de la  
corticosurrénale chez *Gerbillus tarabuli* : aspect  
structural, immunohistochimique et biochimique**

**Présenté par :**

**M<sup>elle</sup> BOUHARCHOUCHE Latifa**

**&**

**M<sup>elle</sup> LOUIBI Salma**

**Soutenue le : 03/07/2016**

**Devant le jury composé de :**

<b>M<sup>me</sup> KANANE</b>	<b>A.</b>	<b>Présidente</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB1</b>
<b>M<sup>me</sup> MATAOUI</b>	<b>H.</b>	<b>Examinatrice</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB1</b>
<b>M<sup>elle</sup> ZATRA</b>	<b>Y.</b>	<b>Promotrice</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB1</b>

**2015-2016**

# Remerciements

Louange à Dieu le Tout Puissant de nous avoir permis de réaliser dans de bonnes conditions ce modeste travail en fortifiant toute l'énergie dont il a bien voulu nous investir

Nous tenons à remercier sincèrement notre promotrice Melle ZATRA Y., Maître assistante A à USDB pour son aide et ses précieux conseils qui nous ont beaucoup aidés à l'élaboration de ce modeste travail. Nous lui témoignons notre profonde gratitude et notre affectueuse reconnaissance.

Nos vifs remerciements vont à Mme KANANE A., Maître assistante A à USDB., d'avoir bien voulu accepter de présider ce jury. C'est un honneur pour nous de vous retrouver parmi les membres du jury

Nous remercions également Mme MATAOUI H., Maître de conférences B à USDB, d'avoir accepté d'analyser notre travail et d'apporter ses critiques constructives et pour l'intérêt qu'il apporte à ce travail.

Notre profond respect et remerciements s'adressent également à l'équipe du laboratoire de Recherches sur les Zones Arides (LRZA) en particulier :

M<sup>me</sup> KHAMMAR .F & M<sup>me</sup> AMIRAT  
Qui nous a accueillis dans cette aboratoire.

M<sup>me</sup> CHAKHMAA., M<sup>me</sup> AMOKRANE A. et Mr BENMOULOUD A., pour ses conseils et pour les fructueuses discussions, ses encouragements et ses gentillesse.

Notre grande reconnaissance aux membres de la bibliothèque de l'université SAAD DAHLAB de Blida pour nous avoir permis de nous connecter au site science direct

Nous exprimons notre gratitude envers toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'études.



A decorative border of pearls and roses surrounds the text. The top and bottom borders consist of a row of large pearls, with a row of smaller pearls below and above them. The left and right borders consist of a vertical line of pearls. In the top-left corner, there is a bouquet of white and red roses with green leaves and buds. In the bottom-right corner, there is a large white rose with green leaves.

# *Dédicace*

*Je dédie le fruit de mes études :*

*A Mes très chers parents qui sont toujours dans mon cœur,  
qui ont consacré leur vie pour mon éducation et ma réussite,  
qui m'ont encouragé dans les moments les plus difficiles.*

*Que Dieu les garde et les protège pour nous.*

*A mes sœurs souhila , Razika asma et mon frère Hakim je  
leurs souhaite une bonne vie pleine de joie et bonne heures  
pleine de santé*

*A mes neveux : les gémeaux abd elraouf et mohamed amine et  
Rayane*

*A toute ma famille*

*A mon binôme Salma et sa famille*

*A mes chères copines*

*A tous mes enseignants de puis l'école primaire jusqu'à  
l'université.*

*A tous ceux qui me connaissent*

*LATIFA*

# *RESUME*

L'étude des interrelations glandulaires permet une meilleure connaissance de la régulation des principales fonctions de l'organisme. Chez les espèces déserticoles, la reproduction est programmée de façon à permettre les naissances au moment où les conditions naturelles sont les plus favorables à la survie des petits. La surrénale de ces espèces, présente des modifications adaptatives importantes pour assurer la survie en zones arides.

L'objectif majeur de notre travail est d'étudier l'effet de la castration et du traitement à la testostérone pendant la période de reproduction chez un rongeur désertique *Gerbillus tarabuli*. Pour cela 39 gerbilles mâle adulte ont été utilisées réparties en 3 lots, un lot témoin (n=13), un lot castré depuis 50 jours (n=13) et un lot castré depuis 50 jours traité 7 jours à la testostérone (75µg/40µl/animal) (n=13). Après sacrifice par décapitation, les surrénales sont prélevées et pesées. La surrénale droite est fixé au formol à 10% pour l'étude structurale et immunohistochimique des récepteurs aux androgènes alors que la surrénale gauche est congelé à -20°C pour dosé le cortisol surrénalien. Le sang artério-veineux est récupéré dans des tubes à EDTA pour doser la cortisolémie et l'ACTHémie par la technique ECLIA. Les résultats ont montré que la castration ne modifie pas le poids corporel alors qu'elle augmente le poids surrénalien surtout en valeur relative. L'étude structurale a révélée une hypertrophie du cortex surrénal due essentiellement à celle de la zone réticulée, une diminution de l'épaisseur de la zone fasciculée associée à une augmentation de la hauteur cellulaire et diminution du rapport nucléo-cytoplasmique tandis que le diamètre nucléaire ne subit pas de changement. L'immunohistochimie a révélé l'expression des récepteurs aux androgènes aux niveaux des zones fasciculée, cette expression augmente d'intensité après castration. En outre, au niveau biochimique, l'orchédictomie entraîne une augmentation des teneurs surrénaliennes et plasmatique en cortisol, concomitante d'une diminution des l'ACTH émie. Par ailleurs, le traitement à la testostérone, augmente davantage le poids surrénalien, restaure la majorité des paramètres histologiques et immunohistochimiques à l'état des animaux, mais ne restaure pas les paramètres biochimiques qui diminuent davantage. L'ensemble de ces résultats suggèrent que les variations saisonnières des androgènes testiculaires modulent l'activité de la zone fasciculée corticosurrénalienne soit directement en se fixant sur les récepteurs aux androgènes ou indirectement *via* l'axe corticotrope.

**Mots clés :** *Gerbillus tarabuli*, castration, corticosurrénale, zone fasciculée, immunohistochimie, cortisol.

## *ABSTRACT*

The study glandular interrelationships allow a better understanding of the regulation of the main functions of the body. In desert species, reproduction is programmed to allow the birth when natural conditions are most favorable to the survival of small. Adrenal of these species has important adaptive changes to ensure survival in arid zones.

The major objective of our work is to study the effect of castration and testosterone treatment during the breeding period in a desert rodent *Gerbillus tarabuli*. For this 39 adult male gerbils were divided into 3 lots, a control group (n = 13), a lot castrated since 50 days (n = 13) and a lot castrated since 50 days Treaty 7 days by testosterone (75µg / 40µl / animal) (n = 13). After sacrifice by decapitation, the adrenals are removed and weighed. The right adrenal gland is fixed at 10% formalin for structural and immunohistochemical of androgen receptor study while the left adrenal gland is frozen at -20 C° for assayed adrenal cortisol. The arterio-venous blood was collected in into heparinized tubes for cortisol assay and into EDTA tubes for ACTH for the analyzed of cortisol and ACTHemie by ECLIA. The results showed that castration does not affect the body weight while the weight adrenal increases especially in relative value. The structural study revealed hypertrophy of the adrenal cortex due essentially to that of the *réticularis* area, a reduction in the thickness of the *zona fasciculata* associated with an increase in cell height and decrease of the nucleo-cytoplasmic ratio while the nuclear diameter does not undergo change. Immunohistochemistry revealed expression of the androgen receptor into *zona fascicularis*, this expression increases in intensity after castration. In addition, at the biochemical level, the orchédictomie results in an increase of plasma levels and adrenal cortisol, concomitant lower ACTHemie. Furthermore, the treatment with testosterone, further increases the adrenal weight, restores the majority of histological and immunohistochemical in control animals, but does not restore the biochemical parameters which decrease more. All these results suggest that seasonal changes of testicular androgens modulate the activity of the adrenal *zona fasciculata* either directly by binding to androgen receptors or indirectly via the HPA axis.

**Keywords:** *Gerbillus tarabuli*, castration, adrenal cortex, *zona fasciculata*, immunohistochemistry, cortisol.

## ملخص

دراسة العلاقات المتبادلة بين الغدد تتيح فهم أفضل لتنظيم وظائف الجسم الرئيسية لدى الأصناف الصحراوية، توقيت الإنجاب مبرمج للسماح بالولادة عندما تكون الظروف الطبيعية أكثر ملائمة لبقاء الصغار. ومن المعروف ان الغدة الكظرية عند هذه الأصناف تخضع لتغيرات كبيرة من اجل التكيف و البقاء في المناطق القاحلة.

الهدف الرئيسي من عملنا هو دراسة تأثير الإخصاء و العلاج الهرموني بالتستوسترون خلال فترة التكاثر عند فأر الصحراء *Gerbillus Tarabuli* من أجل هذا تم استخدام 39 جريل ذكري موزعة على 3 مجموعات ، مجموعة شاهدة (ن=13) ، مجموعة مخصية منذ 50 يوما (ن=13) ، مجموعة مخصية منذ 50 يوما و معالجة لمدة 7 أيام بالتستوسترون (75 مغ/ 40 مل/ حيوان) (ن=13) . بعد تضحية المجموعات بقطع الرأس ، نقوم بإستقطاع و وزن الغدة الكظرية . الغدة الكظرية اليمنى تثبت في الفورمول 10% من أجل دراسة البنية النسيجية و لتحديد مستقبلات الأندروجين بتقنية immunohistochemie بينما الغدة الكظرية اليسرى تجمد عند -20 C° لمعايرة الكورتيزول . الدم الوريدي الشرياني يجمع في أنابيب EDTA من أجل معايرة تركيز الكورتيزول و ACTH في الدم بتقنية ECLIA. أظهرت النتائج ان الإخصاء لا يؤثر على الوزن في حين انه يزيد من وزن الغدة الكظرية خصوصا بالقيم النسبية. أظهرت الدراسة البنية النسيجية أن تضخم القشرة الكظرية راجع إلى زيادة سمك المنطقة الشبكية. نقص سمك المنطقة الحزمية مرتبط مع زيادة قطر الخلية و انخفاض القطر النووي الخلوي في حين ان قطر النواة لا يخضع للتغيير. تقنية immunohistochemie بينت تواجد مستقبلات الأندروجين في المنطقة الحزمية ، و كثافة هذه المستقبلات تزيد بعد الإخصاء . على مستوى الدراسة البيوكيميائية ، الإخصاء يؤدي إلى زيادة الكورتيزول البلازمي و الكظري يصاحب ذلك انخفاض تركيز ACTH في الدم. العلاج الهرموني بالتستوسترون يؤدي إلى زيادة وزن الغدة الكظرية، يعيد غالبية النسب البنيوية و المناعية باستثناء تركيز ACTH و الكورتيزول الذي يزيد في الانخفاض. هذه النتائج تشير إلى ان الاندروجين يؤثر على وظيفة المنطقة الحزمية الكظرية إما بصفة مباشرة عن طريق التثبيث على مستقبلات الاندروجين أو غير مباشرة عن طريق المحور تحت السريري- البصري- الكظري .

**الكلمات المفتاح :** *Gerbillus tarabuli* ، الإخصاء، القشرة الكظرية، المنطقة الحزمية، immunohistochemie، الكورتيزول.

## ***LISTE DES FIGURES***

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>
<b>1</b>	( <b>A</b> ) Localisation des glandes surrénales par rapport aux reins, ( <b>B</b> ) coupe transversale d'une glande surrénale indiquant le cortex et la médulla.
<b>2</b>	Histologie des zones corticosurrénales.
<b>3</b>	Aspect au microscope optique de cortex de la glande surrénale ( <b>A</b> ), et des cellules fasciculées corticosurrénaliennes ( <b>B</b> ).
<b>4</b>	Structure chimique du cortisol ( <b>A</b> ) et de la corticostérone ( <b>B</b> ).
<b>5</b>	Voies de signalisation mises en jeu par l'action de l'ACTH sur les cellules corticosurrénales.
<b>6</b>	Les différentes voies de stéroïdogénèse incluant celle du cortisol.
<b>7</b>	Récepteur au glucocorticoïde dans son état actif ( <b>A</b> ) et inactif.
<b>8</b>	Mécanisme d'action génomique des glucocorticoïdes.
<b>9</b>	Contrôle de la biosynthèse des glucocorticoïdes par l'axe corticotrope.
<b>10</b>	Mécanisme d'action génomique du récepteur aux androgènes.
<b>11</b>	Mécanisme d'action non génomique du récepteur aux androgènes.
<b>12</b>	Organisation génique et principaux domaines fonctionnels du récepteur aux androgènes.
<b>13</b>	Organogénèse de la glande surrénale et la gonade.
<b>14</b>	Effets des stéroïdes sexuels sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS).
<b>15</b>	<i>Gerbillus tarabuli</i> (photo originale).
<b>16</b>	Mesures des épaisseurs tissulaires ( <b>a</b> ) et des surfaces cellulaires et nucléaires ( <b>b</b> ) à l'aide du logiciel Axio Vision 4.6.3.0.
<b>17</b>	Principe de la technique immunohistochimique.
<b>18</b>	Principe de la technique d'Electro-Chimi-Luminescence ( <b>ECLIA</b> ).
<b>19</b>	Influence de la castration sur le poids corporel, chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.
<b>20</b>	Influence de la castration sur le dimorphisme pondérale surrénalien chez <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.
<b>21</b>	Influence de la castration sur le poids des deux surrénales chez <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle.
<b>22</b>	Influence de la castration sur l'histologie du cortex surrénal chez <i>Gerbillus tarabuli</i> , mâle adulte.
<b>23</b>	Influence de la castration sur la hauteur du cortex surrénal chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.
<b>24</b>	Influence de la castration sur l'histologie de la zone fasciculée chez <i>Gerbillus tarabuli</i> , mâle adulte.
<b>25</b>	Influence de la castration sur la morphométrie de la cellule fasciculaire chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte

<b>26</b>	Influence de la castration sur la hauteur de la ZF (A) et leur pourcentage par rapport au cortex (B) chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.
<b>27</b>	Immunolocalisation des récepteurs aux androgènes au niveau de la zone fasciculée corticosurrénalienne chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.
<b>28</b>	Influence de la castration sur les concentrations plasmatiques en cortisol chez <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.
<b>29</b>	Influence de la castration sur les teneurs surrénaliennes en cortisol chez <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.
<b>30</b>	Influence de la castration sur les concentrations plasmatiques en ACTH chez <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.



## *LISTE DES TABLEAUX*

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Evolution hebdomadaire du poids corporel chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>II</b>	Influence de la castration sur le poids corporel chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>III</b>	Influence de la castration sur le poids, absolu (mg) et relative (mg/100 de poids corporel), de la surrénale chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>IV</b>	Influence de la castration sur le dimorphisme pondérale surrénalien chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>V</b>	Influence de la castration sur le poids des deux surrénales chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>VI</b>	Influence de la castration sur la hauteur du cortex et de la zone fasciculée chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>VII</b>	Influence de la castration sur la hauteur du cortex surrénal et de la zone fasciculée chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte : différences en pourcentage et signification statistique des différences.	Annexe II
<b>VIII</b>	Influence de la castration sur la hauteur en pourcentage de la ZF par rapport au cortex chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>IX</b>	Influence de la castration sur la morphométrie des cellules fasciculaires chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>X</b>	Influence de la castration sur la morphométrie de la cellule fasciculaire chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte: différences en pourcentage et signification statistique des différences.	Annexe II
<b>XI</b>	Influence de la castration sur l'immunoréactivation des RA au niveau de la zone fasciculée corticosurrénalien chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâles adultes: différences en pourcentage et signification statistique des différences.	Annexe II
<b>XII</b>	Influence de la castration sur l'immunoréactivation des RA au niveau de la zone fasciculée corticosurrénalien chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> mâle adulte.	Annexe II
<b>XIII</b>	Influence de l'orchéectomie sur les teneurs plasmatiques et surrénaliens en cortisol, chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> : différences en pourcentage et signification statistique des différences.	Annexe II
<b>XIV</b>	Influence de l'orchéectomie sur ACTHémi chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> .	Annexe II
<b>XV</b>	Influence de l'orchéectomie sur ACTHémie chez la gerbille <i>Gerbillus tarabuli</i> : différences en pourcentage et signification statistique des différences.	Annexe II

## *LISTE DES ABBREVIATIONS*

<b>11-DOC</b>	: 11-DésOxycortiCostérone
<b>3<math>\beta</math>HSD</b>	: 3 $\beta$ Hydroxy Steroid Déshydrogénase
<b>AC</b>	: Adenylate Cyclase
<b>AC</b>	: Anticorps
<b>ACTH</b>	: AdrenoCorticoTropic Hormone
<b>ADN</b>	: Acide DésoxyriboNucléique
<b>AF2</b>	: Activating Function 2
<b>AKT</b>	: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog
<b>AMPc</b>	: Adenosine MonoPhosphate cyclic
<b>ANOVA</b>	: Analyse of Variance
<b>ARA70</b>	: AR-Associated protéin 70
<b>ARE</b>	: Androgen Responsive Element
<b>ARE</b>	: androgen responsive element
<b>ARNm</b>	: Acide RiboNucléique messenger
<b>AVC</b>	: AVant Castration
<b>AVE</b>	: AVant Expérimentation
<b>AVP</b>	: Arginine VasoPressine.
<b>AVS</b>	: AVant Sacrifice
<b>BSA</b>	: Bovine Serum Albumin
<b>C</b>	: Castré
<b>Cap</b>	: Capillarie
<b>CBP/p300</b>	: Cyclic adenosine monophosphate response element binding protein (CREBB)/ P300
<b>CEL</b>	: CELLule
<b>CORT</b>	: CORTex
<b>CRH</b>	: Corticotropin Realeasing Hormone
<b>CT</b>	: Castré Traité à la testostérone
<b>CTD</b>	: C-Terminal Domain
<b>CYP11A1</b>	: Cytochrome p450, family 11, subfamily A, polyprotein1
<b>DAB</b>	: 3,3'diaminobenzidine tétrahydrochloride
<b>DBD</b>	: DNA Binding Domain
<b>DHEA</b>	: EhydroEpiAndrosterone
<b>DHT</b>	: DiHydroTestostérone
<b>DOC</b>	: DésOxyCorticostérone
<b>ECLIA</b>	: Electro-ChimieLuminescence Immunoassay
<b>FKBP</b>	: FK506-Binding Protein 52
<b>FOS</b>	: FBJ murine osteosarcoma viral oncogene
<b>FSH</b>	: Follicle Stimulante Hormone
<b>GC</b>	: Glucocorticoïde
<b>GnRH</b>	: Gonadotropic Releasing Hormone
<b>Gt</b>	: <i>Gerbillus tarabuli</i>
<b>hCG</b>	: human Chorionic Gonadotrophin
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>HHG</b>	: Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique
<b>HHS</b>	: Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
<b>HR</b>	: Hinge Region
<b>HSP 70</b>	: Heat Shock Protein70 Kda
<b>HSP 90</b>	: Heat Shock Protein 90 Kda
<b>IL-1</b>	: Interleukine-1

<b>IL-4</b>	: Interleukine-4
<b>LBD</b>	Ligand Binding Dommaine
<b>LDL</b>	: low-Density Lipoprotein
<b>LH</b>	: Luteinizing Hormone
<b>MAPK</b>	: Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>MC2R</b>	: Melanocortin Receptor 2
<b>N</b>	: Noyau
<b>N/C</b>	: Rapport Nucléo-Cytoplasmique
<b>nGRE</b>	: négatif Glucocorticoïde Responsive Elements
<b>NLS</b>	: Nuclear Localisation Signal
<b>NO</b>	: Nitric Oxid
<b>NPV</b>	: Noyau ParaVentriculaire
<b>NR3C4</b>	: Nuclear Receptor 3 <sup>rd</sup> Class
<b>NTD</b>	: NH2-Terminal Domaine
<b>P23</b>	: Protéine 23
<b>P450scc</b>	: Cytochrome P450 Side Chain Clivage
<b>PBS</b>	: Phosphate Buffer Saline
<b>pGRE</b>	: positif Glucocorticoïde Responsive Elements
<b>PI3K</b>	: PhosphoInositide 3-kinase
<b>PKA</b>	: Protéine Kinase A
<b>PKC</b>	: Protéine Kinase C
<b>PLC</b>	: Phospholipase C
<b>POMC</b>	: Pro-Opiomélanocortine Hypophysaire
<b>RA</b>	: récepteurs aux androgènes
<b>RCPG</b>	: Récepteur Couplé au Protéine G
<b>RE</b>	: Récepteur à l'Œstrogène
<b>REL</b>	: Réticulum Endoplasmique Lisse
<b>RG</b>	: Récepteur aux glucocorticoïdes
<b>SD</b>	: Surrénale Droite
<b>SG</b>	: Surrénale Gauche
<b>SHBG</b>	: sex hormone binding globulin
<b>SMRT</b>	: silencing mediator of retinoid and thyroid
<b>Sp</b>	: Spongiocyte
<b>Src</b>	: v-src sarcoma viral oncogene homolog
<b>SRC-1</b>	: Steroid Receptor Coactivator-1
<b>StAR</b>	: Steroidogenic Acute Regulatory protein
<b>t</b>	: Témoin
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>V/V</b>	: Volume/Volume
<b>vs</b>	: Verseuse
<b>ZF</b>	: Zone Fasciculée
<b>ZG</b>	: Zone Glomérulée
<b>ZR</b>	: Zone Réticulée

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>I.1- PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE SURRENALE</b> .....	4
I.1.1- Historique.....	4
I.1.2- Anatomie et structure de la glande surrénale.....	4
I.1.3 – Histophysiologie.....	4
I.1.4- Structure et fonction de la zone fasciculée.....	6
<b>I.2- PHYSIOLOGIE DE LA FONCTION TESTICULAIRE</b> .....	11
I.2.1- Les androgènes.....	11
I.2.2- Le récepteur aux androgènes (RA).....	13
<b>I.3- INFLUENCE RÉCIPROQUE GONADES-SURRÉNALE</b> .....	14
I.3.1- Mise en évidence de variations saisonnières testiculaires comparées a celles de l'activité corticosurrénalienne.....	15
I.3.2- Influence de l'activité gonadique sur l'activité corticosurrénalienne.....	16
I.3.3- Influence de l'activité corticosurrénalienne sur l'activité gonadique.....	16
<b>CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES</b>	
<b>II.1- MATÉRIEL</b> .....	18
II.1.1- Matériel non biologique.....	18
II.1.2-Matériel biologique.....	18
II.1.3- Expérimentation animale.....	19
<b>II.2- MÉTHODES</b> .....	20
II.2.1- Technique histologique.....	20
II.2.2-Technique immunohistochimiques.....	23
II.2.3-Technique biochimique.....	26
Analyse statistique .....	27
<b>CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION</b>	
III.1- Effets sur les paramètres pondéraux.....	29
III.1.1- Poids corporel.....	29
III.1.2- poids surrénalien.....	31
III.1.2.1- Dimorphisme pondéral de la surrénale.....	31
III.1.2.2- Poids des deux surrénales.....	32
III.2- Effets sur la structure et la morphométrie de la surrénale.....	34

III.2.1- La corticosurrénale.....	34
III.2.2- La zone fasciculée.....	35
III. 3- Effet sur l’immunoréactivité des récepteurs aux androgènes .....	37
III.4- Effets sur les paramètres biochimiques .....	40
III.4.1- Effets sur l’activité glucocorticoïde de la surrénale.....	40
IV. 4.1.1- Concentration plasmatique en cortisol.....	40
IV. 4.1.2- Teneur surrénalienne en cortisol.....	41
III.4.2- Effets sur la concentration plasmatique en ACTH.....	44
<b>CONCLUSION</b> .....	46

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **ANNEXES**

# INTRODUCTION



# Introduction

---

Des températures ambiantes extrêmes et un degré d'humidité faible caractérisent le désert, qui présente un environnement difficile pour les plantes et les animaux, les rongeurs désertiques échappent aux conditions rigoureuses de ce climat chaud en creusant des terriers (**Baddouri et al., 1985**).

Chez les espèces à reproduction saisonnière, comme la plupart de celles qui subissent un stress environnemental, la comparaison du cycle saisonnier de l'activité reproductrice avec celui de l'activité surrénalienne est révélatrice d'interrelations réciproques pouvant lier ces deux fonctions (**Romero, 2006 ; Deviche et al., 2014**). Chez les mammifères sahariens en particulier, l'adaptation à l'environnement hostile du désert sec et chaud se manifeste par une activité sexuelle limitée à une période de l'année permettant la naissance des petits au moment le plus favorable à leur survie (**Ouali-hassenaoui, 2006**). L'arrêt des parturitions permet d'échapper aux conditions défavorables à la survie des nouveaux nés (**Boubekri et Gernigon, 2013**). Cette adaptation nécessite des ajustements métaboliques importants impliquant les glandes endocrines régulatrices, notamment la corticosurrénale.

Ainsi, la sécrétion des glucocorticoïdes fluctue en fonction de la disponibilité de la nourriture pour répondre aux besoins énergétiques de la reproduction (**Schradin, 2008**). Les glucocorticoïdes jouent un rôle clé dans la régulation de l'activité métabolique et énergétique de la fonction de reproduction (**Miller, 1988 ; Martin et Tremblay, 2008**). Les glucocorticoïdes comme le cortisol et le corticostérone, sont essentiels pour l'organisme pour faire face aux stimuli stressants (**Panagiotakopoulos et Neigh, 2014 ; Stephens et al., 2016**). Les modifications des sécrétions surrénaliennes en glucocorticoïdes sont accompagnées par des changements structurels et fonctionnels, qui sont sous le contrôle central, hypophysaire et autres signaux physiologique (**Wolkersdorfer et Bornstein, 1998**).

Plusieurs études réalisées sur des rongeurs sauvages ont signalé une augmentation des taux plasmatiques en glucocorticoïdes pendant la saison de reproduction et ont indiqué l'implication des androgènes gonadiques dans la régulation des variations saisonnières des glucocorticoïdes notamment chez *Spermophilus saturatus* (**Boswell et al., 1994**), *Microtus pennsylvanicus* (**Galea et McEwen, 1999**) et chez une souris déserticole *Rhabdomys pumilio* (**Schradin, 2008**). Cependant, les mécanismes qui régulent ces interactions entre les gonadostéroïdes et les corticostéroïdes chez les rongeurs déserticoles restent inconnus.

# Introduction

---

Au Laboratoire de Recherches sur les Zones Arides (LRZA) où nous avons réalisé notre travail, des cycles saisonniers endocriniens ont été établis chez quelques gerbillidés sahariens tel que le rat des sables diurne *Psammomys obesus* (Amirat *et al.*, 1980 ; Boudoucha, 1990 ; Benmouloud *et al.*, 2014) et les gerbillidés nocturnes tel que *Gerbillus gerbillus* (Mokeddem, 1991) et *Meriones crassus* (Aouimer et Boukenaoui, 1993 et Boufermes, 1997).

Chez le genre *Gerbillus*, le cycle testiculaire est caractérisé par une période de pleine activité en fin d'hiver et au printemps (février mars avril) et un ralentissement dès la fin du printemps (mai juin) jusqu'au minimum en septembre octobre (Kassir, 1983). L'activité glucocorticoïde de la surrénale (Mokeddem, 1991) décrit un cycle décalé caractérisé surtout par une diminution d'activité au moment du pic testiculaire et une reprise au moment où l'activité testiculaire est la plus basse. Ces résultats laissent entrevoir, chez le genre *Gerbillus*, des relations négatives entre ces deux fonctions, relations qui méritaient d'être étudiées.

Ainsi, les répercussions histophysiologiques cellulaire et moléculaire de la castration, suivie ou pas de traitement à la testostérone, ont été étudiées chez plusieurs espèces sahariennes, notamment le rat des sables *Psammomys obesus* (Mataoui, 1999 ; Benmouloud *et al.*, 2008, 2014), les gerbilles (*Gerbillus gerbillus* : Mataoui, 1999 ; *Gerbillus tarabuli* : Zatra, 2008 ; Bouamra souna et Benaireche, 2013) et le mérion de Libye *Meriones libycus* (Aknoun, 2009 ; Benkaidali et Charif, 2015).

Pour notre part, nous avons ciblé l'étude de l'influence de la castration suivie du traitement à la testostérone sur la fonction de la zone fasciculée corticosurrénalienne pendant la période d'activité sexuelle chez un rongeur déserticole mâle adulte, *Gerbillus tarabuli* afin de mieux approfondir les connaissances sur les interrelations testicule-surrénale. Notre investigation est basée essentiellement sur les données pondérales (poids corporel et surrénalien) ; histologiques, en se basant sur l'histologie topographique corticosurrénalienne ainsi que les mesures morphométriques de l'épaisseur du cortex, de la zone fasciculée (ZF), de la surface cellulaire (C) et nucléaire (N) ; immunohistochimique, pour examiner si la zone fasciculée exprime les récepteurs aux androgènes qui pourrait indiquer l'effet direct des androgènes testiculaire dans la régulation saisonnière de la fonction corticosurrénalienne et biochimiques (dosage du cortisol plasmatique et surrénalien et de l'ACTH).

# Introduction

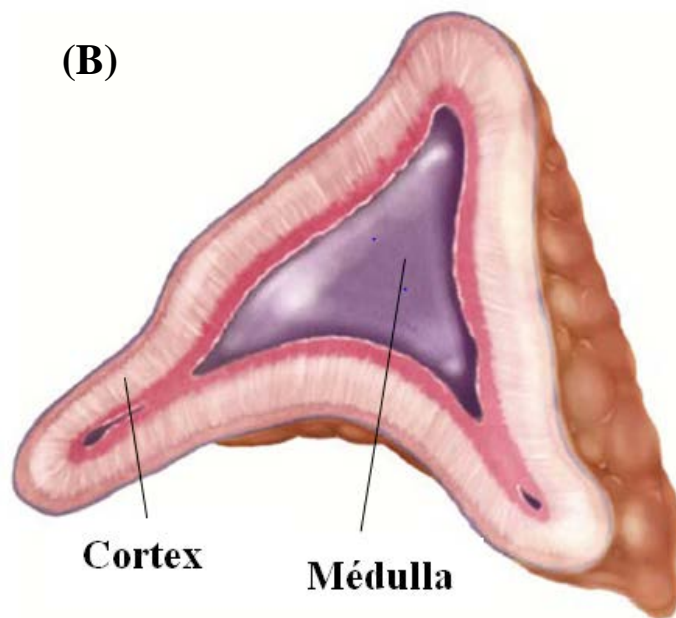
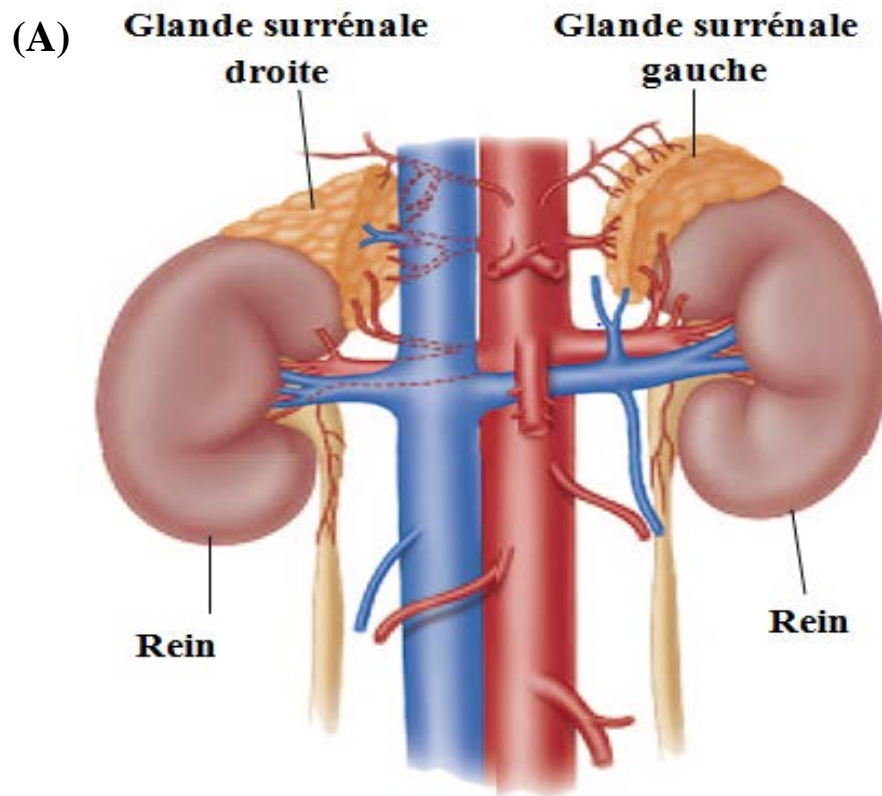
---

Après quelques données bibliographiques générales portant sur la physiologie des fonctions surrénalienne et testiculaire et leurs interrelations, nous présenterons le chapitre, matériel et les techniques utilisées. Le troisième chapitre sera consacré aux résultats obtenus, qui seront discutés à la lumière de la littérature, et enfin, nous terminerons par une conclusion générale clôturera ce mémoire qui rassemble les principaux résultats de notre travail et ouvre de nouvelle perspective.

**RAPPELS**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

## I.1- PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE SURRENALE

### I.1.1- Historique

D'un point de vue historique, les glandes surrénales auraient été décrites pour la première fois chez l'homme par l'anatomiste italien Eustachius en 1563 (**Lancisius, 1774**). Les trois zones du cortex surrénal ont été ensuite nommées : glomerulosa, fasciculata, et réticularis par le physiologiste Allemand Arnold (**Arnold, 1866**), la signification fonctionnelle de cette glande endocrine n'a été mise en évidence que trois siècles plus tard par Addison et Brown-Séquard (**Girod, 1980**).

### I.1.2- Anatomie et structure de la glande surrénale

Les glandes surrénales sont de petites glandes endocrines paires aplaties de structure bilatérales et couleur jaunâtre, appliquées contre le pôle supérieur de chaque rein, elles peuvent avoir une forme soit en croissant ou plutôt triangulaire selon son adossement contre la veine cave inférieure (**Faller et al., 2004**) (Figure 1-A). Leur poids est variable selon l'espèce et l'âge de l'animal : 25 mg chez le rat et 4 à 6 g chez l'homme adulte, chaque glande surrénale mesure de 4 à 6 cm de longueur, 1 à 2 cm de largeur et 4 à 6 mm d'épaisseur. (**Marieb, 2000 ; Hennen, 2001 ; Folligon et al., 2005**). Chaque surrénale est enveloppée d'une capsule de tissu conjonctif dense qui envoie des cloisons ou travées à l'intérieur du parenchyme glandulaire (**Folligan et al., 2005**). Les surrénales sont formées de deux régions morphologiquement et fonctionnellement différentes : une périphérique appelée corticosurrénale ou cortex qui constitue 80 à 90 % de la masse de la glande, de coloration jaune due à sa teneur élevée en lipides (**Stewart, 2003**) et l'autre centrale brunâtre appelée médullosurrénale (Figure 1-B). Au cours de l'embryogenèse, ces deux régions se développent à partir de deux feuilletts embryonnaires bien distincts : la corticosurrénale dérive du mésoderme et la médullosurrénale émerge de la crête neurale ectodermique (**Hyttel et al., 2010**).

### I.1.3 - Histophysiologie

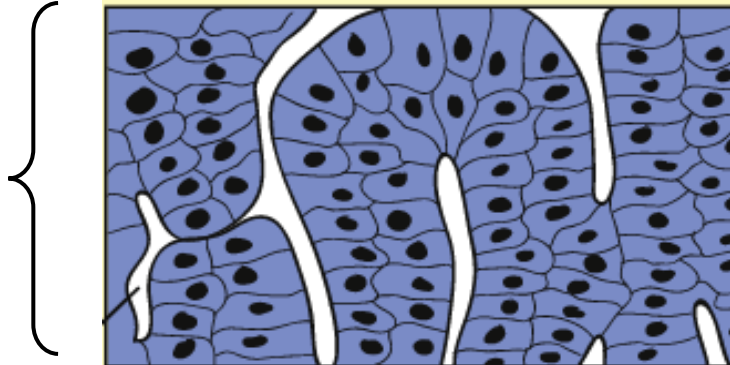
**I.1.3.1- La corticosurrénale :** est constituée d'un parenchyme glandulaire hétérogène entouré d'une capsule conjonctive. Cette dernière est un tissu conjonctif épais constitué de faisceaux ou fibres de collagène, larges en surface, plus fins en profondeur et entre lesquelles se déposent des fibroblastes, des fibres élastiques et des rares fibres musculaires lisses (**Mazzuco, 2005**). Elle est subdivisée en trois zones concentriques chez les



# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

## Facteurs agissant sur les zones

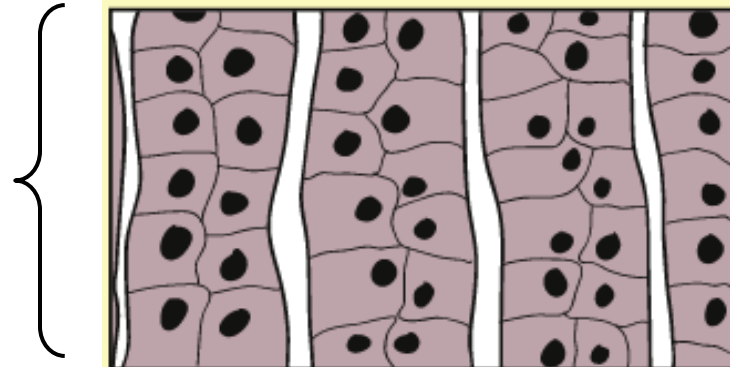
La glomérulée :  
angiotensine et  
ACTH



Hormones sécrétées

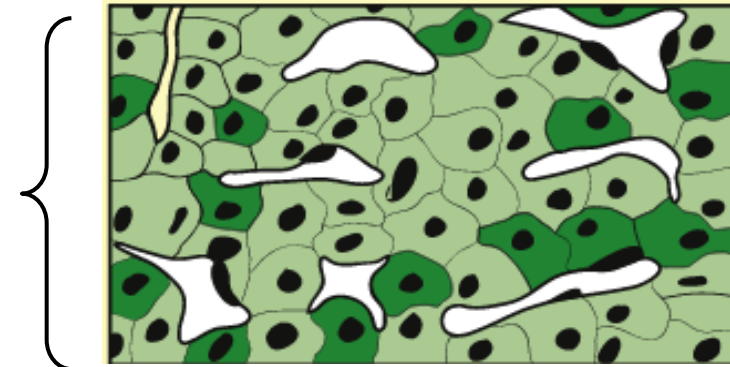
Minéralocorticoïdes  
(Aldostérone)

La fasciculée :  
ACTH



Glucocorticoïdes  
(Cortisol ou cortécostérone)

La réticulée :  
ACTH



Androgènes surrenaliens

Figure 2- Histologie des zones corticosurréaliennes (Radu, 2014).

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

mammifères suivant des critères morphologiques et fonctionnels (**Keegan et Hammer, 2002**), la zone la plus externe est la zone glomérulée, la zone intermédiaire est la zone fasciculée et enfin la zone la plus profonde est la zone réticulée (**Folligan et al., 2005 ; Norris et Carr, 2013**).

**I.1.3.1.1- Zone glomérulée :** située sous la capsule, occupant environ 15% du cortex, constituée de petites cellules compactes en amas cylindriques séparés par un fin réseau conjonctif riche en vaisseaux sanguins, leur cytoplasme basophile avec noyau à hétérochromatine abondante. C'est la source des hormones minéralocorticoïdes, principalement l'aldostérone, qui jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme hydrominéral en particulier la rétention sodique (**Dahmani et al., 2008**).

**I.1.3.1.2- Zone fasciculée :** la plus épaisse du cortex, représente 78% de l'épaisseur du cortex. Cette zone médiane élabore les glucocorticoïdes qui aident l'organisme à lutter contre le stress et régulent le métabolisme des glucides, protéines et lipides (**Caroline et al., 2003 ; Kierszenbaum, 2006**).

**I.1.3.1.3- Zone réticulée :** occupant environ 10 % du cortex, constituée de volumineuses cellules, groupées en cordons cellulaires à disposition radiée, leurs cytoplasme acidophile riche en lysosomes et réticulum endoplasmique lisse (REL). Les cellules de la zone réticulée secrètent les androgènes dont les plus importants sont les déhydroépiandrostérone (DHEAs) (**Williams et Larsen, 2003 ; Catala et al., 2008**) et de faibles quantités de glucocorticoïdes. Les rats et les souris possèdent en plus une zone intermédiaire « zone X » entre la zone réticulée et la médulla (**Vinson, 2003**) (Figure 2).

**I.1.3.2- Médullosurrénale :** deux types de cellules la composent : des cellules chromophobes (les sympathoblastes) mais surtout des cellules chromaffines (les phéochromoblastes) polyédriques considérées comme des neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique en raison de leur contenu granulaire (**Aline, 2005**). Ces chromaffines sont organisées en travées cellulaires arrondies avec un cytoplasme finement granulaire, nombreuses mitochondries, un appareil de Golgi important et un noyau volumineux. Les cellules de la médulla secrètent les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sous le contrôle du système nerveux sympathique (**Ragazzon, 2005 ; Norris et Carr, 2013**).

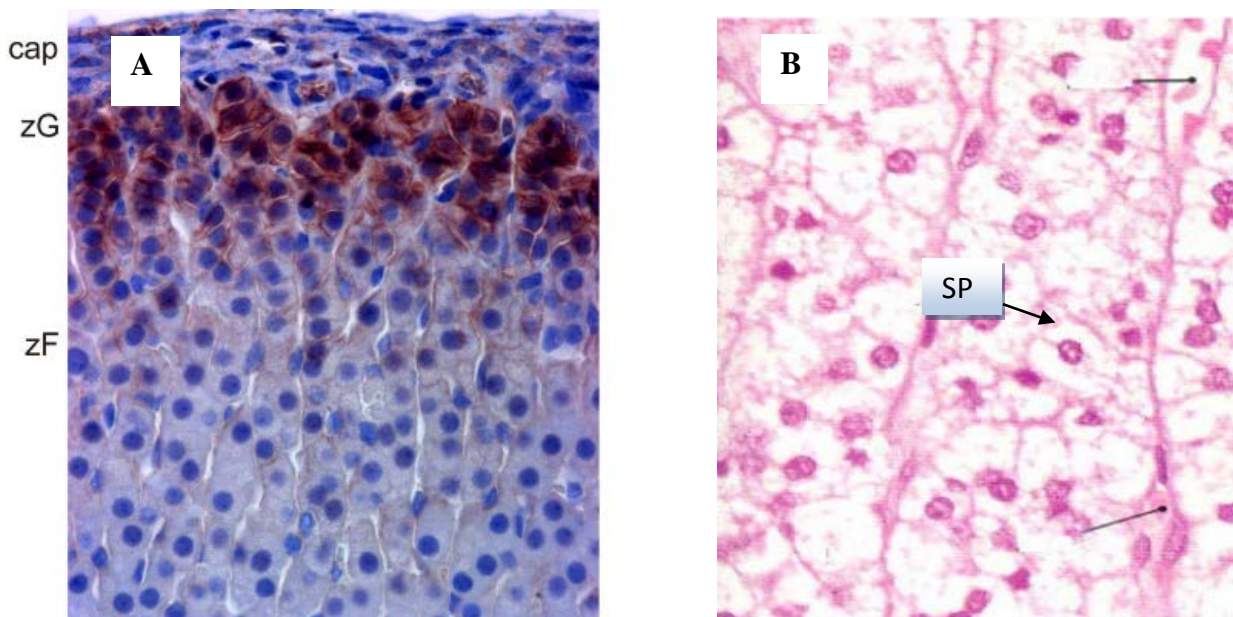
# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

## I.1.4- Structure et fonction de la zone fasciculée

### I.1.4.1- Structure

Elle est constituée de cordons cellulaires radiaires, étroits, anastomosée et épaisses. Ces cordons sont parallèles disposés perpendiculairement à la surface de la glande. La zone fasciculée ne comporte qu'une assise cellulaire séparée par de fins tractus de tissu conjonctif contenant des capillaires sinusoïdes (**Kierszenbaum, 2006**) (Figure 3-A).

Les cellules fasciculaires sont plus ou moins cubiques, volumineuses et polyédriques ou rectangulaires, sont désignées sous le nom de spongiocytes en raison de l'aspect finement vacuolaire de leur cytoplasme (**Lullmann-Rauch, 2008 ; Martin, 2011**). Elles ont une relation étroite avec des capillaires bordés par des cellules endothéliales qui facilitent la libération des hormones stéroïdes dans la circulation sanguine (**Kierszenbaum, 2006**) (Figure 3-B). Leur cytoplasme abondant contient de nombreuses mitochondries, un réticulum endoplasmique lisse développé, et un noyau rond avec des nucléoles bien visibles (**Catala et al., 2008**).



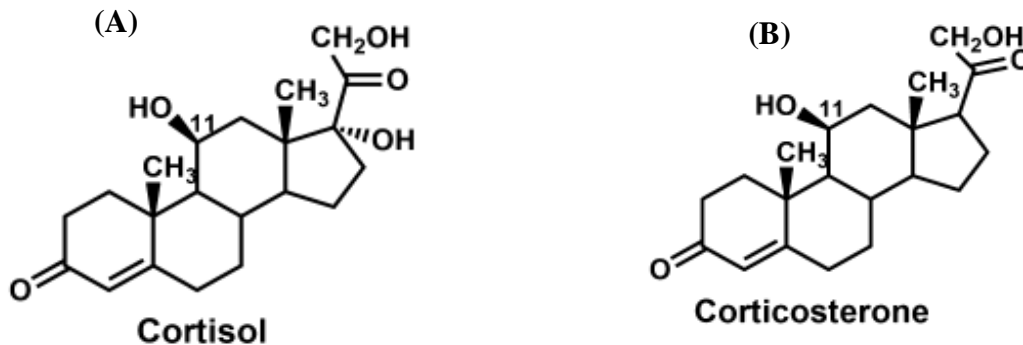
**Figure 3-** Aspect au microscope optique de cortex de la glande surrénale (A), et des cellules fasciculées corticosurrénaliennes (B) (**Stevens et Lowe, 1997 ; Pihlajoki et al., 2015**).

Cap : capsule, ZG: zone glomérulée, ZF: zone fasciculée, Sp : spongiocyte.

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

## I.1.4.2- Activité physiologique

Les cellules fasciculées possèdent des équipements enzymatique qui leurs permettent, à partir d'un précurseur commun, le cholestérol de synthétiser les glucocorticoïdes (**Bielohuby, 2007**). Elles sécrètent le cortisol chez l'homme et plusieurs mammifères et la corticostérone chez les rongeurs (**Goel et al., 2014 ; Handa et Weiser, 2014 ; Baker et al., 2015**) (Figure 4), ainsi que de petites quantités de DHEA.



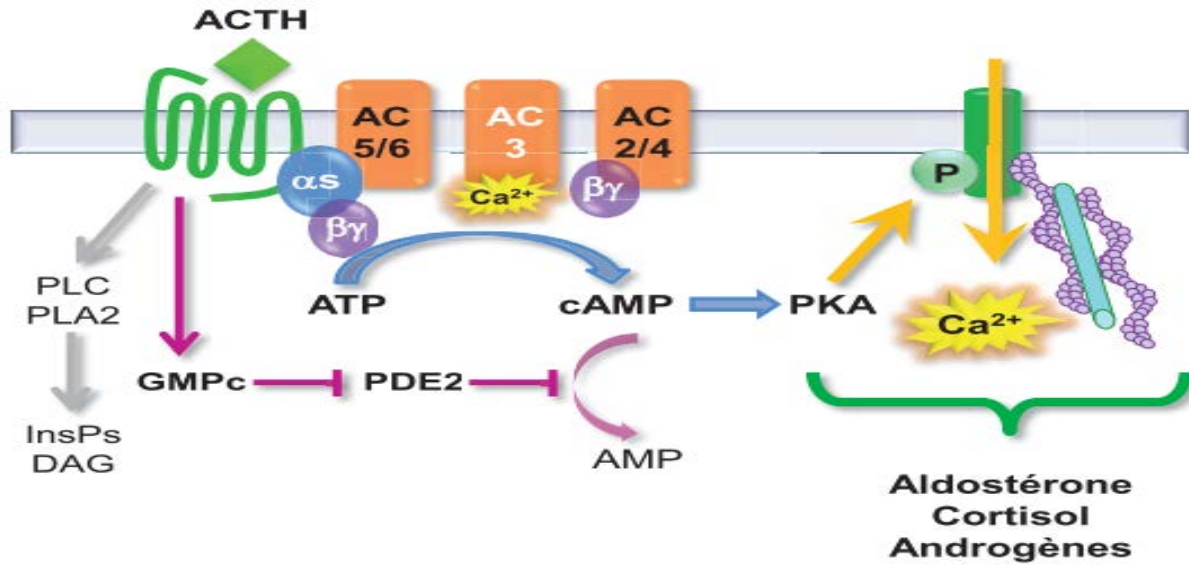
**Figure 4** - Structure chimique du cortisol (A) et de la corticostérone (B) (**Baker et al., 2015**).

Le cholestérol peut être apporté par l'alimentation ou synthétisé à partir d'acétate (synthèse de novo) (**Bielohuby, 2007**). Au niveau de la membrane plasmique de la cellule fasciculée, le cholestérol est transporté par les lipoprotéines plasmatique HDL (High-Density Lipoprotein) et LDL (Low-Density Lipoprotein) sous forme estérifiée (**Williams et al., 2000**), avec une contribution différente selon les espèces, les rongeurs utilisent les HDLs comme source majeure de cholestérol pour la stéroïdogénèse (**Andersen et Dietschy, 1981**) alors que l'homme utilise les LDLs (**Liu et al., 2000**). Puis stocké dans les liposomes cytoplasmiques avant d'être utilisé dans la synthèse de corticostéroïdes (**Labaune, 2002**).

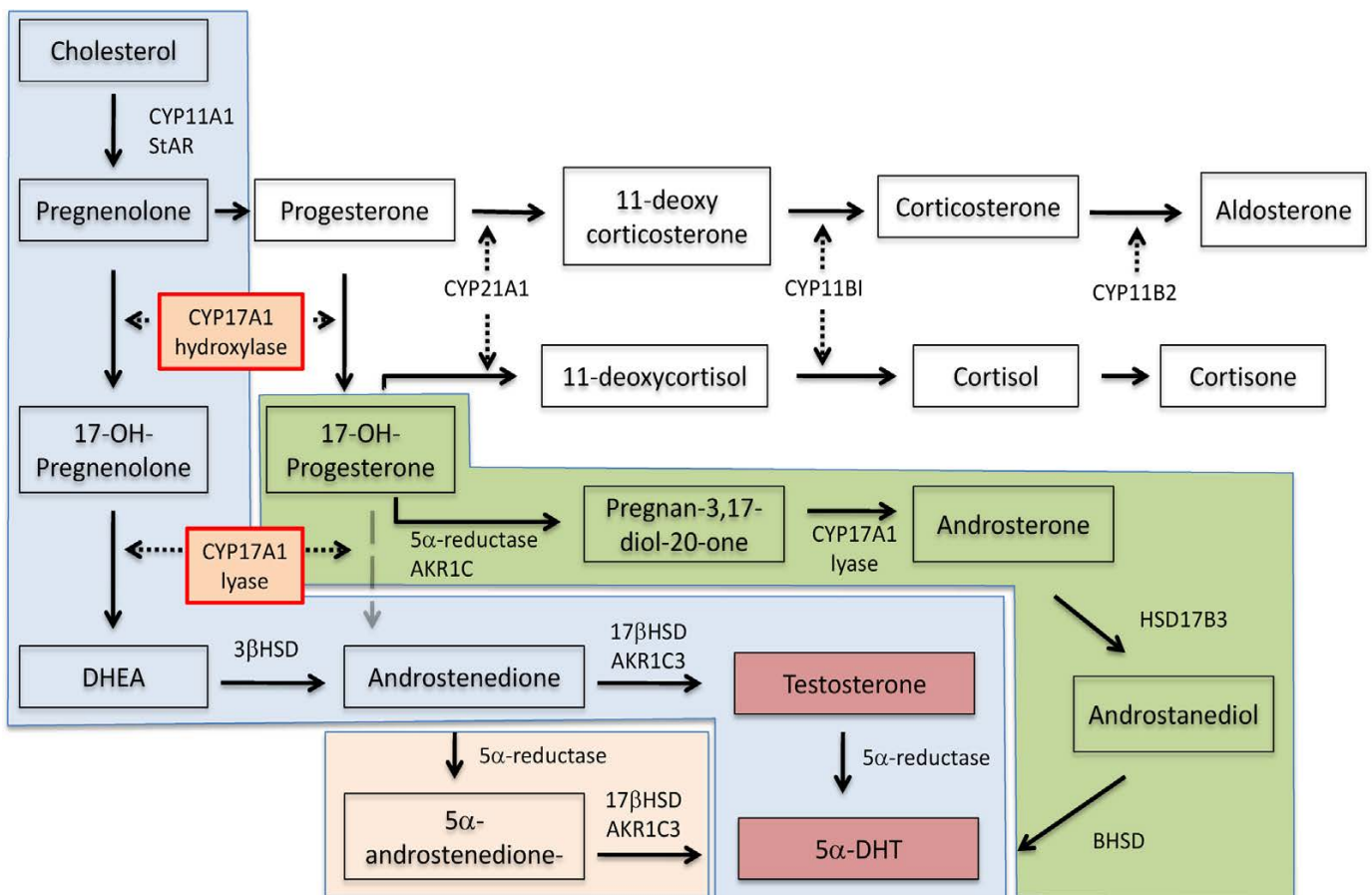
### I.1.4.2.1- Biosynthèse des glucocorticoïdes

La stimulation de la biosynthèse des glucocorticoïdes se traduit par la mobilisation et l'hydrolyse des esters de cholestérol par l'enzyme ester cholestérol hydrolase et la migration des liposomes vers la membrane mitochondriale externe grâce à des protéines transporteuses des stéroïdes et le polypeptide activateur de la stéroïdogénèse (**Brown et Goldstein, 1986**). (**Chanderbhan et al., 1982 ; Abdulkarimi et al., 2012 ; Miller, 2013**), où se déroule

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



**Figure 5-** Principales voies de signalisation mises en jeu par l'action de l'ACTH sur les cellules corticosurréaliennes (Gallo-Payet, 2013).



**Figure 6 -** Les différentes voies de stéroïdogénèse incluant celle du cortisol (Quero et al., 2015).

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

les premières étapes de la biosynthèse. La protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) et le récepteur PBR (Peripheral Benzodiazepine Receptor) sont impliqués dans la biosynthèse (**Bose et al., 2002b**), leurs activités stimulées par l'action de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui est médiée par sa liaison à un récepteur couplés aux protéines G (RCPG) : MC2R (MelanoCortin-2 Receptor) (**Clark et al., 2003**) et agit *via* l'activation de son récepteur, dont la sous-unité alpha active l'adénylate cyclase (AC), cette activation mène à l'accumulation de l'AMPc dans la cellule (**Van Lier et al., 2014**), entraînant l'activation de protéine kinase A (PKA) (**Sambrook et Maniatis, 1989 ; McHenry et al., 2014**), qui à son tour phosphoryle et active la protéine StAR (**Lynn et al., 2003 ; Van Lier et al., 2014**), leur coopération avec le PBR (**Krueger et Papadopoulos, 1990**) conduit à la mobilisation immédiate du cholestérol du compartiment cytoplasmique jusqu'à la membrane interne de la mitochondrie, où est localisé le cytochrome p450sc (side chain cleavage) (desmolase) (**Clark et al., 1994**) (Figure 5). Ce transfert intra-mitochondrial du cholestérol est l'étape limitante de la stéroïdogénèse (**Miller, 2013**). L'ACTH peut également stimuler l'expression d'ARN messagers codant pour les protéines essentielles de la biosynthèse de corticostérone (**Antoine, 2010**). La première étape de transformation du cholestérol (C27) se déroule au niveau de la membrane mitochondriale interne (**Bruno, 2012**). Le cytochrome P450sc (CYP11A1) va cliver la chaîne latérale de cholestérol pour former la pregnénolone, préhormone de tous les autres stéroïdes surrénaliens. La pregnénolone produite quitte ensuite la mitochondrie est transformée en progestérone dans le REL par la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ HSD) (**Bruno, 2012**). La Progestérone subit une hydroxylation en C21 par le cytochrome P450 21-hydroxylase (P450c21) est devient de la déoxycortécostérone (DOC). La 11- déoxycortécostérone est convertit en corticostérone après la première hydroxylation à la position 11 $\beta$ . Ces deux dernière étapes se font dans la mitochondrie (**Hennen, 2006 ; Martin, 2011**) (Figure 6).

## I.1.4.2.2- Mécanisme moléculaire d'action des glucocorticoïdes

Le récepteur au glucocorticoïde RG (NR3C1) libre se trouve dans le cytoplasme ainsi que dans le noyau, il circule continuellement entre ces deux compartiments *via* des pores de la membrane nucléaire (**Vandevyver et al., 2012**). Ces récepteurs possèdent trois domaines: un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire) et un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale) (**Nicolaidis et al., 2010 ; Lu et al., 2006**). En absence du ligand, le RG est associé à diverses



# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

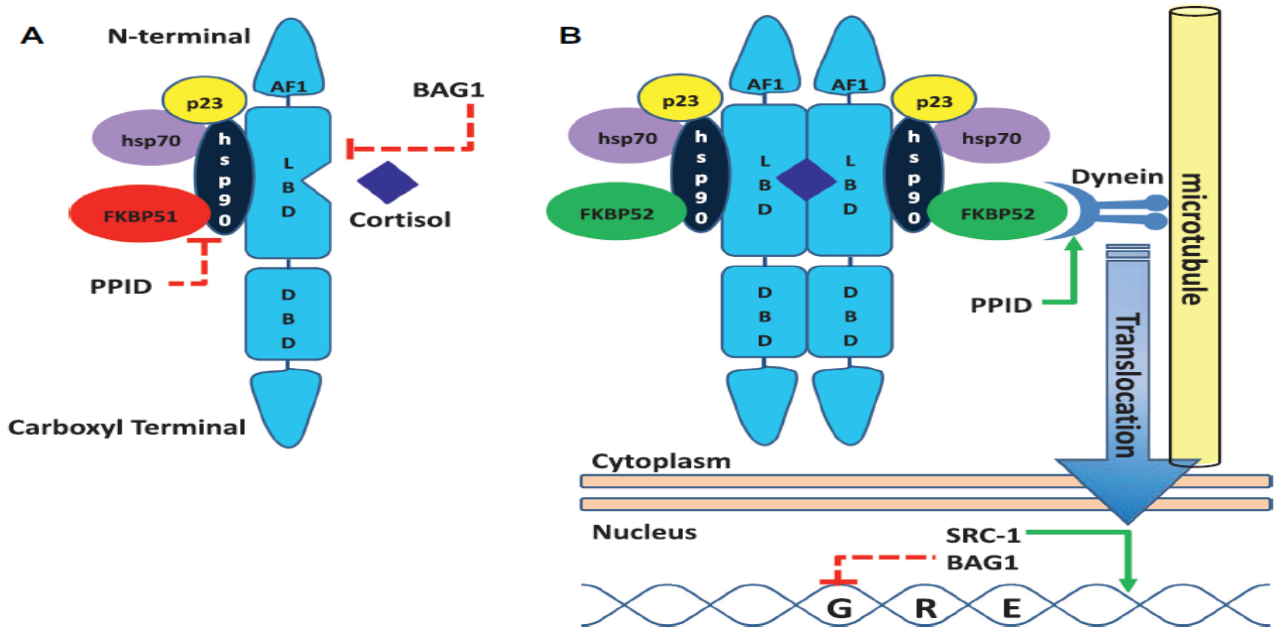


Figure 7 - Le récepteur au glucocorticoïde inactive (A) et active (B) (Panagiotakopouet Neigh, 2014).

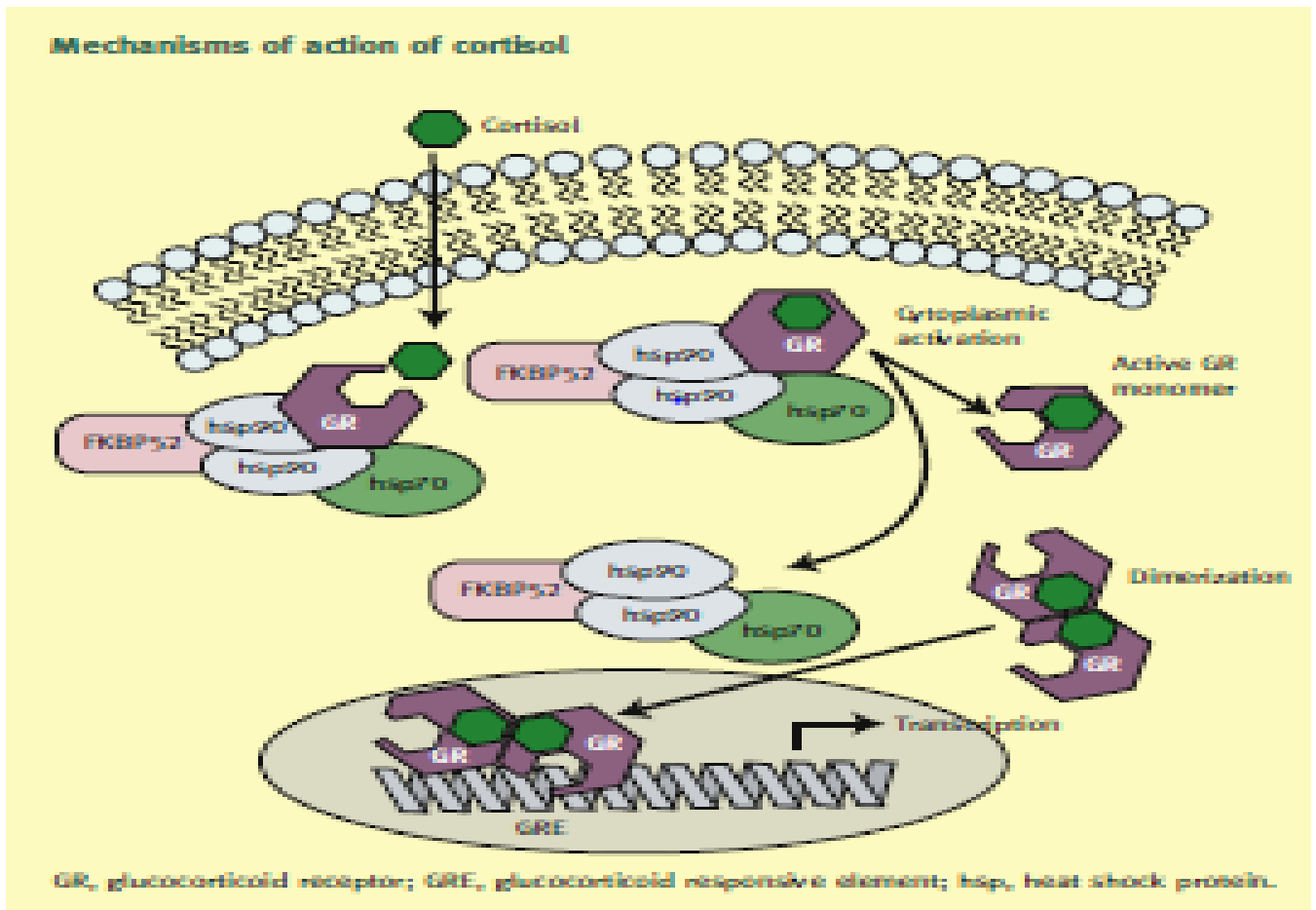


Figure 8 : Mécanisme d'action génomique des glucocorticoïdes (Radu, 2014).

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

protéines dites chaperonnes : les HSP 90, 70 et 50 et les immunophilines (FKBP51 et FKBP52) (**Dejean et Richard, 2013**) (Figure 7).

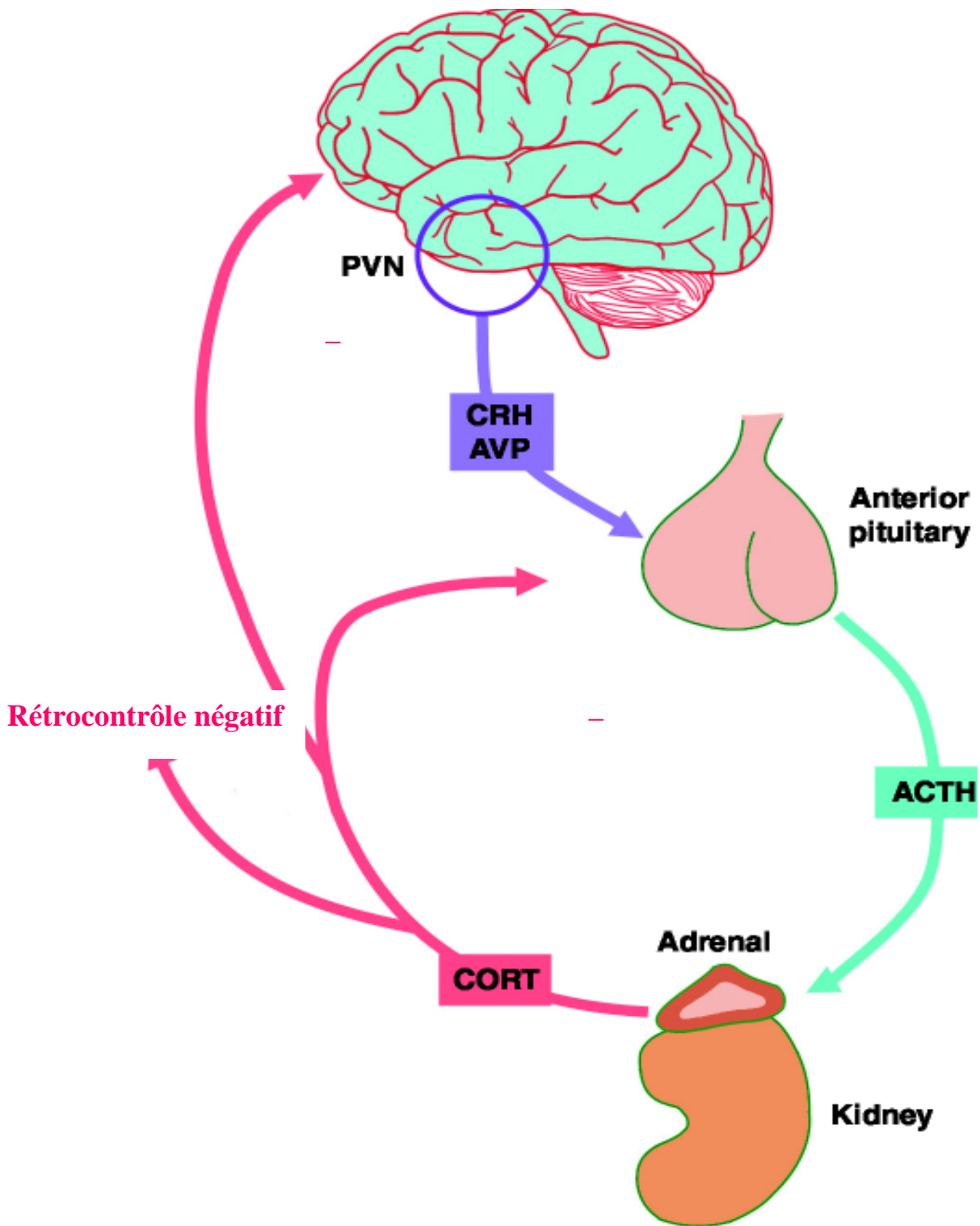
❖ **Action génomique** : le glucocorticoïde (GC) pénètre dans la cellule par diffusion libre, leur liaison à son récepteur induit un changement conformationnel et une hyperphosphorylation du récepteur provoquant la dissociation des protéines chaperonnes (**Dorey, 2013**). Le complexe GC/RG est ensuite transloqué dans le noyau (**Dejean et Richard 2013 ; Ratman et al., 2013**). Le taux de translocation augmente avec les concentrations en RG (**Robertson et al., 2013**). Celui-ci module alors la transcription de gènes cibles, soit positivement par un processus de transactivation, soit au contraire négativement selon deux mécanismes de transrépression distincts. Dans le cas de la transactivation et du premier mode de transrépression, le GR se lie sous forme de dimère directement à l'ADN, au niveau d'un élément de réponse positif (pGRE) ou négatif (nGRE) (Figure8). Dans le cas de la transrépression dite indépendante de la liaison à l'ADN, le GR interagit physiquement sous forme de monomère avec d'autres facteurs de transcription (FT), inhibant leur activité transcriptionnelle (**Biddie et al., 2011 ; Dorey, 2013 ; Ratman et al., 2013 ; Narayanan et al., 2015**). L'activation des gènes cibles affecte le métabolisme, l'immunité, la croissance, le développement, et la différenciation, parmi beaucoup d'autre action (**Narayanan et al., 2015**).

❖ **Action non génomique** : par définition, les effets non génomiques se produisent sans modifier de l'expression génique, et surviennent donc plus rapidement que les effets génomiques (**Strehl et al., 2011**). Le récepteur cytosolique classique peut en effet activer des voies de signalisation telles que celle de la PI3K (phosphoinositid-3-OH kinase) ou celle des MAPK (mitogen activated kinase). De plus, les glucocorticoïdes peuvent aussi induire la mobilisation du calcium intra-cellulaire ainsi que l'activation de l'adénylate cyclase en se liant à un récepteur membranaire différent de leur récepteur classique (**Jean-Christophe, 2010**).

## I.1.4.2. 3- Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes

La sécrétion des glucocorticoïdes est contrôlée par des interactions hormonales avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et par des stimuli nerveux (**Orth et Kovacs, 1998**). La corticolibérine CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) et l'arginine vasopressine (AVP) d'origine hypothalamique stimulent la synthèse de la proopiomélanocortine (POMC) et son clivage protéolytique aboutit à la production de l'ACTH (**Stephens et al., 2015 , Green et McCormick, 2016 ; Stephens et al., 2016**). Cette hormone

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



**Figure 9-** Contrôle de la biosynthèse des glucocorticoïdes par l'axe corticotrope (Goel et al., 2014).

**PVN** : noyau paraventriculaire ; **AVP** : arginine vasopressine ; **CRH** : corticolibérine ; **ACTH** : hormone adrénocorticotrope ; **CORT** : corticostéroïde

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

stimule à son tour la sécrétion des glucocorticoïdes par la zone fasciculée (**Bruno, 2012 ; Goel et al., 2014 ; Stephens et al., 2015 ; Green et McCormick, 2016 ; Stephens et al., 2016**). Les glucocorticoïdes inhibent leur propre synthèse en agissant sur la production d'ACTH (rétrocontrôle négatif) (**Bruno, 2012 ; Handa et Weiser, 2014**) (Figure 9). Ils inhibent, au niveau de l'hypophyse antérieure, la transcription du gène POMC, la sécrétion de l'ACTH et l'expression du récepteur CRH (**Lundblad et Roberts, 1988**). De plus, au niveau de noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus, ils diminuent l'accumulation des ARNm de CRH (**Davis et al., 1986**). L'inhibition transcriptionnelle des gènes CRH et POMC passe par l'intermédiaire du récepteur aux glucocorticoïdes, GR qui se fixe sur des nGRE présents dans les séquences régulatrices de ces gènes (**Drouin Dostert et Heinzl, 2004**). Les interleukines notamment l'IL-1 peuvent affecter indirectement la sécrétion des glucocorticoïdes par le biais de l'axe HHS en augmentant la sécrétion d'ACTH (**Vukelic et al., 2011**). L'IL-4 semble aussi favoriser la libération du cortisol (**Alison et al., 2008**).

## I.1.4.2.4- Effets des glucocorticoïdes

a) **Effets métaboliques** : les effets métaboliques des GCs s'exercent dans différents organes :

•**Foie** : les GCs stimulent la synthèse de glycogène et les enzymes impliquées dans la néoglucogenèse (**Iain, 2014**) ainsi que l'augmentation du glucose sanguin, il permet donc de libérer l'énergie nécessaire à partir des réserves hépatiques (**Szymanowicz, 2011**).

•**Tissu adipeux**: les GCs stimulent la production d'adipocyte en facilitant la différenciation de préadipocyte (**Wiper-Bergeron et al., 2003**), et favorisent la sécrétion de leptine par les adipocytes (**Leal-Cerro et al., 2001**). De plus, ils inhibent l'utilisation de glucose par les tissus périphériques et augmentent la lipolyse au niveau de tissu adipeux d'où une augmentation de la concentration plasmatique en acide gras non estérifiés (**Vander-Eerden et Karperien, 2003 ; Iain Campbell, 2014**).

•**Muscle squelettique** : le GC diminue l'absorption intestinale de calcium, il ralentit donc la croissance des cartilages et la formation de l'os chez l'enfant et est responsable d'ostéoporose chez l'adulte. Au niveau du plan cardiovasculaire, il augmente la sensibilité des fibres musculaires lisses aux agents hypertenseurs (**Szymanowicz, 2011**).

•**Tissu osseux**: chez les adultes, les glucocorticoïdes empêchent l'osteocalcine, une protéine de la matrice extracellulaire qui cause la minéralisation de l'os (**Vander-Eerden et Karperien, 2003**). Ils exercent des effets indirects sur l'os par l'absorption intestinale et rénale

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

de calcium (**Canalis, 2005**). Les GCs empêchent la fonction d'ostéoblaste ce qui diminue la nouvelle formation d'os (**Williams et al., 1992**).

## b) Effets anti-inflammatoires

Il agit au niveau sanguin en favorisant le retour des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles dans les organes immunitaires. Au niveau cellulaire, il agit sur les lymphocytes T et B pour favoriser leur apoptose et diminuer leur sécrétion de cytokines et d'interleukines (**Szymanowicz, 2011**). Ils inhibent l'activation de la phospholipase A2, et la production des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes et PAF-acéther) et des radicaux libres de l'oxyde nitrique (NO) (**Dejean et Richard, 2013**). Au niveau cutané, il entraîne un retard de la cicatrisation des plaies. En effet, il stimule la synthèse des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire et inhibe les gènes codants pour le collagène (**Szymanowicz, 2011**).

## c) Effets immunosuppresseurs

Le GC induit la transcription des gènes immunosuppresseurs, tels que l'I $\kappa$ B, l'annexin-1, et MAPK (**Abraham et al., 2006 ; Ito et al., 2006**). Par ailleurs, il inhibe la production d'interféron  $\gamma$  et TNF  $\alpha$ .

## d) Effets rénaux

Les GCs augmentent la conservation rénale de sodium qui mène à l'absorption d'eau accrue (**Rhen et Cidlowski, 2005**).

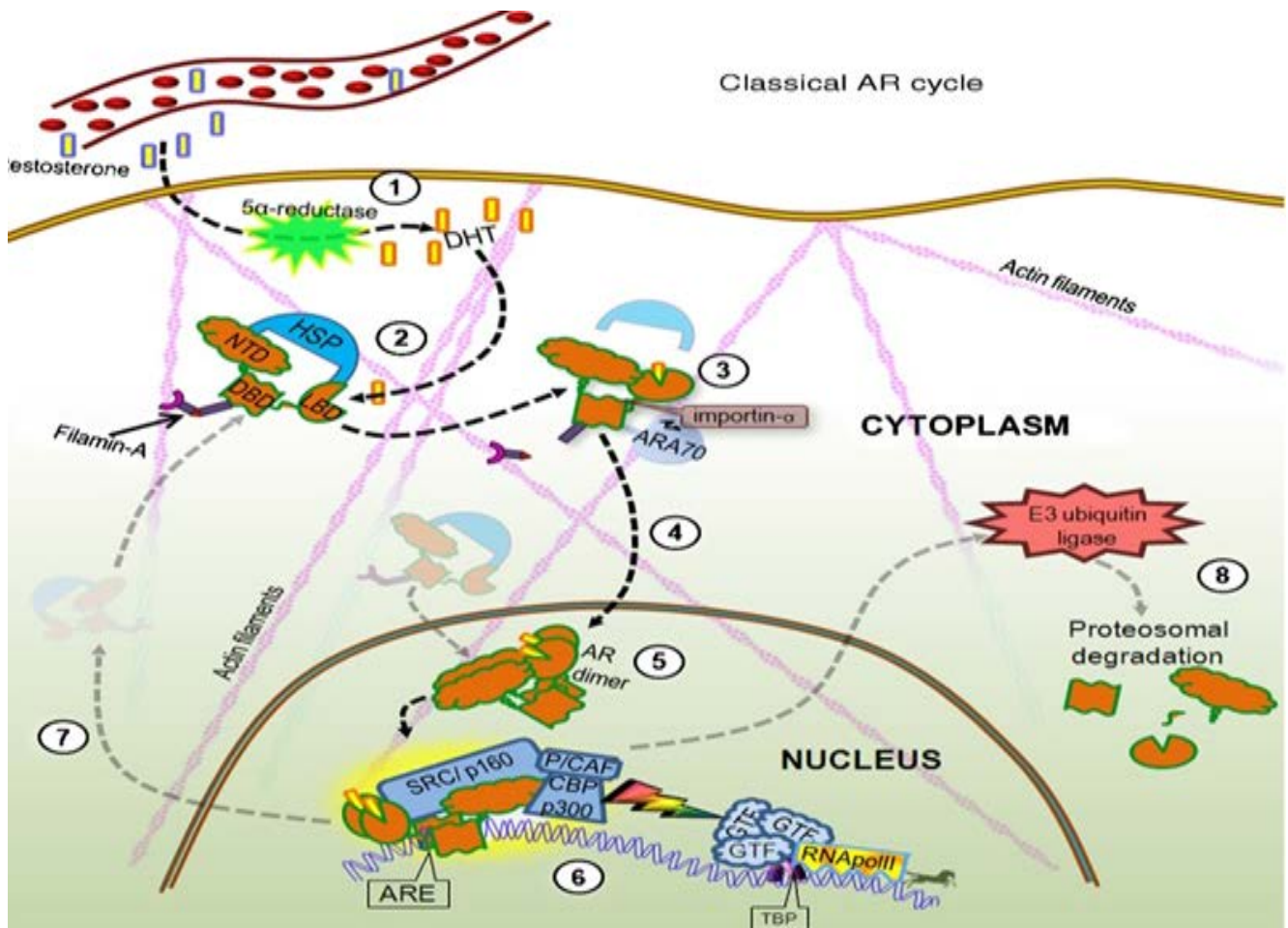
## I.2- PHYSIOLOGIE DE LA FONCTION TESTICULAIRE

Le testicule est une glande mixte exocrine (production des spermatozoïdes) et endocrine (synthèse des hormones sexuelles), cette dernière fonction étant assurée par les cellules de Leydig qui synthétisent à partir de cholestérol (sous l'influence de LH hypophysaire) les androgènes, principalement la testostérone (**Maqdasy et al., 2013 ; Beattie et al., 2015**).

### I.2.1- Les androgènes

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes à 19 atomes de carbone découvertes en 1936 (**Tostain et al., 2004 ; Kicman, 2010**). Chez l'homme, la testostérone et la DHT sont les principaux androgènes de l'organisme, ils sont responsables du développement des organes génitaux externes masculins et de différentes glandes accessoires de l'appareil reproducteur masculin dont la prostate (**Dohle et al., 2003 ; Figueira et al., 2014 ;**

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



**Figure10** - Mécanisme d'action génomique du récepteur aux androgènes (Bennett *et al.*, 2010).



# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

**Murashima et al., 2015**). En plus de leur action sur la fonction reproductrice, ils influencent le métabolisme de différents tissus tels que les os, les muscles, le cœur, la peau et le tissu adipeux (**Zouboulis et al., 2007 ; Li et Al-Azzawi, 2009**). Des précurseurs des androgènes sont également synthétisés en plus faibles quantités par la glande corticosurrénale dont la déhydroépiandrostérone et l'androstènedione qui seront converties en testostérone dans les tissus périphériques (**Labrie et al., 2005 ; Miller et Auchus, 2011 ; Kiezun et al., 2012 ; Quero et al., 2015**). La demi-vie de la testostérone est de 12 minutes ce qui implique une fabrication permanente par le testicule. Lors du vieillissement, on observe une diminution de la clairance métabolique de la testostérone (**Rommerts et al., 2004 ; Dharia et al., 2005**).

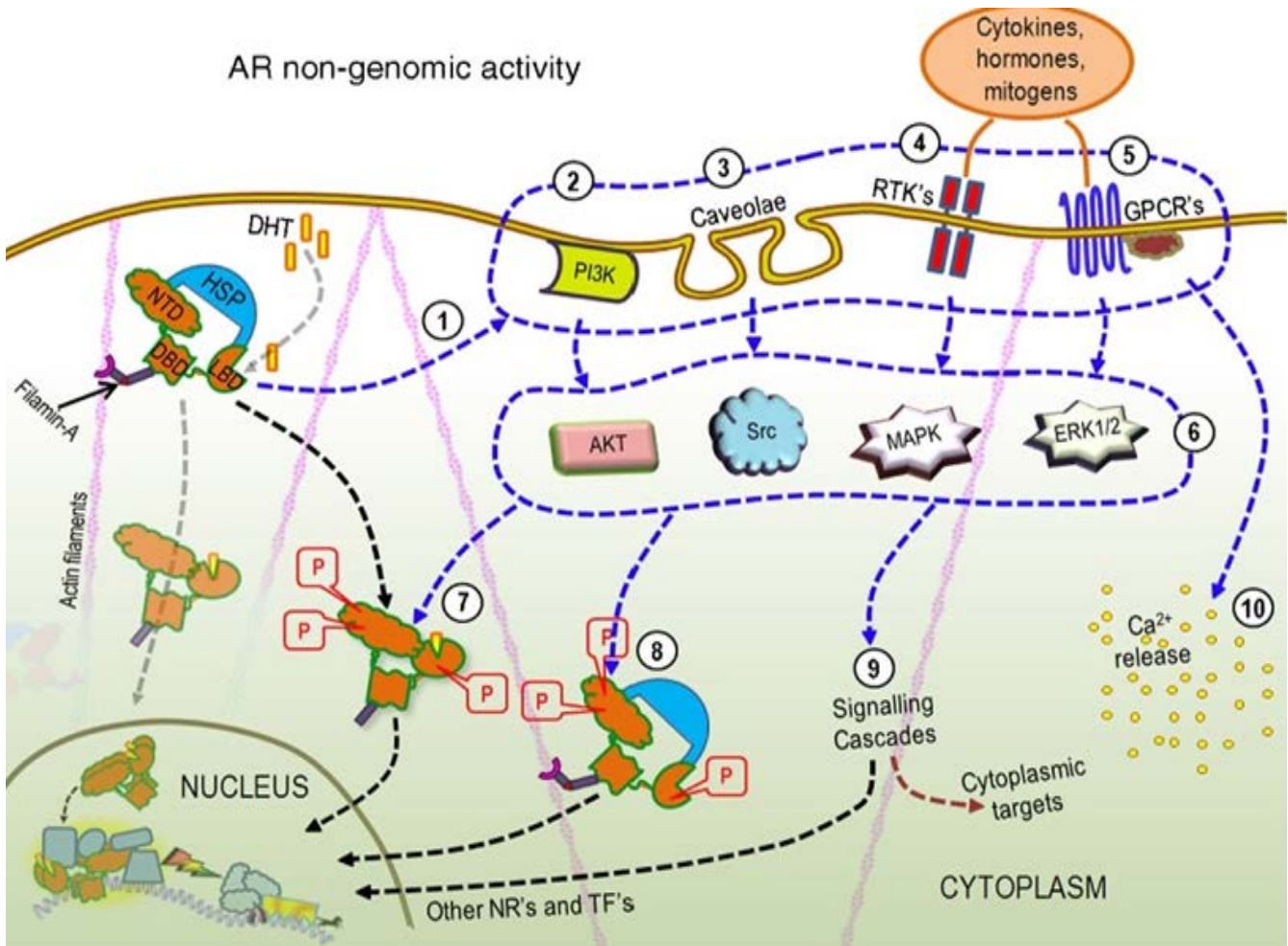
## **I.2.1.1- Mécanisme d'action moléculaire des androgènes**

L'action des androgènes est médiée *via* les récepteurs aux androgènes (AR) (**Leska et al., 2012 ; Kiezun et al., 2015**). Ces récepteurs sont des facteurs de transcription ligant-dépendants qui régule l'expression des gènes dans le système nerveux, immunitaire, cardiovasculaire, et métabolique (**Chang et al., 2013 ; Handa et Weiser, 2014**).

### **I.2.1.1.1- Mécanisme d'action génomique**

En l'absence de ligand, le RA est cytoplasmique, complexé avec des protéines chaperonnes telles que les protéines de choc thermique HSP40, HSP70, HSP90, et P23, qui le protègent contre la dégradation et le maintiennent dans une conformation stable, inactive et de haute affinité pour le ligand (**Eichholz et al., 2012 ; Centenera et al., 2013 ; Quero et al., 2015**). La testostérone libre, non liée à l'albumine ou au SHBG (sex hormone binding globulin) entre dans la cellule cible par diffusion où elle est convertie en dihydrotestostérone DHT (métabolite plus actif) par l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase (**Narayanan et al., 2015**). La liaison de la DHT au RA induit la dissociation des protéines chaperonnes, la phosphorylation du RA, son homodimérisation suivie de sa translocation nucléaire (**Gao, 2010 ; McHenry et al., 2014**). Dans le noyau, le complexe DHT/RA se fixe à des séquences spécifiques de l'ADN appelées éléments de réponse aux androgènes (AREs) situés dans les régions activatrices et promotrices des gènes cibles (**Quero et al., 2015**). Des coregulateurs de type coactivateurs comme SRC-1 (Steroid Receptor Coactivator-1) (CBP/p300) et ARA24 (**Hughes, 2006**) ou corépresseurs comme SMRT (**Wang et al., 2005**) se lient aussi à ce complexe, facilitant ou inhibant spécifiquement la transcription de gènes androgéno-dépendante (**McHenry et al., 2014 ; Quero et al., 2015**) (Figure 10). L'activation de gènes

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



**Figure11-** Mécanisme d'action non génomique du récepteur aux androgènes (Bennett et al., 2010).

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

cibles conduit à des réponses biologiques comme la prolifération, la différenciation ou l'apoptose (Nelson *et al.*, 2002).

## I.2.1.1.2- Mécanisme d'action non génomique

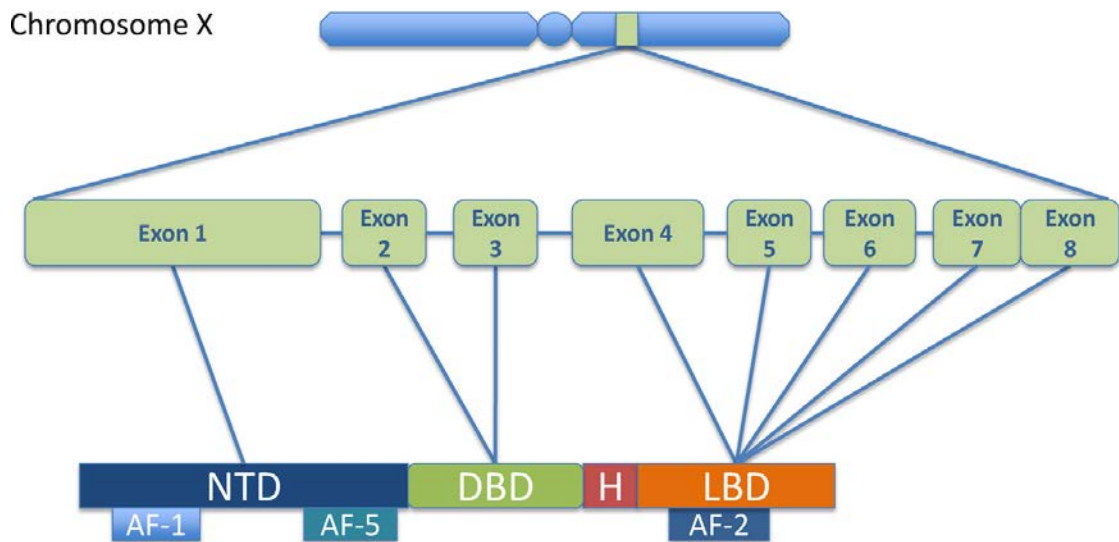
En plus du mode d'action génomique des stéroïdes, les androgènes peuvent exercer un effet rapide (secondes ou minutes), non génomique ne nécessite ni transcription ni traduction (Bennett *et al.*, 2010 ; McHenry *et al.*, 2014). Décrite pour la première fois dans les années 70 par Szego et aujourd'hui est admise comme un mode d'action alternatif. Les androgènes sont capables d'activer différentes voies de signalisation comme les voies MAPK, PI3K/AKT, PLC $\gamma$ /PKC/PKA, aboutissant à l'activation de protéines cytoplasmiques, de canaux ioniques et/ou de facteurs de transcription (Li et Al-Azzawi, 2009 ; Loss *et al.*, 2011 ; McHenry *et al.*, 2014) (Figure 11). La testostérone peut exercer son action en se liant à des protéines, comme la SHBG. Le complexe testostérone-SHBG peut se fixer au récepteur membranaire des SHBG et transmettre un signal, *via* une protéine G, entraînant une activation de l'adénylate cyclase et une génération rapide d'AMPc (Rosner *et al.*, 1999b). Dans certains cas, l'activation rapide des voies MAPK et PI3K/AKT par les androgènes requiert la présence de RA. En effet, RA activé par la testostérone peut être recruté au niveau de la membrane plasmique où il interagit alors avec la tyrosine kinase cytoplasmique Src pour activer ces deux voies de signalisation (Unni *et al.*, 2004 ; Cheng *et al.*, 2007 ; McHenry *et al.*, 2014). De plus, les voies PLC $\gamma$ , PKA et MAPK peuvent être activées par la testostérone couplée à la BSA (Somjen *et al.*, 2004). Les effets non génomiques des androgènes ont été impliqués dans de nombreux processus cellulaires incluant la prolifération, la survie cellulaire, et la communication intercellulaire (Michels et Hoppe, 2008)

## I.2.2- Le récepteur aux androgènes (RA)

Le RA (NR3C4) humain a été cloné en 1988 par plusieurs équipes (Chang *et al.*, 1988 ; Lubahn *et al.*, 1988). Il appartient à la classe III de la superfamille des récepteurs nucléaires qui comprend le récepteur des hormones stéroïdes comme le récepteur des glucocorticoïdes, possèdent tous une structure commune conservée (Laudet, 1997 ; Handa et Weiser, 2014). Le gène humain du RA est localisé sur le bras long du chromosome X (q11-12) et contient huit exons codant une protéine d'environ 919 acides aminés (Sharma *et al.*, 2014 ; Quero *et al.*, 2015) (Figure 12). Deux isoformes de RA ont été décrits: l'isoforme prédominant B (kDa 110) et l'isoforme moins dominant A (kDa 80) (Quero *et al.*, 2015). De l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale, le RA comprend :

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

- le domaine N-terminal (NTD) contenant la région d'activation de la transcription AF1 ;
- le domaine de liaison à l'ADN (DBD) se compose de deux motifs à doigt de zinc. Il participe aussi au processus de dimérisation ;
- une région charnière (HR) abirant une séquence de localisation nucléaire (NLS1) ;
- le domaine C-terminal (CTD) contenant le domaine de liaison à l'hormone (LBD), une deuxième région d'activation de la transcription AF2, une séquence NLS2 et un domaine de liaison aux HSP-90 (Ni *et al.*, 2013 ; McHenry *et al.*, 2014 ; Murashima *et al.*, 2015 ; Quero *et al.*, 2015 ).



**Figure 12-** Organisation génique et principaux domaines fonctionnels du récepteur aux androgènes (Quero *et al.*, 2015 ).

## I.3- INFLUENCE RÉCIPROQUE GONADES-SURRÉNALE

La corticosurrénale et la gonade ayant une origine embryologique commune puisqu'elles dérivent des crêtes uro-génitales (Bandiera *et al.*, 2013 ; Wood *et al.*, 2013 ; Pihlajoki *et al.*, 2015) (Figure 13), présentent des interrelations qui peuvent être soit directes soit indirectes par le biais de LH, FSH et ACTH hypophysaires ou GnRH et CRH hypothalamiques.

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

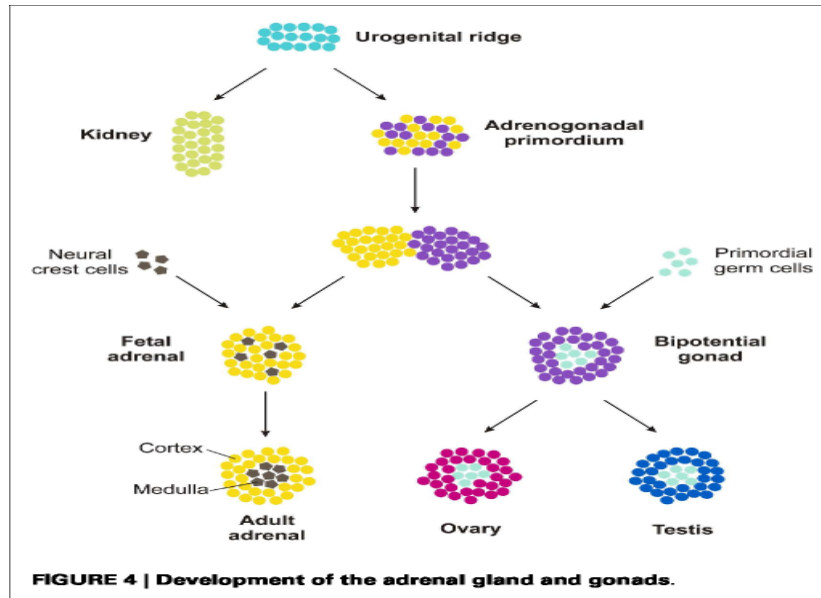


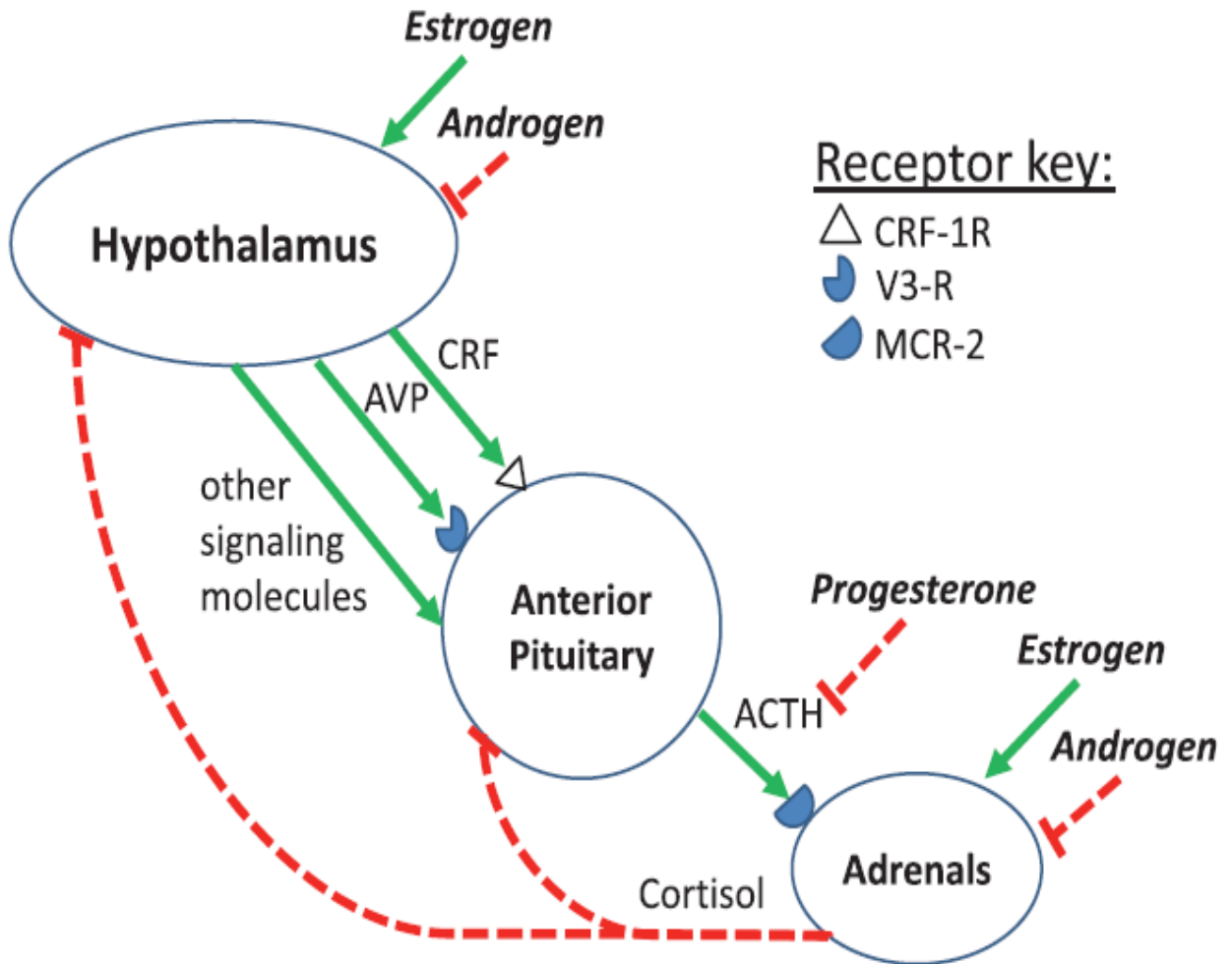
Figure 13- Organogénèse de la glande surrénale et la gonade (Pihlajoki et al., 2015).

## I.3.1- Mise en évidence de variations saisonnières testiculaires comparées a celles de l'activité corticosurrénalienne

chez plusieurs espèces animales, la sécrétion des hormones testiculaires et corticosurréaliennes varie de façon saisonnière et en réponse aux stimulus environnementaux (Romero, 2006 ; Deviche et al., 2014 ). En effet, Chez le cobaye, l'activité corticosurrénalienne est maximum au printemps et minimum en automne-début hiver, tandis que l'épithélium séminifère présente un accroissement depuis le mois de septembre jusqu'au juin, chez cette espèce l'évolution du tractus génital diffère donc de celle du cortex surrénal (Planel et al., 1963). Par contre, le lérot présente une activité corticosurrénalienne qui coïncide avec la période de reproduction (Place et Kenagy, 2000 ; Breuner et Orchinik, 2001). Chez le hérisson, la sécrétion de la corticostérone est également très basse en période d'hibernation ; lors de la reprise d'activité, sa concentration est augmentée (Boulouard, 1964).

Une évolution synchrone de ces deux fonctions a été signalée chez plusieurs rongeurs sauvages comme *Funambulus pennanti* (Sivashankar et Prasad, 1968) ; *Mériones unguiculatus* (Benimetskij, 1975) ; *Rattus c. cutchcus* (Rana et al., 1975) ; *Mériones shawi* (Bennani-Kabchi, 1988) ; *Tamias amoenus* (Kenagy et Place, 2000) ; *spermophilus beldingi*

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



**Figure 14** - Effets des stéroïdes sexuels sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)  
(Panagiotakopoulos et Neigh , 2014)

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

(Nunes *et al.*, 2006) ; *Ctenomys talarum* (Vera *et al.*, 2011) ; *Octodon degus* (Quispe *et al.*, 2014)

## I.3.2- Influence de l'activité gonadique sur l'activité corticosurrénalienne

Les hormones sexuelles exercent une profonde influence sur la structure et la fonction du cortex surrénalien (Goel *et al.*, 2014 ; rejter *et al.*, 2015 ; Green et McCormick, 2016 ; Juster *et al.*, 2016 ; Stephens *et al.*, 2016).

Les travaux de Kitay (1961), premiers auteurs à mettre en évidence le «dimorphisme sexuel», suivis d'autres études montrent l'implication des hormones sexuelles à différents niveaux de l'axe à l'état basal ou après stimulation, grâce à des expériences de castration et de traitement à la testostérone chez le mâle ou à l'oestradiol chez la femelle (Putnam *et al.*, 2005 ; Turner *et al.*, 2006 ; Goel *et al.*, 2014 ).

Ainsi, les gonadostéroïdes provoquent généralement une hypertrophie surrénalienne chez la femelle et une hypotrophie chez le male (Panagiotakopoulos et Niegh, 2014).

L'existence d'interaction entre les productions de LH et d'ACTH, en particulier dans les condition de castration, où par un mécanisme de feed-back bien connu la production de LH est stimulée, n'est évidemment pas exclure (Bernichtein *et al.*, 2008).

Les relations fonctionnelles entre les produits de sécrétion de l'axe HHS et l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG) ont été précédemment démontré pour influencer l'amplitude et la durée de l'état physiologique (sécrétion des glucocorticoïdes) en réponse au stimulus stressant (Handa et Weiser, 2014) (Figure 14).

## I.3.3- Influence de l'activité corticosurrénalienne sur l'activité gonadique

Il est connu depuis longtemps que le stress agit négativement *via* l'axe corticotrope sur la reproduction et la fertilité (Chand et Lovejoy, 2011 ; Goutte *et al.*, 2011; Kageyama, 2013 ; Van Lier *et al.*, 2014 ; Toufexis *et al.*, 2014 ; Deichsel *et al.*, 2015 ; Fenchel *et al.*, 2015), ce qui a été rapporté chez les oiseaux (Deviche *et al.*, 2014 ; Kiezun *et al.*, 2015) et les singes (Herod *et al.*, 2011).

La testostérone varie en fonction du stress (Deviche *et al.*, 2014). En effet, la CRF agit sur la sécrétion de GnRH et par conséquent de LH par l'intermédiaire des récepteurs de CRF dans l'hypothalamus (Lin *et al.*, 2012 ; Kageyama, 2013).

# RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chez le mouton, l'ACTH et le cortisol inhibent la sécrétion de LH ainsi que la réponse hypophysaire à GnRH (Adams *et al.*, 1999 ; Tilbrook *et al.*, 2000).

Il a également été identifié que la surrénalectomie des rats adultes induit après 14 jours une augmentation de 21,5% de la liaison de CRH sur leur récepteur au niveau des cellules de Leydig mais aussi au niveau des cellules germinales et de l'épididyme (Yoon *et al.*, 1988), suggérant que les glucocorticoïdes peuvent réguler les récepteurs périphériques à la CRH (Dave et Eskay 1986).

## ❖ Rôles particuliers des glucocorticoïdes

- Les glucocorticoïdes affectent la fonction de reproduction en se fixant sur leurs récepteurs GR (Glucocorticoid Receptors) au niveau des cellules de Leydig (Hazra *et al.*, 2014 ; Roelofs *et al.*, 2015) et en inhibant la stéroïdogenèse (Hu *et al.*, 2008). A ce niveau, les glucocorticoïdes contrôlent également la mitose et l'induction de l'apoptose (Chen *et al.*, 2012).
- **Bambino et Hsuel (1981)** ont démontré par des études *in vitro* et *in vivo* que l'effet inhibiteur direct des corticostéroïdes se manifeste en diminuant le nombre de récepteurs testiculaires à LH et la production de testostérone stimulée par HCG.
- L'étude *in vitro* par **Fenske (1997)** chez le cobaye a montré que le cortisol diminue la sécrétion de testostérone *via* l'inhibition de la 17 hydroxylase, 17, 20 lyase. Dans le même sens, **Hu et al. (2008)**, ont noté que les glucocorticoïdes élevés au cours du stress inhibent la stéroïdogenèse au niveau de la cellule de Leydig *via* la diminution du taux d'AMPc.
- Les récepteurs aux glucocorticoïdes ont été identifiés aussi bien au niveau de l'hypothalamus (Ahima et Harlan, 1992 ; Dziedzic *et al.*, 2014 ; Goel *et al.*, 2014 ; Handa et Weiser, 2014 ; Green et McCormick, 2016) que des cellules gonadotropes de l'hypophyse (Kononen *et al.*, 1993 ; Dziedzic *et al.*, 2014 ; Goel *et al.*, 2014 ; Filippa *et al.*, 2015 ; Green et McCormick, 2016). En effet, l'administration des glucocorticoïdes au niveau de l'hypothalamus bloque ou retarde la puberté (Smith et Toft, 1993), réduit la sécrétion de LH en réponse à GnRH (Baldwin *et al.*, 1991). Ceci a été démontré chez plusieurs espèces tels que l'homme (Melis *et al.*, 1987), les primates (Dubey et Plant, 1985) et les animaux domestiques (Briski *et al.*, 1995).



**MATERIEL**

**ET**

**METHODES**

# MATÉRIEL ET METHODES

Ce travail a été réalisé au niveau du Laboratoire de Recherches sur les Zones Arides (LRZA) à Alger pendant une durée de quatre mois (de février au Mai 2016). L'ensemble des échantillons étudiés ont été récupérés depuis 2010 jusqu'à 2014.

L'objectif majeur de notre travail est d'étudier l'effet des androgènes testiculaires pendant la période d'activité sexuelle sur les paramètres pondéraux (poids corporel et surrénalien), histologiques (structure et morphométrie de la zone fasciculée), immunohistochimiques (examiner si la zone fasciculée exprime les RA) et biochimique (dosage de cortisol plasmatique et surrénalien et de l'ACTH) chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

## II.1- MATÉRIEL

### II.1.1- Matériel non biologique:

L'ensemble du matériel non biologique utilisé dans ce mémoire est présenté en annexe I.

### II.1.2-Matériel biologique

#### II.1.2.1- Animal

Dans le cadre de notre expérimentation, nous avons utilisé comme modèle une gerbille saharienne, *Gerbillus tarabuli*, provient de la région de Béni-Abbés (240 km au sud-est de Bécharr, 30°7' latitude Nord, 2°10' longitude Ouest ; 498m d'altitude). C'est une région caractérisée par un climat aride et renfermant les formations caractéristiques du désert (Petter, 1961), dont la classification systématique est la suivante :

Embranchement : Vertébrés  
Classe : Mammifères  
Sous/classe : Placentaires  
Ordre : Rodentia  
Sous/ordre : Sciurognati  
Intra/ordre : Myomorpha  
Super-famille : Muridae  
Famille : Gerbillidae  
Sous-famille : Gerbillinae  
Genre : *Gerbillus*  
Espèce : *G. tarabuli* (Thomas, 1902).



Figure 15- *Gerbillus tarabuli*  
(Photo originale)

# MATERIEL ET METHODES

## II.1.2.2- Description morphologique

La gerbille *Gerbillus tarabuli* est une petite gerbille (32 à 50) g, à pelage dorsal variant de la couleur sable à orang-brun lumineux avec une base grise sur le dos et blanche sur le ventre.

La tête porte des marques blanches orbitales, supra orbitales et post auriculaires. Les pattes postérieures et antérieures sont blanches avec des soles plantaires couvertes de poils de longueur variable. La longueur de la patte postérieure est généralement supérieure à 32 mm (**Le Berre, 1990**). La queue très longue (environ 145% de la longueur tête-corps) est terminée par une touffe de poils habituellement foncés. Cette gerbille est terrestre, nocturne, et creuse des galeries peu profondes et complexes dont les entrées sont bloquées par le sable pendant le jour (**Petter, 1961**). Elle se nourrit de graines, de fruits (dattes), de tiges et d'insectes. Comme on peut constater ce régime est très pauvre en eau et en sels minéraux quoique de bonne valeur calorique. Au laboratoire, l'alimentation est essentiellement à base de grains d'orge et de pain sec. Elle est rependue dans le désert et les régions semi désertiques d'Algérie, de la Tunisie, du Maroc, du Sénégal, de la Mauritanie, du Niger et du Tchad (**Granjon et al ; 1992 ; Dobigny et al ; 2002 ; Granjon et Dobigny 2003**).

La période de reproduction de la gerbille se situe en hiver; les naissances ont lieu au printemps, diminuent en été et sont réduites en automne (**Khammar et al., 1975**). Le nombre moyen des embryons par femelle gestante varie entre 3 et 6 (**khammar et al., 1975 ; Klein et al., 1975**).

## II.1.3- Expérimentation animale

Elle a porté sur 39 gerbilles mâles adultes qui sont répartis en trois lots (13 témoins), (13 castrés) et (13 castrés traités à la testostérone).

### II.1.3.1- Castration

Après la pesé du poids corporel, la castration bilatérale a été réalisée par voie abdominale sur 26 animaux sous anesthésie générale à la Télétamine (50mg/ml) diluée dans du sérum physiologique (9‰) et injectée à raison de 10mg /ml/100g de poids corporel par voie intra péritonéale. L'animal est placé sur le coté dorsal, l'opération commence par l'épilation des bourses (scrotum), une petite incision de la peau puis de la paroi musculaire permet de retirer les testicules qui seront remontés vers l'abdomen par une pression scrotale. Le testicule droit est soigneusement tiré avec des pinces mousses, puis l'artère spermatique est ligaturée avant de dégager avec précaution le testicule de l'épididyme qui l'entoure. Même procédé est suivie pour récupérer le testicule gauche. On replace à l'intérieur de la cavité abdominale l'amas de graisses et le tractus génital et on injecte 2 ml d'eau physiologique tiède

# MATERRIEL ET METHODES

(9‰) pour éviter la déshydratation corporelle on finit par refermer le plan musculaire puis le plan cutané par des nœuds serrés, entre lesquels on saupoudre de la poudre antibiotique

(Amoxypen), puis la plaie

est désinfectée par l'éosine. Les deux testicules droit et gauche sont pesés puis fixés dans le formol 10% en vue d'une étude histologique ultérieure.

A la fin de cet opération, l'animale est gardé sous une source de chaleur et sous surveillance jusqu'à leur réveil complet.

## II.1.3.2- Traitement à la testostérone

Les animaux castrés depuis 50 jours (13 Gerbilles) reçoivent l'oénoanthate de testostérone (250 mg/ml) dilué dans de l'huile de sésame à raison de (75µg/40µl/100g P.C.), a été injecté 2 fois par jour pendant 7 jours, par voie intramusculaire, au niveau de la patte postérieure droite. Les castrés et les castrés traités sont maintenus dans les même conditions d'élevage pendant 50-58 jours.

## II.1.3.3- Sacrifice et prélèvements

Les gerbilles des différents lots ont été pesées puis sacrifiées par décapitation entre 9h et 12h. Le sang artério-veineux est recueilli dans des tubes froids à EDTA puis centrifugé à 3000 tours/minutes pendant 5 minute. Les surrénales sont rapidement prélevées, débarrassées du tissu adipeux et pesées séparément. Les surrénales droites sont fixées au formol à 10% en vue d'une étude histologique et immunohistochimique alors que les surrénales gauches sont broyées centrifugées et sont congelés à -20°C avec le plasma en vue de dosage du cortisol.

## II.2-MÉTHODES

### II.2.1-Technique histologique

La confection de coupes histologiques permet l'observation des tissus au microscope photonique après une coloration spécifique. Elles comportent plusieurs étapes, rapportées essentiellement dans **Martoja et Martoja, (1967)** et **Gabe, (1968)**.

#### II.2.1.1-protocole expérimental

##### 1- Fixation

Etape primordiale, elle permet d'immobiliser et conserver les structures cellulaires et tissulaires dans un état aussi proche que possible du vivant (**Marjota et Martoja, 1967**). Les surrénales prélevées des différents lots sont plongés au formol à 10% environ 60 fois

# MATERRIEL ET METHODES

supérieur à celui de l'organe. Chaque pièce est accompagnée d'une étiquette portant toutes les indications utiles.

## 2- Inclusion

**2.1- Déshydratation** : la déshydratation a pour but d'éliminer l'eau du tissu à fin d'être remplacée par la paraffine, car ce dernier est hydrophobe. Les cassettes contenant l'organe à étudier sont mises dans cinq bains d'éthanol de degré croissant 70° (1bain), 96° (2bains), 100° (2bains), pendant 30 minutes pour chacun.

**2.2- Eclaircissement** : il permet l'élimination complète des traces d'alcool et imprégnation par deux bains du butanol, solvant de la paraffine. La durée du premier bain est de 24 heures, le second bain est de durée illimitée.

**2.3- Pénétration des pièces par la paraffine ou emparaffinage** : cette étape consiste à éliminer le butanol et le remplacer par la paraffine sans risquer de cuir les tissus. Les organes sont plongés dans trois bains à l'étuve à 60°C :

- Le premier bain est composé de butanol-paraffine (V/V) dure une heure de temps.
- Le deuxième bain est composé de paraffine pure dure une nuit.
- Le troisième bain est composé de paraffine pure dure 4 heures.

**2.4- mise en bloc ou enrobage proprement dit** : dans cette étape, ont été utilisés des moules de métal (tissus-TEK111) et des cassettes en plastique sur lesquelles sont inscrites les indications de la pièce traitée. La paraffine fondue est versée dans les moules légèrement préchauffés à 45°C où on dépose délicatement l'organe imprégné. La cassette est déposée sur le moule. Le bloc n'est démoulé qu'après refroidissement totale sur une plaque froide et il est conservé à la congélation à une température de -4°C jusqu'à la réalisation des coupes.

## 3- Confection des coupes

Après installation du bloc sur le microtome (type Leica), le rabotage commence en ajustant l'échelle à 20 µm. Lorsque la pièce apparaît dans le plan de coupe, on ramène l'échelle à 5 µm pour obtenir des coupes fines sous forme de rubans.

## 4- Etalement des coupes

Le ruban est soulevé puis déposé sur une lame préalablement nettoyée à l'alcool, contenant de l'eau distillé et est posée sur une plaque chauffante réglée à 40°C pour favoriser l'étalement des coupes. A l'aide d'aiguilles à dissection la paraffine se ramollit brusquement.

# MATERIEL ET METHODES

A l'aide d'un diamant, les indications de l'organe sont préalablement gravées sur la lame correspondante.

## **5- Coloration**

Elle a pour but d'établir le contraste naturel des coupes et de rendre plus évidents les différents constituants cellulaires et tissulaires. C'est la coloration topographique (Trichrome de Masson) (Fiche technique N°2) qui a été effectuée. Avant toute coloration, les coupes doivent être débarrassées de la paraffine et réhydratées. Le Toluène est utilisé pour le déparaffinage (2 bains de 5 min), le passage pendant 5 min dans les alcools de degré décroissant (100°, 90° et 70°) permet la réhydratation. Le Trichrome de Masson met en évidence les éléments du tissu conjonctif en particulier le collagène en vert, le noyau en noir et le cytoplasme en rouge.

### **5.1- Coloration proprement dite (voir annexe I)**

## **6- Montage et observation**

Une fois colorées, les lames doivent passer dans des bains d'alcool de concentration croissante de façon à éliminer l'eau restante dans les coupes (70°, 96° et 100°) et enfin dans 2 bains de toluène. Le montage est l'opération qui consiste à fixer, à l'aide d'une substance appropriée au colorant utilisé, une lamelle de verre sur l'échantillon histologique. Il s'agit de l'Eukit qui permet l'adhérence entre la lame et la lamelle, une légère pression sur la lame permettant de chasser les bulles d'air. Les lames sont ensuite séchées sur papier absorbant, nettoyées au toluène et enfin observées au microscope photonique (Optika) à différents grossissements.

## **7-Etude morphométrique**

Pour déterminer l'état physiologique de la glande surrénale, les mesures morphométriques ont été réalisées sur des coupes histologiques d'animaux témoins, castrés et castrés traités à la testostérone. Les images sont captées par un appareil photo numérique (HIROCAM, MA88-500, MBE lab and science, St. Paul, USA) connecté à un microscope photonique (Optika B 235, Italie) *via* le logiciel TS View (Microscope América, Cumming, GA, USA).

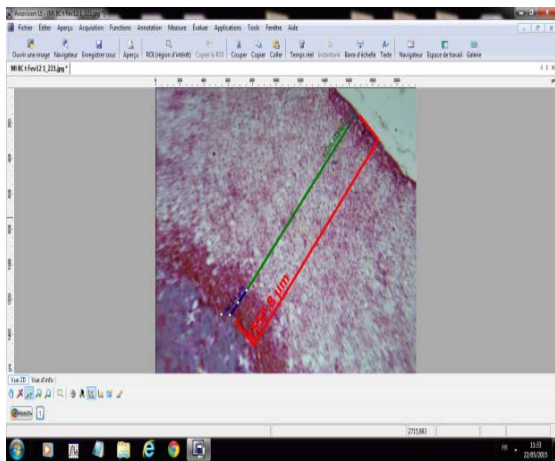
La hauteur du cortex surrénalien, de la zone fasciculée ainsi que la surface des cellules et les noyaux, ont été calculé à l'aide d'un logiciel d'analyse et de traitement d'image « Axio Vision 4.6.3.0 » développé par la société Carl Zeiss.

# MATERIEL ET METHODES

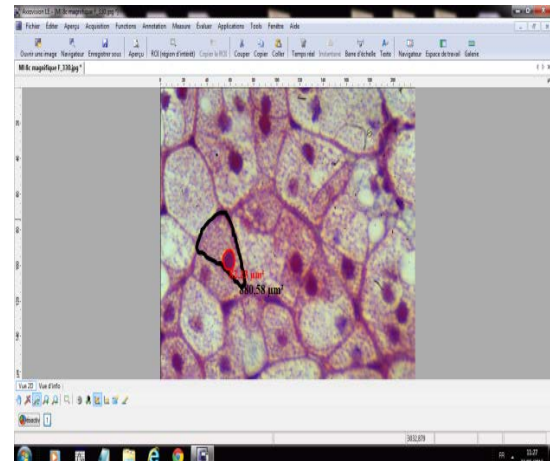
Ce système d'analyse d'image a été étalonné à l'aide d'une lame micrométrique graduée, afin d'obtenir les mesures des hauteurs en  $\mu\text{m}$  et les surfaces en  $\mu\text{m}^2$ . Dans notre étude morphométrique sur 3 animaux on a fait 10 coupes par animal, et pour chaque coupe on

A effectué une mesure pour les hauteurs tissulaires, ainsi que 100 mesures pour les surfaces cellulaires et nucléaires dont le contour a été tracé manuellement.

Les variations du volume nucléaire peuvent s'apprécier également par rapport à la taille de la cellule par l'évaluation du rapport nucléocytoplasmique qui correspond au rapport du volume nucléaire / [volume cellulaire - volume nucléaire] (**Hertwig, 1903**). Plus une cellule est différenciée, plus son noyau est petit par rapport au cytoplasme et donc plus le rapport nucléo-cytoplasmique est faible.



a)



b)

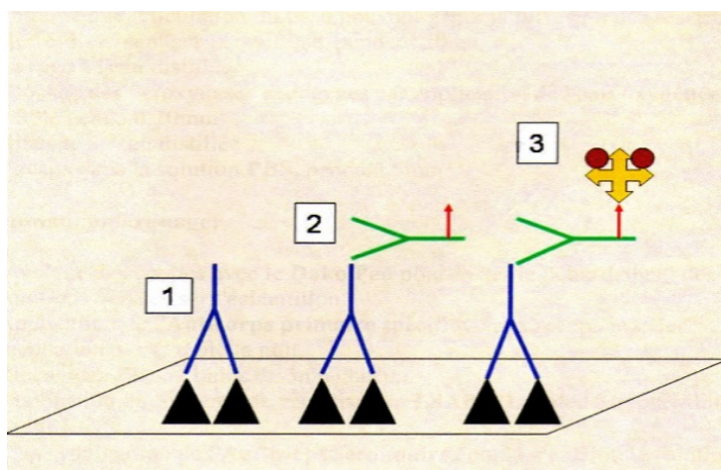
**Figure 16-** Mesures des épaisseurs tissulaires (a) et des surfaces cellulaires et nucléaires (b) à l'aide du logiciel Axio Vision 4.6.3.0.

## II.2.2- Technique immunohistochimique

### II.2.2.1- Principe

L'immunohistochimie est une technique qui combine l'immunologie et l'histochimie dans le but de mettre en évidence sur une coupe histologique une molécule grâce à ses propriétés antigénique. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un anticorps primaire spécifique dirigé contre la molécule à étudier, le complexe anticorps-antigène formé est visualisé grâce à un anticorps (AC) secondaire biotinylé qui fixera avec une grande affinité la streptavidine couplé à la peroxydase (Figure17). Le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et 3,3'diaminobenzidine tétrahydrochloride (DAB) ont été utilisés respectivement comme substrat de l'enzyme et chromogène de la réaction qui donne une coloration brunâtre (**Garaud et Roussel, 2004**).

# MATERIEL ET METHODES



**Figure 17-** principe de la technique immunohistochimique (1 : anticorps primaire, 2 : anticorps secondaire, 3 : système streptavidine biotine).

## II.2.2.2- Protocole expérimental

Le protocole est divisé en deux étapes :

→**Première étape** : préparation des prélèvements par la technique histologique (voir technique d'histologie jusqu'au séchage des lames sur une plaque chauffante).

→**Deuxième étape** : avant de commencer l'immunoréaction indirecte, les coupes sont **déparaffinées** et **réhydratées**, puis rincées au PBS. L'excès de PBS est enlevé au moyen d'un papier Joseph. Les différentes étapes sont les suivantes :

- ✚ Démasquage des sites antigéniques avec une solution tampon citratée (pH=6) par la chaleur en utilisant une cocotte-minute.
- ✚ Blocage des peroxydases endogènes par un mélange PBS+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0,3%.
- ✚ Rinçage au PBS (x2).
- ✚ Les coupes sont entourées avec une résine hydrophobe (Dako-pen<sup>®</sup>, Trappes, France) et placées dans une chambre humide.
- ✚ Blocage des sites non spécifique avec du sérum à cheval (réactif jaune du kit Vectastain)
- ✚ Blocage des biotines endogènes par le kit de blocage (Avidin /Biotin Blocking Kit).
- ✚ Rinçage au PBS (x2).
- ✚ Incubation des coupes pendant une nuit à 4°C avec un anticorps primaire polyclonal anti récepteur aux androgènes (AC anti RA), (AR N-20 : sc-816, Santa Cruz), produit chez le lapin, dilué au 1/100 dans le PBS pendant au minimum 12 heures. Sur certaines



# MATERIEL ET METHODES

coupes, l'anticorps primaire est remplacé par le PBS, ces coupes sont utilisées comme des contrôles négatifs.

- ✚ Rinçage au PBS (x2).
- ✚ Application d'un anticorps secondaire anti-lapin biotinylé (réactif bleu du kit Vectastain), produit chez le cheval, pendant 30 min à température ambiante.
- ✚ Rinçage au PBS(x2)
- ✚ Application du complexe Streptavidine-Peroxydase (Réactif gris du kit Vectastain) pendant 30 min à temperature ambiante.
- ✚ Rinçage au PBS(x2)
- ✚ Le chromogène utilisé (DAB) est diluée dans le tampon puis déposé sur les différentes coupes et le contrôle de l'immunomarquage est réalisé sous microscope photonique.
- ✚ Rinçage à l'eau distillée.
- ✚ Contre coloration à l'hématoxyline.
- ✚ Rinçage à l'eau courante puis à l'eau du robinet (c'est le pH alcalin de l'eau du robinet qui fait bleuir l'hématoxyline).
- ✚ Déshydratation des lames dans des bains d'alcool à concentration croissante (70°, 96° et 100°) et éclaircissement dans le xylène.
- ✚ Montage des lamelles avec une goutte de liquide de montage (Eukit).
- ✚ Les lames montées sont séchées à l'air libre.

## II.2.2.3- Analyse d'images

Elle a été utilisée pour quantifier l'intensité du marquage des récepteurs aux androgènes dans la zone fasciculée chez la gerbille male adulte. Les images ont été réalisées sur le microscope optique Olympus associé à une caméra numérique, puis analysées grâce à un logiciel Cell Target XE (Universidad de Alcalá, Madrid, Espagne).

Le nombre de noyaux positifs par unité de surface (47182,16  $\mu\text{m}^2$ ) obtenue pour chaque animal et chaque région est moyenné afin d'obtenir les valeurs de chacun des groupes expérimentaux. A partir des lames traitées on note :

☞ L'existence et la spécificité du marquage ainsi que l'intensité du dépôt chromogénique (absent, faible ou marqué). Les cellules considérées positives sont celles qui montrent un marquage nucléaire marron.

☞ La proportion de cellules marquées (estimation semi-quantitative) :

Marquage - = 0% cellules positives.

Marquage + = < 25% cellules légèrement positives.

# MATERIEL ET METHODES

Marquage ++ =>25% cellules modérément positives.

Marquage +++ => 50% cellules fortement positives.

## II.2.3- Technique biochimique

### II.2.3.1- dosage du cortisol et de l'ACTH

Les concentrations plasmatiques en cortisol et en ACTH ont été déterminées par Electro-Chimi-Luminescence (ECLIA, Roche Diagnostics, Meylan, France) en utilisant un analyseur automatique Elecsys 1010<sup>®</sup> (Roche Diagnostics) (Van Aken *et al.*, 2003).

#### ❖ Principe du test Elecsys cortisol

Le test Elecsys cortisol fait appel au principe de compétition. La durée totale de ce test est de 18 minutes à 37°.

- **dans la première incubation (9 minutes)**, 20 µl de cortisol est incubés avec un anticorps anti-cortisol spécifique marqué à la biotine et un dérivé de cortisol marqué au ruthénium. Les sites de liaison encore disponibles de l'anticorps biotinylé sont occupés en partie par le cortisol endogène et en partie par l'haptène. Il se forme de complexes anticorps-haptènes en relation avec la concentration en cortisol contenue dans l'échantillon.

- **dans la seconde incubation (9 minutes)**, les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine (Figure 18).

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure où les microparticules sont capturées par un champ magnétique à la surface de l'électrode. Le courant électrique passant au travers de l'électrode induit une émission chimiluminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.

- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

# MATERRIEL ET METHODES

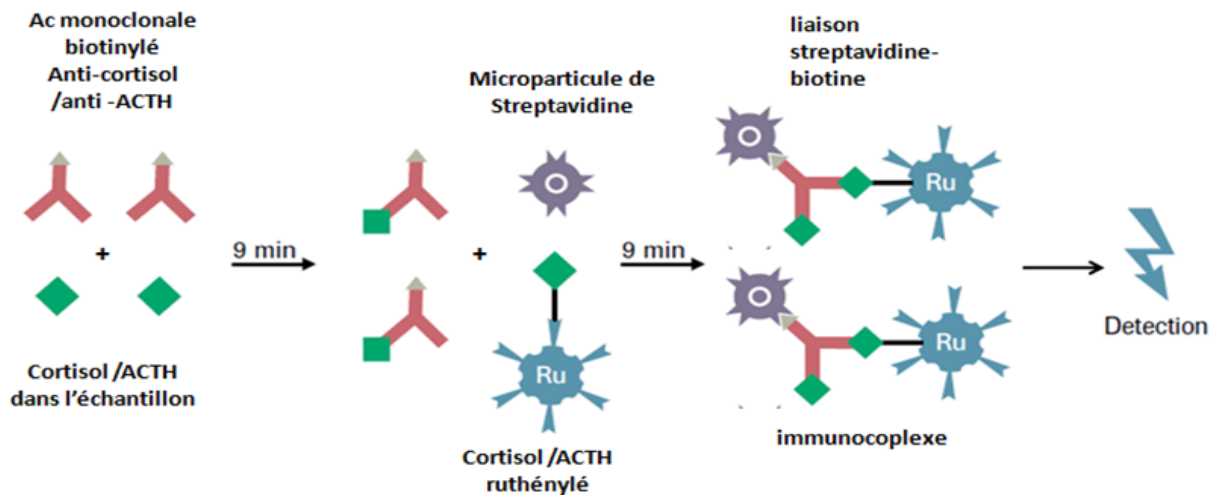


Figure 18- Principe de la technique d'Electro-Chimi-Luminescence (ECLIA).

Caractéristique du test Elecsys <sup>®</sup> cortisol	
Précision inter-série	1,4% à 1,6 %
Précision intra-série	1 à 1,4 %
Sensibilité (limite de détection analytique)	0,36 µg/l ou < 0,036 µg/dl

## ❖ Principe du test Elecsys ACTH

Voir celui de cortisol.

## Analyse statistique

❖ Les valeurs sont exprimées pour tous les paramètres mesurés par la moyenne arithmétique  $\bar{X}$  affectée de l'erreur standard (E.S.M).

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$\sum x_i$  : somme des valeurs individuelles  
 $n$  : nombre de valeurs

$$ESM = \frac{\delta}{\sqrt{n-1}} \quad \text{avec } \delta^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n} \quad \delta = \text{écart type}$$

❖ La validité statistique des différences est calculée par le test t de Student et ANOVA en utilisant le logiciel statistica.

$$t = \frac{X_1 - X_2}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

# MATERIEL ET METHODES

$$S^2 = \frac{\Sigma(x_1 - X_1)^2 + (x_2 - X_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

❖ La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement significative si la probabilité "p", lue en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l = n1+n2 -2) est égale ou inférieure à 5%. Ansaï le degré de signification est comme suit :

-Si  $p > 0,05$  : la différence n'est pas significative (NS).

-Si  $0,01 < p < 0,05$  : elle est significative (\*).

-Si  $0,001 < p < 0,01$  : elle est très significative (\*\*).

-Si  $p < 0,001$  : elle est hautement significative (\*\*\*)).

❖ Le poids relatif (PR) de l'organe (mg%) a été déterminé comme suit

$$PR = \frac{\text{Poids absolu de l'organe (g)}}{\text{Poids corporel (g)}} \times 100$$

❖ La différence en pourcentage (%) en poids corporel en pourcentage :

$$\% = \frac{(\text{Poids final} - \text{poids initial})}{\text{Poids initial}} \times 100$$

❖ Les histogrammes sont confectionnés grâce au logiciel Excel 2007 et le traitement du texte avec Word 2007.

RESULTATS

ET

DISCUSSION

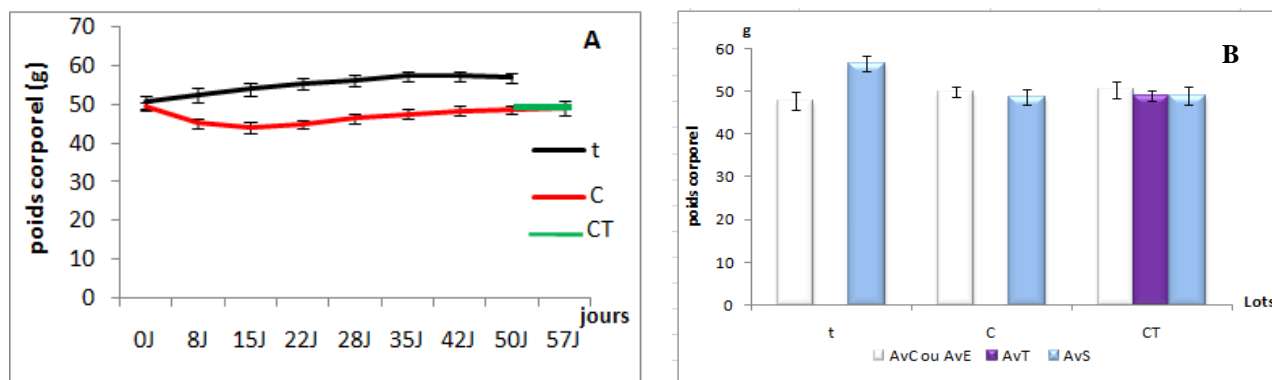
# RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats rapportés dans ce travail concernant l'influence de la castration suivie du traitement à la testostérone sur l'activité de la zone fasciculée corticosurrénalienne de la gerbille *Gerbillus tarabulli* mâle adulte, seront présentés en quatre parties puis discutés à la lumière de la littérature : la première rapporte les résultats pondéraux (poids corporel et surrénalien), la seconde l'étude structurale et morphométrique de la zone fasciculée corticosurrénalienne, la troisième, l'immuno-réactivation des récepteurs aux androgènes au niveau de cette zone et la quatrième les teneurs plasmatiques et surrénaliennes en cortisol ainsi que les concentrations plasmatiques en ACTH. Les figures des valeurs moyennes sont fournies dans le texte et les tableaux des moyennes et des tests statistiques sont placés en annexe II.

## III.1-EFFETS DE LA CASTRATION SUR LES PARAMETRES PONDERAUX

### III.1.1-Poids corporel

Le poids corporel a été mesuré une fois par semaine chez tous les lots expérimentaux pendant 57 jours en période d'activité sexuelle. L'évolution du poids corporel (PC) des animaux témoins (t), castrés (C) et castrés traités à la testostérone (CT) sont représentés dans la Figure 19 (A) et (B).



**Figure 19-** Influence de la castration sur le poids corporel, chez la gerbille *Gerbillus tarabulli* mâle adulte.

**AvC** : avant castration ; **AvE** : avant élevage ; **AvT** : avant traitement à la testostérone ; **AvS** : avant sacrifice ; **t** : témoin ; **C** : castré ; **CT** : castré traité à la testostérone.

Nous avons noté **chez les témoins** une prise pondérale durant toute la période d'expérimentation, qui se maintient jusqu'aux 50<sup>ème</sup> jours de façon moins importante. En effet le poids corporel des gerbilles augmente à la fin de l'expérimentation de 12,5% (p= 0,008).

## RESULTATS ET DISCUSSION

Par contre **chez les castrés**, la castration induit une chute pondérale dès la première semaine, cette diminution est dû à la chirurgie qu'à la castration elle-même. Une reprise pondérale est observé à la 4<sup>ème</sup> semaine, Mais cette reprise reste au-dessous de la valeur initiale, à la fin de l'expérience comparons le poids corporel à 50 jour par rapport au 0 jour, on note aucune différence statistiquement significative (1,64%  $p=0,0079$ ). Le traitement biquotidien à la testostérone après 7 jours n'entraîne pas de modification du poids corporel (0,26%  $p=0,96$ ).

En conclusion chez les *Gerbillus tarabuli* mâle adulte, la castration et le traitement à la testostérone n'entraîne aucun effet sur le poids corporel.

Nos résultats sont similaires à ceux obtenus chez les rats (**Johren et al., 2003**) ainsi que chez les souris (**Park et al., 2004 ; Xu et al., 2005**).

Cependant des résultats contradictoires ont été rapportés par la littérature, certains montrent que la castration induit une diminution du poids corporel, C'est le cas de **Aknoun et al. (2009)** chez *Meriones libycus* et de **Benmouloude (2015)** chez *Psammomys obesus*, ainsi que de **Kakolewski et al. (1968) ; Nunez et al. (1979) ; Earley et Leonard (1978) ; Viau et al. (2003)** chez le rat, de **Sandstedt et al., (1994)** et **Allison et al. (2006)** chez la souris et de **Black (1994)** chez le cobaye.

En effet, cette chute pondérale s'explique par l'absence de la synthèse de la testostérone connue par son implication dans le développement musculaire et la distribution corporelle des graisse (**Christoffersen et al., 2006**) ou par l'effet du stress qui provoque une hypophagie chez les rats, ces effets restaurées par traitement au propionate de testostérone qui stimule la prise alimentaire et la gain pondéral (**Gentry et Wade 1976**).

Alors que d'autres signalent une augmentation, c'est le cas de **Milne et al. (2006)** chez les rats, de **Fettman et al. (1997) ; Martine et al. (2001)** et **Kanchuk et al. (2003)** chez le chat, de **Mataoui (1999)** chez le mérion, la gerbille et le rat des sables, de **Crane, (1991)** et **Sato et al. (2014)** chez l'homme.

Cette augmentation est due à l'augmentation de la concentration du sérum en leptine (**Martine et al., 2001**). En outre, chez l'homme, les sujets hypogonadiques sont souvent obèses avec un taux élevé de leptine et d'insuline (**Martin, 1995 ; Bjorntopr, 1996 ; Couillard et al., 2000**). Mais aussi l'obésité est associée aux concentrations réduites en testostérone (**Sato et al., 2014**).

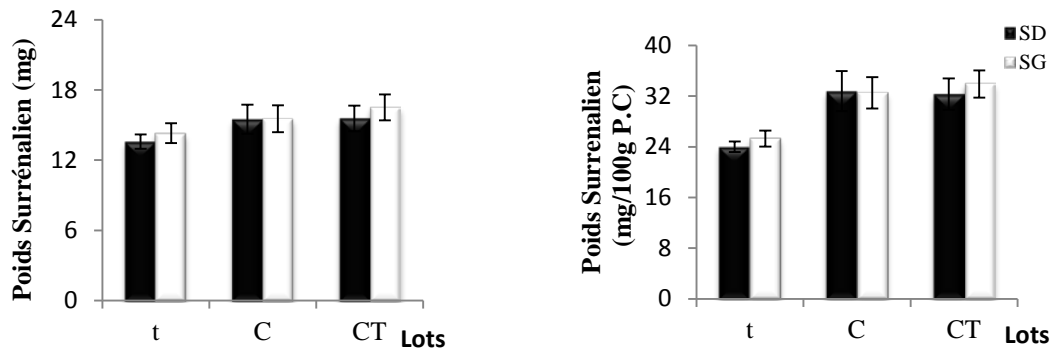
# RESULTATS ET DISCUSSION

## III.1.2- poids surrénalien

### III.1.2.1- Dimorphisme pondéral de la surrénale

#### a- Chez les témoins

Chez le lot témoin, il apparaît que le poids de la surrénale gauche est plus élevé que celui de la surrénale droite, même si les différences ne sont pas statistiquement significatives, que ce soit en valeur absolue ( $13,6 \pm 0,6$  vs  $14,3 \pm 0,9$  mg ; +5,4% ;  $P=0,49$  ou en valeur relative au poids corporel ( $23,80 \pm 0,9$  vs  $25,1 \pm 1,3$  mg/100g P.C. ; + 5,3% ;  $P=0,41$ ).



**Figure 20-** Influence de la castration sur le dimorphisme pondérale surrénalien chez *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

t : témoin ; C : castrés ; CT : castrés traités à la testostérone ; SD : surrénale droite ; SG : surrénale gauche.

Ce résultat est similaire à ceux de **Zatra (2008)**, de **Rana et al. (1975)** chez les rats, , de **Kandsi- Bouhadad et hadj bekkouche (2010)** chez le lapin. Alors que, le dimorphisme est légèrement en faveur de la surrénale droite chez *Gerbillus gerbillus* (**Khammar et al., 1975**) et chez *Meriones libycus* (**Mataoui, 1999**) vivant dans le même biotope que *Gerbillus tarabuli* ainsi que chez un rongeur nocturne des régions sèches d'Amérique du sud, le viscacha *Lagostomus maximus maximus* (**Ribes et al., 1999**).

#### b- Chez les castrés

La castration entraîne une disparition du dimorphisme pondérale surrénalien, En effet une égalité pondérale entre les surrénale droite et gauche a été signalée ( $15,5 \pm 1,3$  vs  $15,5 \pm 1,2$  mg ; +0,3% ;  $P=0,98$  ; en valeur absolue et  $32,8 \pm 3,3$  vs  $32,5 \pm 2,6$  mg/100g ; -0,8% ;  $P= 0,95$  en valeur relative au poids corporel) (Figure 20).



# RESULTATS ET DISCUSSION

Nos résultats sont similaires à ceux de **Aknon, (2009)** et différents à ceux de **Benmouloud (2014)** chez *Psammomys obesus*, qui montre que le dimorphisme surrénalien est toujours en faveur de la SG chez les castrés.

## c- Chez les castrés traités à la testostérone

Le traitement à la testostérone restaure les effets de la castration à celle du témoin que ce soit en valeur absolue (+6,1% ; P= 0,55) qu'en valeur relative (+4,6 % ; P=0,65).

Nos résultats sont similaires à ceux de **Aknon, (2009)** et différents à ceux de **Benmouloud (2014)** chez *Psammomys obesus*.

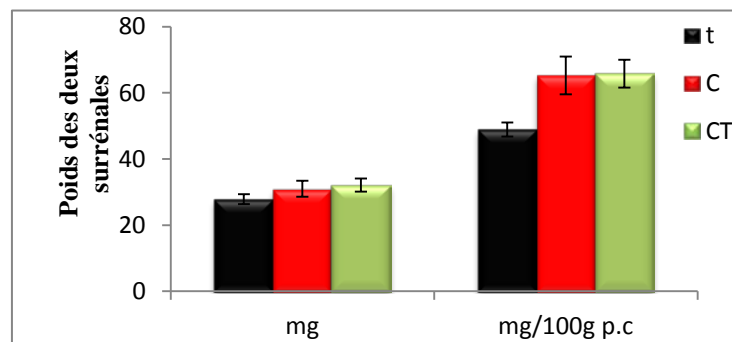
Ces résultats laissent supposer l'existence d'une sensibilité différente aux androgènes entre surrénales droite et gauche et spécifique de l'espèce animale.

### III.1.2.2- Poids des deux surrénales

**a- Chez les témoins :** le poids des deux surrénales est de  $27,9 \pm 1,5$  mg en valeurs absolue et de  $48,9 \pm 2,1$  mg/100g en valeur relative au poids corporel (Figure 21).

**b- Chez les castrés :** il apparaît que le poids des deux surrénales des castrés est supérieur à celui des témoins. Les différences sont statistiquement non significatives en valeur absolue ( $31,0 \pm 2,4$  vs  $27,9 \pm 1,5$ ; 11,1%;  $p=0,478$ ) et significatives en valeur relative ( $65,3 \pm 5,7$  vs  $48,9 \pm 2,1$ ; 33,5% ;  $p=0,019$ ).

**c- Chez les castrés traités à la testostérone :** le traitement à la testostérone augmente légèrement le poids des deux surrénales et ceci que ce soit en valeur absolue (3,5% ;  $p=0,920$ ) qu'en valeur relative au poids corporel (0,7% ;  $p=0,994638$ ), comparés aux lots castrés.



**Figure 21-** Influence de la castration sur le poids des deux surrénales chez *Gerbillus tarabuli* mâle.

t : témoin; C: castré; Ct: castré traité à la testostérone.

## RESULTATS ET DISCUSSION

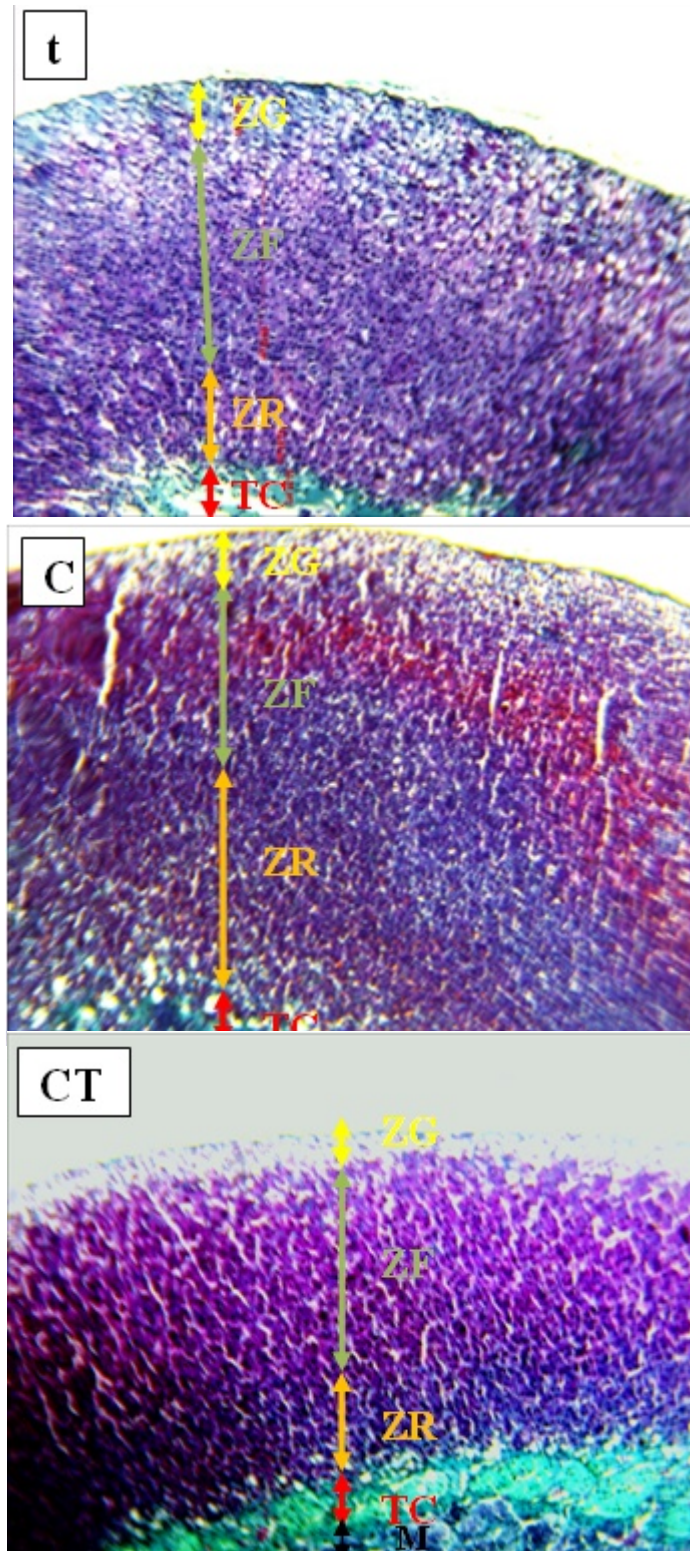
La castration bilatérale chez *Gerbillus tarabuli* entraîne une augmentation du poids surrénalien. Des constatations similaires sont rapportées chez de nombreuses espèces animales comme le rat (**Korenchevsky et al., 1935 ; Chester, 1957 ; Kitay, 1963 ; Rifka et al., 1998 ; Lan et al., 2009**), le rat wistar (**Gibson, 1976 ; Malendowicz et Jachimowicz, 1982 ; Lesniewska et al., 1990 ; Ajdzanovic et al., 2015**), le hamster (**Keyes, 1948 ; Holmes, 1995**) la souris (**Hartman et Brownell, 1949 ; Johnsen et al., 2006**), le lapin (**Kandsi-Bouhadad et Hadj-Bekkouche, 2010**), le poisson (**Breneman, 1942**), les volailles (**Breneman, 1941 ; Kar, 1947 ; Chan et Phillips, 1973**), le mouton (**Canny et al., 1999**) le chien et le chat (**Hartman et Brownell, 1949**), ainsi que quelques rongeurs déserticole tels que *Psammomys obesus* (**Gernigon et al., 1992 ; Benmouloud et al., 2014**), *Meriones libycus* (**Mataoui, 1999 ; Aknoun, 2009**).

L'augmentation du poids surrénalien reflète :

- ✚ l'augmentation de la hauteur du cortex surrénale chez le rat de sable *Psammomys obesus* (**Benmouloud et al., 2014**), chez le rat (**Greep et Chester, 1930 ; Burrows, 1945 ; Duda et al., 1985 ; Rasmussen et al., 2000**), chez le lapin (**Kandsi-Bouhadad et Hadj-Bekkouche, 2010**) et chez les volailles (**Kar, 1947**).
- ✚ l'augmentation du contenu en cholestérol et en lipides suggérant la stimulation de l'activation stéroïdogénique corticosurrénalienne (**Benmouloud et al., 2014**).

Chez notre espèce, le traitement à la testostérone, augmente légèrement le poids des surrénales, des constatations similaires sont rapportées chez *Meriones libycus* (**Aknoun, 2009**), chez le coq (**Nagra et al., 1964 ; Schoenberg et al., 1964**), chez le canard (**Chan et Phillips, 1973**), chez le poisson (**Breneman, 1942**), chez le hamster (**Holmes, 1995**). Alors qu'il entraîne une diminution de ce poids chez d'autre espèces notamment, le rat des sables (**Benmouloud et al., 2014**), le rat (**Korenchevsky, 1930 ; Burrows, 1949 ; Gibson, 1976 ; Malendowicz et al., 1986 ; Rifka et al., 1998 ; Lan et al., 2009 ; Ajdzanovic et al., 2015**), et le volaille (**Breneman, 1941 ; Kar, 1947**).

## RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 22-** Influence de la castration sur l'histologie du cortex surrénal chez *Gerbillus tarabuli*, mâle adulte.

Grossissement: x100 ; Coloration: Trichrome de Masson

t: témoin; C : castrés; CT : castrés traités à la testostérone ; ZG : zone glomeruléé ;

ZF : Zone Fasciculée ; ZR : zone réticulée; TC: tissu conjonctif ; M : médula.

# RESULTATS ET DISCUSSION

## III.2- EFFETS DE LA CASTRATION SUR LA STRUCTURE DE LA SURRENALE

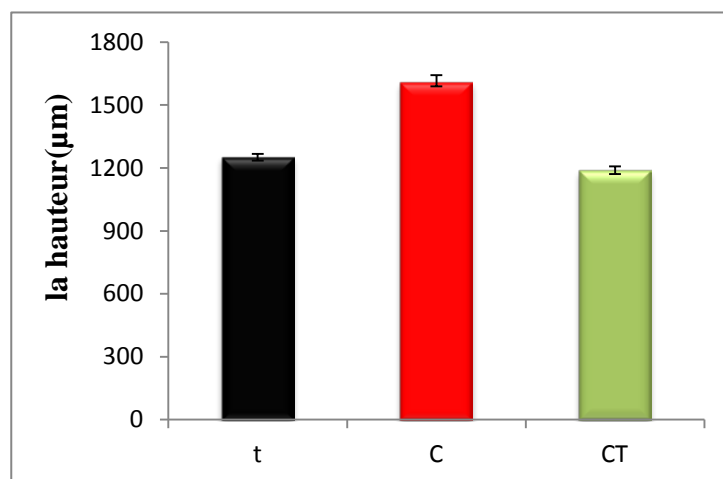
Les glandes surrénales des mammifères sont deux petites glandes endocrines entourées d'une capsule conjonctive. Elles sont formées de deux parties: la corticosurrénale et la médulosurrénale. Chez *Gerbillus tarabuli*, le cortex et la médulla sont séparés par une épaisse couche de tissu conjonctif.

### III.2.1- Effet sur la corticosurrénale

**a- Chez les témoins :** Le cortex surrénale présente une organisation architecturale typique avec une capsule conjonctive sous laquelle se trouve la zone glomérulée, suivie d'une large couche de cellules fasciculaires disposées en cordons rectilignes orientés vers le centre de la glande et enfin une zone réticulée qui se terminent par du tissu conjonctif la séparant de la médulosurrénale. Ce cortex mesure  $1253 \pm 13,4 \mu\text{m}$  (Figures 22 et 23).

**b- Chez les castrés :** le cortex surrénale subit un développement important par rapport aux témoins, les différences sont statistiquement hautement significative ( $1608 \pm 34,3$  vs  $1253 \pm 13,4 \mu\text{m}$  ; 28,3% ;  $p=0,0001$ ).

**c- Chez les castrés traité à la testostérone :** on constate une restauration de l'organisation architecturale de la surrénale à celle du témoin. En effet la hauteur du cortex diminue de manière hautement significative (-26,1% ;  $p=0,0001$ ) comparés aux castrés.

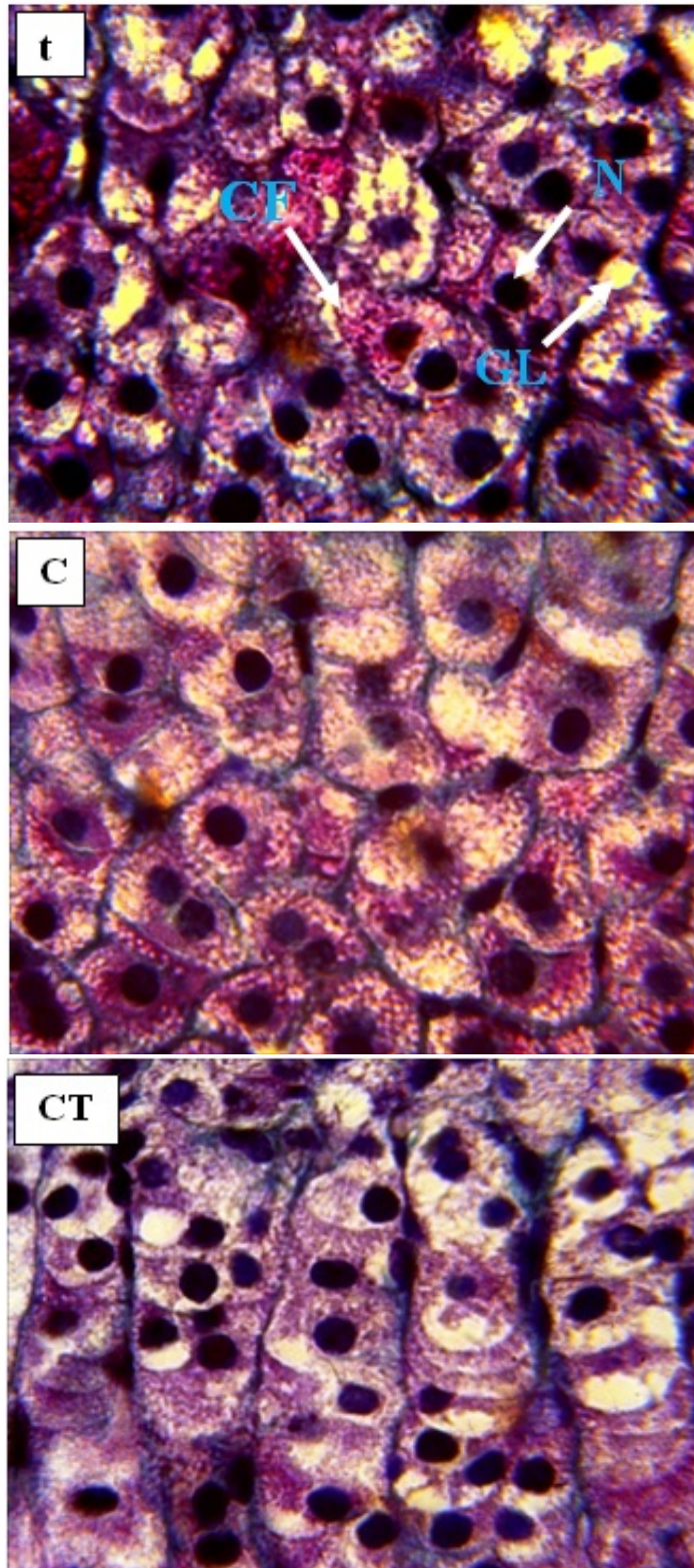


**Figure 23-** Influence de la castration sur la hauteur du cortex surrénal chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

t: témoin ; C: castré; CT: castré traité à la testostérone; CORT: cortex surrénalien.



## RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 24-** Influence de la castration sur l'histologie de la zone fasciculée chez *Gerbillus tarabuli*, mâle adulte.

Grossissement: x 1000; Coloration: Trichrome de Masson.

t : témoin ; C : castré; CT: castré traité à la testostérone ; CEL: cellule; N: noyau;  
GL: gouttelettes lipidique.

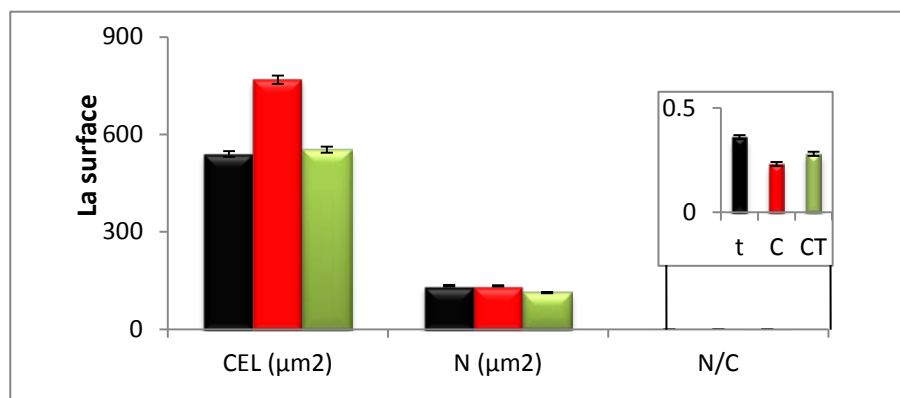
# RESULTATS ET DISCUSSION

## III.2.2- Effet sur la zone fasciculée

**a- Chez les témoins:** C'est la zone intermédiaire, leur hauteur est de  $798 \pm 20,4 \mu\text{m}$ . Elle est donc la plus épaisse des trois couches du cortex (63,7%). Les cellules sont polygonales se disposent en cordons rectilignes orientés vers le centre de la glande, perpendiculairement à la capsule. Leur cytoplasme abondant avec un aspect clair. Le noyau est central et peu dense. Les surfaces cellulaire et nucléaire sont  $539 \pm 8,7 \mu\text{m}^2$  et  $134 \pm 2,6 \mu\text{m}^2$  respectivement. Le rapport nucléo-cytoplasmique est  $0,36 \pm 0,01$  (Figures 24, 25 et 26).

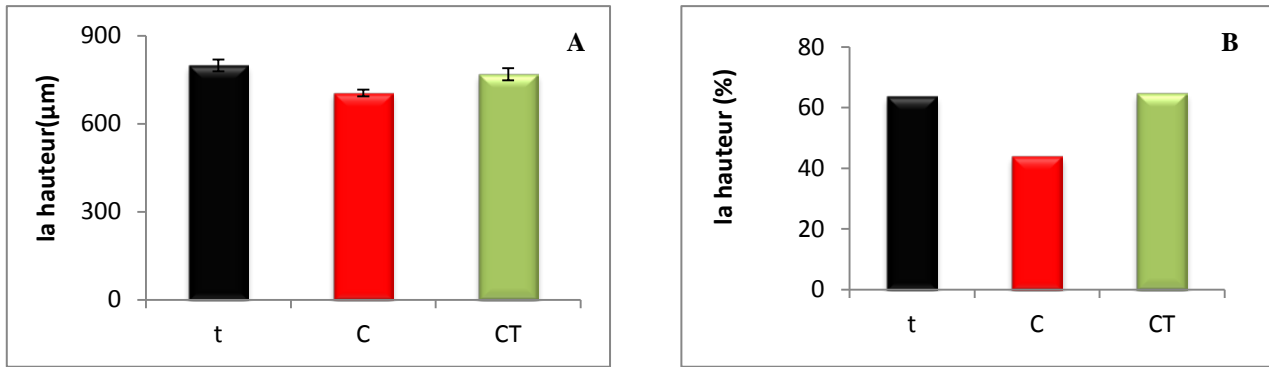
**b- Chez les castrés:** l'agencement en cordons parallèles devient moins net. Les cellules plus volumineuses ont perdu leur forme polyédrique et deviennent arrondies et hypertrophiés, leur cytoplasme abondant s'éclaircit davantage et son noyau devient plus clair. L'étude morphométrique montre que la hauteur de la zone fasciculée et le rapport nucléo-cytoplasmique diminuent (-11,6%;  $p=0,0012$ ; -36,1%;  $p=0,000022$ ) respectivement. Pour la surface nucléaire, nous n'observons pas de différence entre le castré et le témoin (-0,2%;  $p=0,990717$ ). Alors que la surface cellulaires subit une augmentation hautement significatives (42,3%;  $p=0,000022$ ).

**c- Chez les castrés traités à la testostérone:** l'aspect histologique de la cellule fasciculaire semble retrouver celui des témoins. En effet l'étude morphométrique montre que la hauteur de la zone fasciculée et le rapport nucléo-cytoplasmique augmentent comparés aux castrés respectivement (8,9%;  $p=0,0367$ ; 21,7 % ;  $p=0,000041$ ). Alors que la surface cellulaire subit une diminution hautement significative (-27,9% ;  $p=0,000022$ ) comparés aux castrés et rejoint celle des témoins (2,5%;  $p=0,629160$ ) ainsi la surface nucléaire diminuent comparés aux castrés et aux témoins respectivement (-15,7% ;  $p=0,000022$  ; -15,9% ;  $p=0,000022$ ).



**Figure 25-** Influence de la castration sur la morphométrie de la cellule fasciculaire chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.  
t: témoin; C: castré; CT: castré traité à la testostérone; CEL: la cellule; N: le noyau ; N / C: Rapport nucléo-cytoplasmique.

## RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 26-** Influence de la castration sur la hauteur de la ZF (A) et leur pourcentage par rapport au cortex (B) chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte. t: témoin ; C: castré; CT: castré traité à la testostérone; ZF: la zone fasciculée.

La castration bilatérale entraîne, chez *Gerbillus tarabuli*, une hypertrophie du cortex surrénalien. Des constatations similaires sont rapportées chez le rat des sables *Psammomys obesus* (Benmouloud et al., 2014), chez le méridien saharien *Meriones libycus* (Belhocine et Gernigon-Spychalowicz, 1996 ; Aknoune, 2009), chez le rat (Hall et Korenchevsky, 1938 ; Malendowicz et Jachimowicz, 1982 ; Handa et al., 1994; Viau et Meaney, 2004; Ajdzanovic et al., 2015), chez le hamster (Keyes, 1948 ; Holmes, 1995), chez la souris (Bielinska et al., 2006 ; Bernichtein, 2008), chez le lapin (Kandsi-Bouhadad et Hadj-Bekkouche, 2010), chez le volaille (Bresemman, 1941 ; Hohn et al., 1965), chez le canard (Chan et Phillips, 1973) et chez le chat (Maryc, 1952).

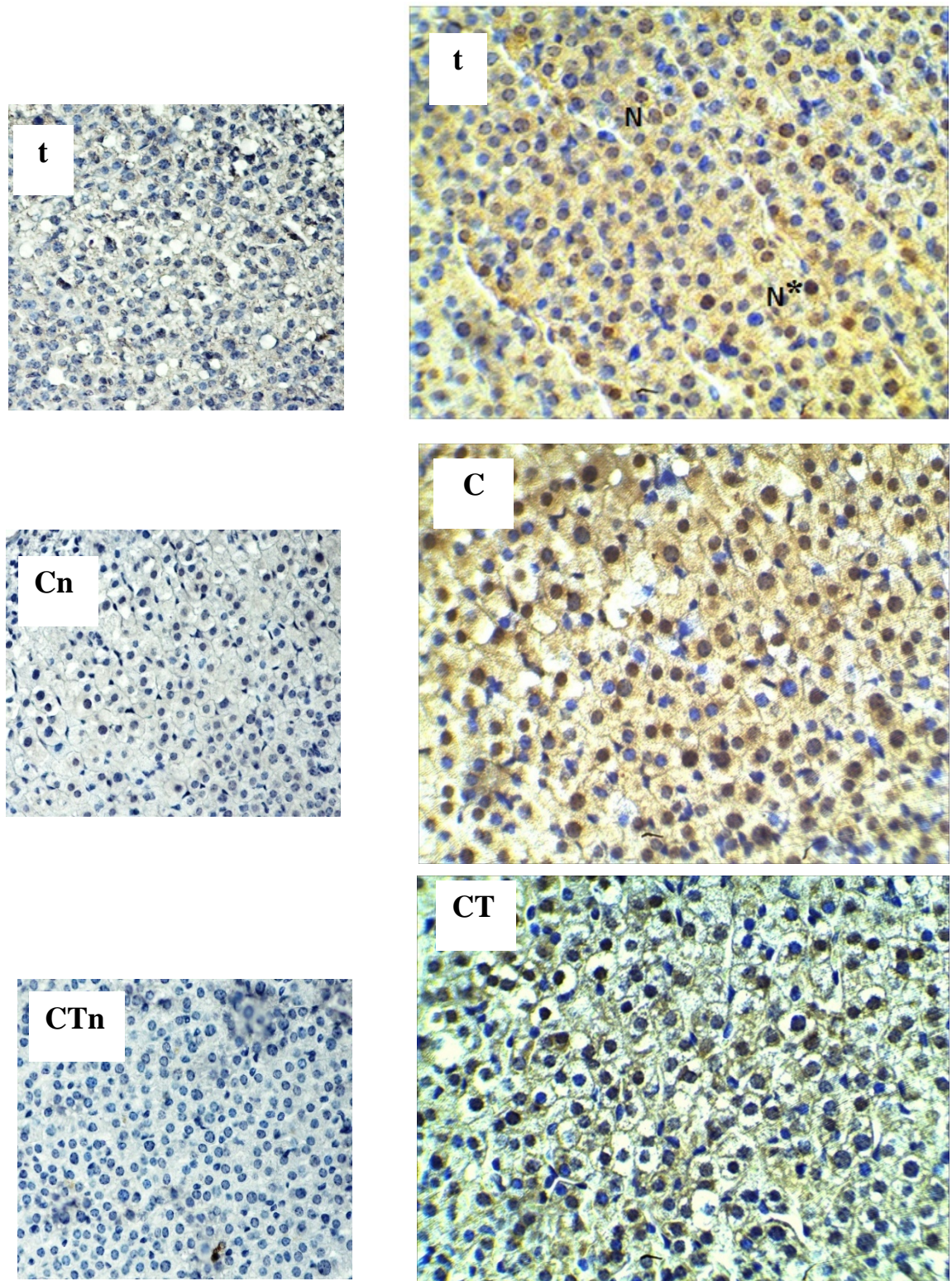
L'hypertrophie de cortex est due à:

- ✚ L'augmentation du volume cytoplasmique dans les cellules fasciculaires et réticulaires (Hall et Korenchevsky, 1938 ; Keyes, 1948 ; Malendowicz et al., 1986) et glomérulaire (Malendowicz, 1974).
- ✚ L'augmentation de l'activité mitotique et à la prolifération cellulaire de la zone réticulée (Kasprzak et al., 1986).
- ✚ L'hypertrophie cellulaire (Smiciklas et al., 1971 ; Mazzocchi et al., 1980 ; McEwan et al., 1995) et à l'hyperactivité mitotique dans les zones fasciculées et réticulées (Raffin-Sanson et al., 1995).

Le traitement à testostérone induit l'atrophie du cortex surrénal. Des constatations similaires sont rapportées chez le rat (Mitkiewski et al., 1974 ; Malendowicz et Jachimowicz, 1982 ; Handa et al., 1994 ; Viau et Meaney, 2004 ; Ajdzanovic et al., 2015), et chez le rat de sable *Psammomys obesus* (Benmouloud et al., 2014 ; Benmouloude,



## RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 27** - Influence de la castration sur l'immunoréactivation des récepteur au androgène au niveau de la zone fasciculée corticosurrénalien chez *Gerbillu tarabuli*, mâle adulte .

Grossissement: x100 ; Coloration: Trichrome de Masson.

t: témoin ; C : castré; CT : castré traité à la testostérone ; N : noyau non marqué, N\* : noyau marqué; t: témoin négatif ; C : castré négatif ; CT : castrés traités à la testostérone négative .



# RESULTATS ET DISCUSSION

2015), tandis qu'il n'entraîne pas de différence histologique chez la souris (Perry et Stalvey, 1992), chez le volaille (Kar, 1947) et chez le chat (Maryc, 1952).

Cependant la zone fasciculée subit une hypertrophie cellulaire avec diminution de rapport nucléo-cytoplasmique alors que la surface nucléaire ne subit pas de changement après castration. Des résultats similaires sont rapportés chez le rat des sables *Psammomys obesus* (Benmouloud, 2003 ; Benmoloude, 2015), chez le rat (Hall et Korenchevsky, 1938 ; Malendowicz et al., 1986 ; Ajdzanovic et al., 2015), chez le hamster (Keyes, 1948), chez la souris (Wooley et al., 1941), chez le cobaye (Lefranc, 1964), chez le volaille (Kar, 1947), et chez le lapin (Kandsi-Bouhadad et Hadj-Bekkouche, 2010).

Le traitement à la testostérone restaure la hauteur cellulaire et le rapport nucléo-cytoplasmique à l'état des animaux témoins. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus chez le rat (Rifka et al., 1978 ; Kaspazak et al., 1986 ; Malendowicz, 1979 ; Ajdzanovic et al., 2015), chez le hamster (Holmes, 1995), chez *Meriones libycus* mâle adulte (Aknoune, 2009), chez le rat des sables *Psammomys obesus* (Benmoloude, 2015). Une restauration dans la surface cellulaire et le diamètre nucléaire a été signalée chez le rat (Herrmann, 1962 ; Mitkiewski et al., 1974 ; Malendowicz, 1970 ; Malendowicz et al., 1986), chez le cobaye (Lefranc, 1964) et chez le rat albinos (Ferraris et Fabiano, 1957).

### III. 3- EFFET DE LA CASTRATION SUR L'IMMUNORÉACTIVITÉ DES RÉCEPTEURS AUX ANDROGÈNES

L'étude immunohistochimique des récepteurs aux androgènes (RA) montre que le cortex surrénalien des gerbilles *Gerbillus tarabuli* mâle adulte exprime ces récepteurs principalement dans les zones externes. Cependant, nous nous sommes intéressés à étudier la zone fasciculée dont l'intensité de marquage varie d'un compartiment cellulaire à un autre et d'un lot d'animal à l'autre :

#### a - Chez les témoins

On observe un immunomarquage très abondant dans le noyau (++) , avec une intensité cytoplasmique moindre (Figure 27).

# RESULTATS ET DISCUSSION

## **b - Chez les castrés**

Après suppression des androgènes testiculaire, l'immunoréactivation des RA montre une augmentation significative (72,85% ;  $p=0.030$ ) au niveau nucléaire, dont l'évaluation semi-quantitative de cette immunoréactivation est de +++.

## **c - Chez les castrés traités à la testostérone**

Le traitement hormonal à la testostérone deux fois par jour pendant sept jours, semble rétablir l'aspect des témoins. En effet, on constate une diminution significative de l'intensité du marquage (-44,35% ;  $p=0.025$ ) qui devient ++.

Les récepteurs aux androgènes ont été identifiés dans la zone fasciculée de la glande surrénale chez la gerbille mâle adulte *Gerbillus tarabulli*. Résultats similaires à ceux obtenus chez le rat des sables *Psammomys obesus* (Benmouloud et al., 2014 ; Benmouloud, 2015), chez le mérion *Meriones libycus* (Aknoun Sail et al., 2013), chez le rat (Trejter et al., 2015) et chez le singe rhesus (Hirst et al., 1992).

A cet égard, des études plus récentes ont montré l'expression des protéines et/ou ARNm codant pour les RA au niveau de la surrénale chez le mouton (Lier et al., 2014), la dinde (Kiezun et al., 2015) et l'homme (Rossi, 1998 ; Miyamoto et al., 2007), et plus particulièrement dans les cellules fasciculaires (Trejter et al. 2015).

Ces récepteurs ont été localisés au niveau du noyau et du cytoplasme des zones fasciculée et réticulée. Au niveau cytoplasmique de la glomérulée, alors que la médulla ne présente aucun marquage (Takeda et al., 1990 : chez le rat ; Kiezun et al., 2015 : chez la dinde) alors que Perry et Stalvey (1992) n'ont observé ces récepteurs qu'au niveau de la zone fasciculée.

Des récepteurs aux androgènes se trouvent également au niveau de l'hypothalamus (Handa et Weiser, 2014 ; Model et al., 2015), et de l'hypophyse (Sun et al., 2012 ; Kiezun et al., 2015), révélant une influence des stéroïdes gonadiques sur l'activité cortico-surrénalienne (Lier et al., 2014 ; Green et McCormick, 2016).

Plusieurs études ont noté que, les RA ont une large distribution au niveau des tissus de l'organisme tels que le testicule (Boukanaoui, 2012 ; Kiezun et al., 2015b), la prostate

## RESULTATS ET DISCUSSION

(Schiewer *et al.*, 2012), le foie (Nastiuk et Clayton, 1994), le rein (Takeda *et al.*, 1990), la thyroïde (Rossi *et al.*, 1996a) le muscle et le tissu adipeux (Nielsen *et al.*, 2010).

Ces récepteurs ont aussi été retrouvés chez la femelle et ce ci au niveau de la surrénale (Calandra *et al.*, 1980 ; Bentvelsen *et al.*, 1996 ; Trejter *et al.* 2015), l'ovaire (Matsumoto *et al.*, 2013) et la glande mammaire (Li *et al.*, 2010).

**La castration** augmente l'intensité du marquage dans les cellules des zones fasciculées. Ces résultats corroborent ceux de Benmouloud *et al.* (2014) et Benmouloud (2015) chez le rat, mais sont en désaccord avec les travaux de Calandra *et al.* (1980), et Bentvelsen *et al.* (1996) qui ont rapporté que la castration n'induit pas de modification de l'intensité du marquage.

L'augmentation de l'expression des RA observée chez les castrés confirme les résultats structural (hypertrophie des cellules fasciculaires et réticulaires). Ceci peut expliquer que la castration entraîne une chute de testostérone et pour palier ce déficit la zone fasciculée et réticulée s'hypertrophie afin d'augmenter la synthèse des androgènes surrénaliens (Kandsi-Bouhadad et Hadj-Bekkouche, 2010) les quels à son tour vont se fixer sur les RA.

**Le traitement à la testostérone** restaure la distribution des RA à celle des témoins. Des constatations similaires sont rapportées chez le rat des sables *Psammomys obesus* (Benmouloud *et al.*, 2014 ; Benmouloud, 2015).

Alors que, Rossi (1998) et Bentvelsen *et al.* (1996) ; Lier *et al.*, 2014 ont noté que l'expression de RA augmente après traitement androgénique au niveau nucléaire.

Par ailleurs, les androgènes peuvent affecter la fonction surrénalienne (Goel *et al.*, 2014 ; Trejter *et al.*, 2015), en régulant la croissance des cellules corticosurrénaliennes via un mécanisme faisant intervenir les RA en influençant l'expression des gènes qui codent pour la prolifération cellulaire (Rossi, 1998 ; Kiezun *et al.*, 2015).

(Rossi, 1998) a signalé que, les androgènes peuvent agir sur les cellules par un mécanisme autocrine et paracrine ou peuvent moduler la sensibilité des cellules aux androgènes afin de stimuler ou inhiber les facteurs de croissance.

En plus de récepteurs aux androgènes, certains auteurs ont noté l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) au niveau de la surrénale des mâles, tel que, chez le rat (Cutler *et al.*, 1978 ; Trejter *et al.*, 2015), chez le mouton (Van Lier *et al.*, 2003) et de la

# RESULTATS ET DISCUSSION

femelle tel que chez le rat (Kitaye, 1961 ; Calandra *et al.*, 1980), chez la brebis (Van Lier *et al.*, 2014), et chez le singe rhesus (Hirst *et al.*, 1992). Et même des récepteurs à la progestérone chez les juments Alm *et al.* (2009).

La glande surrénale exprime aussi des récepteurs intervenant dans la reproduction comme les récepteurs à LH/ hCG (Feelders *et al.*, 2003 ; Apaja *et al.*, 2005 ), chez la souris (Kero *et al.*, 2000 ; Beuschlein *et al.*, 2003), le furet (Schoemaker *et al.*, 2002), et l'homme (Carlson, 2007 ; Galac *et al.*, 2010), et les récepteurs à FSH (Pawlikowski *et al.*, 2012).

L'étude *in vitro* de Matsukura *et al.* (1980) et Wen *et al.* (1985) a montré que l'addition de LH ou hCG à des surrénales humaines (adénomes ou carcinomes) en culture induit l'augmentation de l'AMPc avec sécrétion de cortisol ou d'androgènes, suggérant donc l'effet stimulateur de LH ou hCG sur la fonction corticosurrénalienne.

Par ailleurs, l'élévation de LH/hCG provoque chez la souris au niveau de la zone fasciculée une augmentation de ses récepteurs et une potentialisation de la biosynthèse de cortisol (Kero *et al.*, 2000 ; Rao, 2010).

De plus, Abdallah *et al.*, 2004 et Rao (2010) ont noté que ces récepteurs sont localisés principalement dans la partie la plus profonde de la zone fasciculée qui sécrète la DHEA, dans le cas normal et pathologique.

## IV. 4- EFFETS DE LA CASTRATION SUR LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES

### IV. 4.1 - Effets sur l'activité glucocorticoïde de la surrénale

#### IV. 4.1.1- Concentration plasmatique en cortisol

##### a-Chez les témoins

La concentration moyenne en cortisol plasmatique est de  $36,5 \pm 12,3$  ng/ml. (Figure 28)

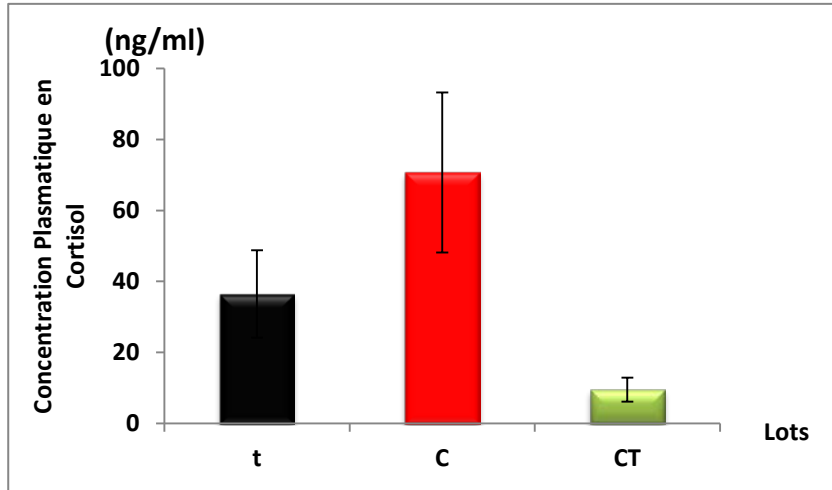
##### b- Chez les castrés

Le cortisol plasmatique est de  $70,7 \pm 22,5$  ng/ml. La castration induit en 50 jours une augmentation non significative de la cortisolémie (93,9% ;  $p=0,318$ ) comparés aux témoins.

# RESULTATS ET DISCUSSION

## c- Chez les castrés traités à la testostérone

La concentration plasmatique en cortisol est de  $9,5 \pm 3,4$  ng/ml. Il apparait que le traitement à la testostérone diminue davantage le taux plasmatique en cortisol. En effet, on observe une diminution de façon non significative -74% ( $p=0,391$ ) par rapport aux témoins et significative -86,6 % ( $p=0,013$ ) par rapport aux castrés.



**Figure 28-** Influence de la castration sur les concentrations plasmatiques en cortisol chez *Gerbilla tarabuli* mâle adulte.

t : témoin ; C : castré ; CT : castrés traités à la testostérone.

## IV. 4.1.2- Teneur surrénalienne en cortisol

### a - Chez les témoins

Les teneurs surrénaliennes absolues et relatives en cortisol sont respectivement de  $120,4 \pm 29,8$  ng/SG et  $8,7 \pm 2,0$  ng/mg de poids surrénalien.

### b- Chez les castrés

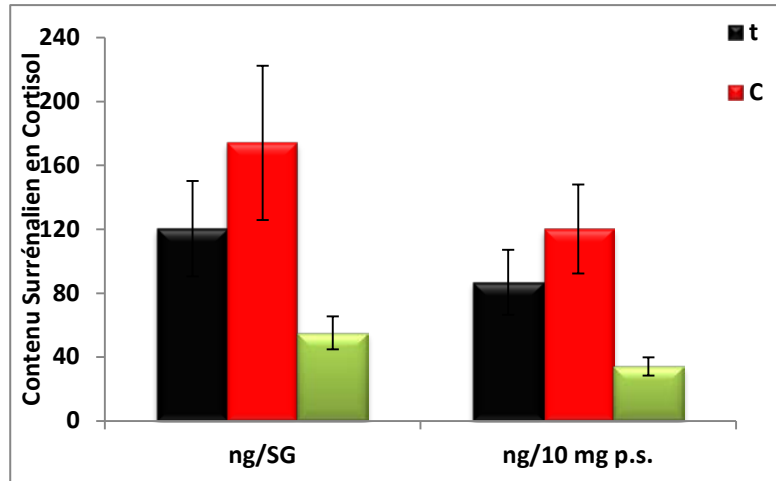
La teneur absolue est de  $174,1 \pm 48,4$  ng/SG qui correspond à  $12,0 \pm 2,8$  ng/mg de surrénale. La castration entraîne une augmentation des teneurs surrénaliennes en cortisol quelque soit le mode d'expression considéré. En effet, il apparaît par comparaison aux témoins, une augmentation non significative de ces teneurs (44,60%,  $P=0,444$  en valeur absolue ; 38,47 %,  $p=0,564$  en valeur relative au mg de poids surrénalien) (Figure 29).

### c- Chez les castrés traités à la testostérone

Comme pour les teneurs plasmatiques, le traitement à la testostérone chez les castrés semble diminuer davantage les teneurs surrénaliennes en cortisol, elles deviennent  $55,1 \pm 10,3$  ng/SG en valeur absolue et  $3,4 \pm 0,6$  ng/mg en valeur relative. En effet, une diminution non

## RESULTATS ET DISCUSSION

significative apparaît aussi bien en valeur absolue (-54,26% ;  $p=0,289$ ) qu'en valeur relative au poids surrénalien (-60,82% ;  $p= 0,951$ ) comparés aux témoins. Et comparant aux castrés, on constate une diminution significative (-68,37%,  $p= 0,030$ ) en valeur absolue et non significative (-71,71%,  $p=0,764$ ) en valeur relative.



**Figure 29-** Influence de la castration sur les teneurs surrénaliennes en cortisol chez *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

t : témoin ; C : castré ; CT : castrés traités à la testostérone ; SG : surrénale gauche ; P.S. : poids surrénalien

De ce fait, nos résultats montrent que la castration entraîne une augmentation des teneurs plasmatiques et surrénaliennes en glucocorticoïdes chez *Gerbillus tarabuli* mâle adulte. Ces résultats corroborent ceux d'Ogilvie et Rivier et al. (1997), Evuarherhe et al. (2009), Bingham et al. (2011), Handa et al. (2013), Kalil et al. (2013) et Goel et al. (2014) chez le rat, de Goel et al. (2011) chez la souris, de Du et al. (2015) chez la souris transgénique, de Lürzel et al. (2011) chez le cobaye, de Leclercq et al. (2012) chez le porc, et de Toufexis et Wilson (2012) chez les primates, mais sont paradoxalement en désaccord avec les travaux de Benmouloud et al. (2014) et Benmouloud (2015) Chez *Psammomys obesus* et de Aknoun (2009) chez *Meriones libycus* ainsi que ceux de Ajdzanovic et al. (2015) chez le rat.

Cependant, d'autres auteurs ont rapporté que la castration n'induit pas de modification de la teneur plasmatique et/ou surrénalienne en corticostérone chez le rat (Lesniewska et al., 1990) et chez le mouton (Van Lier et al., 2003).

Les effets hormonaux de la castration peuvent être dus à des modifications de l'activité des enzymes de la stéroïdogénèse telles que la 3 $\beta$ HSD (Perry et Stalvey, 1992)

## RESULTATS ET DISCUSSION

l'adénylate cyclase, et la  $11\beta$  hydroxylase (Lo et al. 2004), p450scc (Colby et Brownie, 1970) ou la  $5\alpha$  réductase (Nussdorfer, 1986).

La castration chez la souris et le ferret peut développer des tumeur surrénaliennes (Basham et al., 2016) s'accompagne par une augmentation de cortisol (Xing et al., 2015).

Le dimorphisme sexuel des glucocorticoïdes a été démontrée chez plusieurs espèces notamment les rats (Toufexis et al., 2014 ; Green et McCormick, 2016), les bovins (Van Lier et al., 2014), et l'homme (Juster et al., 2016 ; Stephens et al., 2016). Par ailleurs, La sécrétion du cortisol est plus importante en réponse à l'ACTH chez la femelle que chez le mâle (Ajdzanovic et al., 2015). Cette différence disparaît après castration ou lors du repos sexuel (Handa et al., 2009). Ceci montre qu'en absence de testostérone, la sécrétion de cortisol est activée suite à la levée d'inhibition exercée par la testostérone (Leclercq et al., 2012).

Chez notre espèce, le traitement à la testostérone, après 50 jours de castration diminue davantage les teneurs surrénaliennes et plasmatiques en cortisol.

En effet, la testostérone agit négativement sur les teneurs surrénaliennes en glucocorticoïdes en inhibant leur synthèse et sécrétion (Handa et Weiser, 2014 ; Juster et al., 2016 ; Stephens et al., 2016) et ceci en inhibant l'activité de certaines enzymes qui interviennent dans la biosynthèse (Nowak et al., 1995 ; Trejter et al., 2015), telles que le P450scc chez le rat (Nowak et al., 1995) et la  $3\beta$  HSD chez la souris (Stalvey, 2002).

Ainsi, les androgènes peuvent augmenter la sensibilité l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien aux glucocorticoïdes en augmentant l'expression de récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) dans la glande pituitaire, menant à la suppression de la fonction corticosurrénale (Pasquali et al., 2012 ; Goel et al., 2014).

# RESULTATS ET DISCUSSION

## III.4.2- Effets sur la concentration plasmatique en ACTH

### a - Chez les témoins

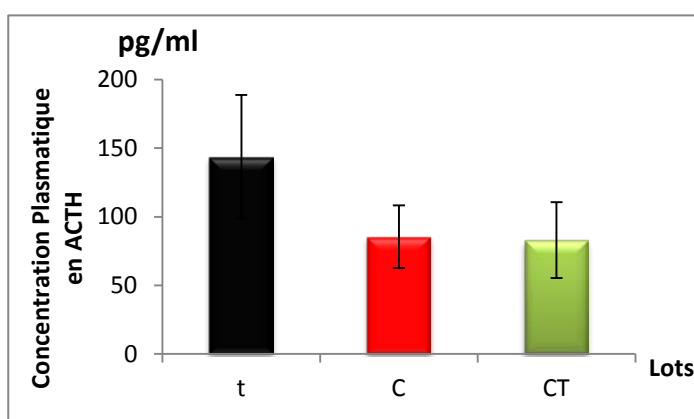
La concentration plasmatique en ACTH est de  $143,7 \pm 45,0$  pg/ml (Figure 30).

### b- Chez les castrés

L'ACTHémie est de  $85,5 \pm 22,8$  pg/ml. La castration entraîne une diminution non significative de la concentration plasmatique en ACTH (-40,50% ;  $p=0,456$ ) comparés aux témoins.

### c- Chez les castrés traités à la testostérone

L'ACTH plasmatique est de  $83,0 \pm 27,7$  pg/ml. Il apparait que le traitement à la testostérone ne restaure pas l'effet induit par la castration, et semble même accentuer la diminution. En effet, on observe toujours une diminution non significative, de -42,24% ( $p=0,496$ ) par rapport aux témoins et de -2,923% ( $p= 0,999$ ) par rapport aux castrés.



**Figure 30-** Influence de la castration sur les concentrations plasmatiques en ACTH chez *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

t : témoin ; C : castré ; CT : castrés traités à la testostérone

Parallèlement au cortisol, on constate une diminution de concentration plasmatique en ACTH après castration. Ces résultats sont différents à ceux de **Benmouloud et al. (2014)** et **Benmouloud (2015)** chez le rat des sables *Psammomys obesus*, de **Bingham et al. (2011)**, **Handa et al. (2013)**, **Goel et al. (2014)** et **Ajdzanovic et al. (2015)** chez le rat, de **Lund et al. (2004b)** et **Mitsushima et al. (2008)** chez la souris et de **Leclercq et al. (2012)** chez le porc.

La castration augmente aussi la réponse corticosurrénalienne à l'ACTH en augmentant l'ARNm du récepteur de l'ACTH chez le rat des sables *Psammomys obesus* (**Benmouloud et**



## RESULTATS ET DISCUSSION

*al.*, 2014 ; Benmouloud, 2015), chez le rat (Yoshimura *et al.*, 2004 ; Miyamoto *et al.*, 2007), chez les oiseaux (Carsia *et al.*, 2008) et chez les moutons (Van Lier *et al.*, 2014).

Le traitement à la testostérone ne restaure pas les concentrations plasmatiques en ACTH qui diminuent encore davantage.

De ce fait, la testostérone inhibe la sécrétion de l'ACTH chez le rat (Williamson *et al.*, 2005 ; Trejter *et al.*, 2015), chez l'homme (Muniyappa *et al.*, 2010 ; Pasquali *et al.*, 2011), chez la souris (Goel *et Bale*, 2010) et chez le cobaye (Kapoor *et Matthews*, 2011 ; Lürzel *et al.*, 2011). Elle peut également réguler l'ARNm du peptide POMC chez le rat (Blum *et al.*, 1989) et chez le mouton (Canny *et al.*, 1999).

La testostérone inhibe aussi la sécrétion de CRH hypothalamique (Weiser *et al.*, 2008 ; Panagiotakopoulos *et Neigh*, 2014), ainsi que les protéines cFOS au niveau des neurones parvocellulaires (Babb *et al.*, 2013).

Enfin signalons que certains auteurs notent que la castration augmente la production des glucocorticoïdes et de l'ACTH en réponse au stress, chez le rat (Viau *et Meaney*, 1991 ; Seale *et al.*, 2004 ; Bao *et al.*, 2006 ; Bingham *et al.*, 2011 ; Handa *et al.*, 2013 ; Kalil *et al.*, 2013 ; Ajdzanovic *et al.*, 2015), chez l'agneau (Kent *et al.*, 1993 ; Turner *et al.*, 2006), chez le porc (Prunier *et al.*, 2005 ; Leclercq *et al.*, 2012), chez le bouc (Aoyoma *et al.*, 2003 *et* 2005), chez les bovins (Ting *et al.*, 2003 ; Pang *et al.*, 2006) et chez les primates (Toufexis *et Wilson*, 2012).

CONCLUSION  
ET  
PERSPECTIVES

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au terme de ce modeste travail portant sur l'influence de **la castration bilatérale** par voie abdominale pendant 50 jours à la fois sur les poids du corps et des surrénales ainsi que l'histologie, l'immunohistochimie, l'activité glucocorticoïde et le taux plasmatique en ACTH au niveau zone fasciculée corticosurrénaliennne chez la gerbille mâle adulte *Gerbillus tarabuli*, capturée dans son biotope naturel en période de reproduction (fin hiver-printemps), nous avons fait ressortir les résultats suivants :

## ☞ Au niveau pondéral

- ❖ Le poids corporel ne subit pas de modification.
- ❖ Disparition du dimorphisme pondéral surrénalien.
- ❖ une augmentation du poids des deux surrénales surtout lorsqu'il est exprimé en valeur relative au poids corporel.

## ☞ Au niveau histologique

- ❖ Une hypertrophie du cortex surrénale due essentiellement à celle de la zone réticulée.
- ❖ Une diminution de l'épaisseur de la zone fasciculée associée à une augmentation de la hauteur cellulaire et diminution du rapport nucléo-cytoplasmique tandis que la surface nucléaire ne subit pas de changement.

## ☞ Au niveau immunohistochimique

- ❖ l'expression des récepteurs aux androgènes aux niveaux du noyau et du cytoplasme.
- ❖ L'orchidectomie fait augmentée l'immunoréactivation des récepteurs aux androgènes principalement au niveau nucléaire.

## ☞ Au niveau biochimique

- ❖ Une augmentation des concentrations plasmatiques en cortisol.
- ❖ Une augmentation des teneurs surrénaliennes, absolues et relatives, en cortisol.
- ❖ Une diminution des concentrations plasmatiques en ACTH.

Par ailleurs, **le traitement androgénique à la testostérone :**

- ❖ Rétablit le dimorphisme pondéral surrénalien en faveur du surrénale gauche ce qui augmente davantage le poids surrénalien.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- ❖ Restaure la majorité des paramètres histologiques et immunohistochimiques à l'état des animaux témoins mais ne restaure pas les paramètres biochimiques qui diminuent encore davantage.

L'ensemble de ces données suggère que chez la gerbille saharienne *Gerbillus tarabuli*, les variations saisonnière des androgènes testiculaires modulent directement l'activité de la zone fasciculée corticosurrénalienne *via* les récepteurs aux androgènes et influencent leur zonation morphologique et fonctionnelle.

A la lumière de ces résultats, parfois difficiles à interpréter, nous proposons de poursuivre ce travail en :

- ✚ Évaluant les effets progressif de la castration bilatérale à court terme (suivie les animaux durant les 15 premiers jours) et à long terme (au-delà de 50 jours de castration).
- ✚ Mesurant l'activité de certaines enzymes surrénaliennes notamment la p450 scc, 3 $\beta$ HSD et la 5 $\alpha$  réductase et en quantifiant les récepteurs surrénaliens à l'ACTH et à LH.
- ✚ Explorant l'expression des ARNm codant pour l'ACTH et les enzymes de stéroïdogénèse et leur modification éventuelle par les androgènes.
- ✚ Étudiant les récepteurs aux androgènes au niveau des cellules corticotropes hypophysaire et en recherchant leurs modifications quantitatives et/ou qualitatives.
- ✚ Recherchant les effets de la testostérone en période de repos sexuel.

Parallèlement à ces travaux, il serait également intéressant de compléter cette étude par la réalisation de surrénaléctomie et traitement aux glucocorticoïdes pour mieux cerner les effets réciproque surrénale-testicule chez les espère soumis naturellement à un environnement extrême.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- **Abdallah M. A., Lei Z. M., Li X., Greenwold N., Nakajima S. T., Jauniaux E. and Rao., C.V., 2004-** Human fetal nongonadal tissues contain human chorionic gonadotropin / luteinizing hormone receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**: 952–956.
- **Abdulkarimi R., Aghazadeh A. M. and Daneshyar M., 2012-** Effect of mentha extract (*Mentha piperita*) supplementation in drinking water on performance, plasma lipoproteins, carcass characteristic and liver color index or weight in broiler chickens. *Indian J. Anim. Sci.* **82**: 1070–1074.
- **Abraham S. M. and al., 2006-** Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. *J. Exp. Med.*, **203**:1883–1889.
- **Adams T. E., Sakurai H. and Adams B. M., 1999-** Effect of stress-like concentrations of cortisol on estradiol-dependent expression of gonadotropin-releasing hormone receptor in orchidectomized sheep. *Biol. Reprod.*, **60**: 164-168.
- **Ahima R. S. and Harlan R. E., 1992-** Glucocorticoid receptors in LHRH neurons. *Neuroendocrinol.*, **56**: 845–850.
- **Ajdzanovic V., Jaric I., Zivanovic J., Filipovic B., Ristic N., Miler M. and Milosevic V., 2015-** Testosterone application decreases the capacity for ACTH and corticosterone secretion in a rat model of the andropause. *Act. Histochem.*, **8P**.
- **Aknone., 2009-** Répercussions histophysiologiques de la castration sur la surrénale chez un Gerbillidé saharien, *Meriones libycus*. *Memoire de Magister*, Alger., **p:129**.
- **Aknoun-Sail N., Zatra Y., Khammar F. and Amirat Z., 2009-** Effects of castration and testosterone treatment on adrenal activity of a Saharan gerbil, *Merions libycus* in breeding and non breeding season. 11<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, Istanbul, Turkey. *Endocrine Abstracts.*, **20**:16.
- **Aknoun-Sail N., Zatra Y., Kassouri. S., Keddache A., Khammar F., Exbrayat J. M. et Amirat Z., 2013-** Modulation par la testostérone des récepteurs aux androgènes au niveau de la surrénale chez un gerbillidé saharien *Meriones libycus*. *Congrès d'Ecophysiologie Animale CEPA Lyon*, Novembre 2013.
- **Aline N., 2005-** Relations entre la glande surrénale et le ganglion semi-lunaire gauche ; p : 12. ampiques dans les effets rapides et différés du stress sur le rappel mnésique. *These de doctorat. Endocrinol.*, **28**: 726-741.
- **Allison S. J., Baldock P., Sainsbury A., Enriquez R., Lee N. J., Lin J. D., Klugman M., Doring M., Eisman J. A., Li M., Pan L. C., Herzog H. and Gardiner E. M., 2006-** Conditional Deletion of Hypothalamic Y2 Receptors Reverts gonadectomy-induced Bone Loss in Adult Mice. *Am. Soc. Bioc. Mol. Biol.*, **281**:23436–23444.
- **Amirat Z., Khammar F. and Brudieux R., 1980-** Seasonal change in plasma and adrenal concentration of cortisol, corticosterone, aldosterone and electrolytes in the adult male sand rat (*Psammomys obesus*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, **40**: 36-43.
- **Andersen J. M. and Dietschy J. M., 1981-** Kinetic parameters of the lipoprotein transport systems in the adrenal gland of the rat determined in vivo. Comparison of low and high density lipoprotein of human and rat origin. *J. Biol. Chem.*, **256**: 7362-7370.
- **Antoine L., 2010-** Éluclation des mécanismes moléculaires impliqués dans l'expression aberrante du récepteur au peptide insulino-tropique glucose-dépendant (GIP) dans les tumeurs du cortex de la glande surrénale. *Université de Montréal.*, **P: 7**.

- **Aouimer F. et Boukenaoui N., 1993-** Variations saisonnières de l'activité corticosurrénalienne chez un rongeur saharien nocturne, *Meriones crassus*. *D.E.S, FSB, USTHB, Alger.*, 86p.
- **Aoyama M., Negishi A., Abe A., Maejima Y. and Sugita S., 2003 -** Sex differences in stress responses to transportation in Goats: Effects of gonadal hormones and cortisol during transportation. *Anim. Sci. J.*, **74**: 511-519.
- **Aoyama M., Maejima Y., Keyaki S., Muroi M., Tohei A. and Sugita S., 2005-** Effects of androgens on plasma levels of adrenocorticotrophic hormone and cortisol during transportation in Goats. *J. Vet. Med. Sci.*, **67 (11)**: 1109-1114.
- **Apaja P. M., Aatsinki J. T., Rajaniemi H. J. and Petaja-Repo U. E., 2005 -** Expression of the mature luteinizing hormone receptor in rodent urogenital and adrenal tissues is developmentally regulated at a posttranslational level. *Endocrinology.*, **146(8)**:3224–3232.
- **Aronold J., 1866-** Ein Beitrag zu der feineren structure und dem chemismus der Nebennieren. *Arch. Pediol. Ancir. Physiol. Klin. Med.*, **35**: 64-107.
- **Babb J. A., Masini C. V., Day H. E. W. and Campeau S., 2013-** Sex differences in activated corticotropin-releasing factor neurons within stress-related neurocircuitry and hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis hormones following restraint in rats. *Neuroscience.*, **234** : 40–52.
- **Baddouri K., Elhilali M. et Lachiver F., 1985-** Capacité d'économie en eau chez une espèce de rongeurs désertiques : *Jaculus orientalis*. *Citat. Inform., Mammalia.*, **49 (4)**: 543-550.
- **Baldwin D. M., Srivastava P. S. and Krummen L. A., 1991-** Differential actions of corticosterone on luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone biosynthesis and release in cultured rat anterior pituitary cells: interactions with estradiol. *Biol. Reprod.*, **44**: 1040–1050.
- **Bambino T. H. and Hsueh A. J. W., 1981-** Direct inhibitory effect of glucocorticoids upon testicular luteinizing hormone receptor and steroidogenesis *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinol.*, **108**: 2142-2148.
- **Bandiera R., Vidal V. P., Motamedi F. J., Clarkson M., Sahut-Barnola I. and Von Gise A., 2013-** WT1 maintains adrenal-gonadal primordium identity and marks a population of AGP-like progenitors within the adrenal gland. *Dev. Cell.*, **27**: 5–18.
- **Bao A. M., Fischer D. F., Wu Y. H., Hol E. M., Balesar R., Unmehopa U. A., Zhou J. N., Basham K. J., Hung H. A., Lerario A. M. and Hammer G. D., 2016 -** Mouse models of adrenocortical tumors. *Mol. Cell. Endocrinol.* , **421**: 82-97.
- **Beattie M. C., Adekola L., Papadopoulos V., Chen H. and Zirkin B. R., 2015-** Leydig cell aging and hypogonadism. *Exp. Gerontol.*, 5p.
- **Belanger D., Caron S., Boudou P., Feit J. and Belanger A., 1992-** Adrenal steroidogenesis in the guinea pig: effect of androgens. *Ster.*, **57 (2)**: 76-81.
- **Belhocine M. and Gernigon-Spychalowicz T. H., 1996-** Effets de la castration sur l'appareil génital mâle et la surrénale des mérions sahariens. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, **121 (1)**: 107-110.
- **Benkaidali S. et Charif A., 2015-** Effet de la castration sur le cortex surrénal chez le mérion de Libye *Meriones libycus* : Etude morphométrique. *Master en PBR, USTHB.*, 35P.
- **Benmouloud A., 2003-** Effet de la castration sur la fonction corticosurrénalienne, basale et stimulée par l'ACTH, chez le rat des sables *Psammomys obesus* male adulte. *Memoire de magister, F.S.B,U.S.T.H.B.Alger*, 111p.

- **Benmouloud A., 2015-** Régulation de l'activité corticosurrénaliene par les androgènes testiculaires chez le rat des sables *Psammomys obesus*. *Thèse de Doctorat. U.S.T.H.B. , Alger. 103P.*
- **Benmouloud A., Amirat Z., Khammar F., Patchev A. V., Exbrayat J. M. and Almeida O. F., 2014-** Androgen receptor-mediated regulation of adrenocortical activity in the sand rat, *Psammomys obesus*. *J Comp Physiol B.*, **184**:1055–1063.
- **Benmouloud A., Mouterfi N., Khammar F., Exbrayat J. M and Amirat Z., 2008-** Male sexual hormone effects on the adrenal cortex activity in a Saharan desert rodent, *Psammomys obesus* (Cretzschmar, 1828). *10<sup>th</sup> European congress of Endocrinology. Berlin, Germany. 162P.*
- **Bennani-Kabchi N., 1988-** Etude des variations saisonnières des facteurs nutritionnels, hormonaux et métaboliques chez un rongeur désertique (*Meriones shawi*). *Thèse doctorat es science, Clermont-ferrand, 148p.*
- **Bennett N. C., Gardiner J. D., Hooper D.W. and Johnson G.C., 2010-** Molecular cell biology of androgen receptor signalling. *Int J Biochem Cell Biol.*, **42(6)**: 813-27.
- **Bentvelsen F. M., Mc phaul M. J., Wilson C. M., Wilson G. D. and George F. W., 1996-** Regulation of immunoreactive androgen receptor in the adrenal glands of adult rat. *Endocrinol.*, **137** : 2659-2663.
- **Bernichtein S., Alevizaki M. and Huhtaniemi I., 2008-** Is the adrenal cortex a target for gonadotropins ? *Trends Endocrinol. Metab.*, **19** : 231-238.
- **Beuschlein F., Looyenga B. D., Bleasdale S. E., Mutch C., Bavers D. L., Parlow A. F., Nilson J. H. and Hammer G. D., 2003-** Activin induces x-zone apoptosis that inhibits luteinizing hormone-dependent adrenocortical tumor formation in inhibin-deficient mice. *Mol. Cell. Biol.*, **23**: 3951–3964.
- **Biddie S. C., John S., Sabo P. J., Thurman R. E., Johnson T. A., Schiltz R. L., Miranda T. B., Sung M. H., Trump S., Lightman S. L., Vinson C., Stamatoyannopoulos J. A. and Hager G. L., 2011-** Transcription factor AP1 potentiates chromatin accessibility and glucocorticoid receptor binding. *Mol. Cell.*, **43**: 145–155.
- **Bielohuby M., 2007-** The mouse adrenal gland: age and gender-dependent alterations of growth and function. Doctorat thesis. Veterinary faculty of the Ludwig-Maximilians. *University Munich, 6-8.*
- **Bingham B., Gray M., Sun T. and Viau V., 2011-** Postnatal blockade of androgen receptors or aromatase impair the expression of stress hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation in adult male rats. *Psychoneuroendocrinol.*, **36**: 249-257.
- **Bjorntorp P., 1996-** The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **20**: 291-302.
- **Black V. H., 1994-** Estrogen, not Testosterone, Creates Male Predominance of a P4501RelatedCytochrome in Adult Guinea Pig Adrenals. *Endocrinol.*, **135**: 299-306.
- **Blum M., Roberts J. L. and Wardlaw S. L., 1989-** Androgen regulation of proopiomelanocortin gene expression and peptide content in the basal hypothalamus. *Endocrinol.*, **124**: 2283–2288.
- **Bose H., Lingappa V. R. and Miller W. L., 2002a-** Rapid regulation of steroidogenesis by mitochondrial protein import. *Nature.*, **417 (6884)**: 87-91.
- **Bosscher K., 2013-** How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol. Cell. Endocrinol.* **380**: 41–54.
- **Boswell T., Woods S. C. and Miller W. L., 1994** Seasonal change in body mass, insulin and glucocorticoids of free-living golden-mantled ground squerrels. *Gen. Comp. Endorino.*, **96**: 339-346.



- **Bouamra souna R. et Benaireche S., 2013-** Modulation des recepteurs aux androgènes de la surrénale chez le gerbille male *gerbillus tarabuli*. *DES Biochimie U.S.D.B.*, 43P.
- **Boubekri A. et Gernigon T., 2013-** Influence des saisons sur la biologie de la reproduction du rat des sables du sud-est Algérien. Dynamics and biodiversity of the terresrial and aquatic ecosystems « CIPCA4 » Taghit (Bechar) – Algérie, 19-21 novembre, 2013, 447-452.
- **Boudoucha D., 1990-** Effet de la castration sur la corticosurrénale d'un rongeur désertique, le rat des sables *Psammomys obesus* : Etude histologique et détermination du contenu surrénalien en androstènedione. *D.E.S, FSB, USTHB*, Alger, 48p.
- **Boufermes R., 1997-** Etude comparative des variations saisonniers des activités testiculaire et thyroïdienne chez trois espèces de rongeurs déserticoles le mérion (*Meriones crassus*) la gerbille (*Gerbillus gerbillus*) et le rat des sables (*Psammomys obesus*). *Memoire de Magister, FSB, U.S.T.H.B., Alger.*, 111p.
- **Boukenaoui N., Moudilou E., Chevalier C., Amirat Z., Exbrayat J. M. and Khammar F., 2012-** Postnatal changes in testicular development and androgen receptors immunolocalization in D'Man ram lambs. *Folia Histochemica et Cytobiologica.*, **50**: 38–45.
- **Boulouard R., 1964-** Adrenocortical activity during the lethargic and awake phases in 2 hibernants: the lerot (*Eliomys quercinus*) and the hedgehog (*Erinaceus europaeus*)., *J. Physiol (Paris).*, **5**: 56-304.
- **Brenman R., 1941-** Growth of the endocrine glands and viscera in the chick. *Endocrinol.*, **28**: 946954.
- **Bresemman W., 1942-** Action of diethylstilbestrol in the chick. *Endocrinol.*, **31**: 17 % 186 pp. 675-711.
- **Breuner C. W. and Orchinik M., 2001-** Seasonal regulation of membrane and intracellular corticosteroid receptors in the house sparrow brain. *J. Neuroendocrinol.*, **13**: 412–420.
- **Briski K. P., Vogel K. L. and McIntyre A. R., 1995-** The antiglucocorticoid, RU 486, attenuates stress-induced decreases in plasma-luteinizing hormone concentrations in male rats. *Neuroendocrinol.*, **61**: 638-645.
- **Brown M. S. and Goldstein J. L., 1986-** A receptor-mediated pathway for cholesterolhomeostasis. *Science* **232(4746)**: 34-47.
- **Brugère H., 1996-** les surrénales: cours de physiologie. *Ecole nationale vétérinaire d'Alfort*, 27-47.
- **Bruno R., 2012-** Contrôle hormonal de la stéroïdogenèse et tumorigenèse cortico-surrénalienne : utilisation de la transgénèse chez la souris pour le développement de nouvelles lignées cellulaires et de modèles animaux de pathologies tumorales par oncogénèse ciblée. *Université Blaise Pascaln . Endocrinol.Mol.*, p: **1-36**.
- **Burrows H., 1949-** Biological Actions of Sex Hormones. *Cambridge University Press*.
- **Calandra R. S., Luthy I., Finocchiaro L. and Terrab R. C., 1980-** Influence of sex and gonadectomy on sex steroid receptors in rat adrenal gland. *Journal of Stéroïde Biochimistry*, **13**: 1331-1335.
- **Calandra R. S., Purvis K., Naess O., Attramadal A., Djoseand O. and Hansson V., 1978-** Androgen receptors in the rat adrenal gland. *J. Steroid Biochem.*, **9**: 1009-1015.
- **Canalis E., 2005-** Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos.*, **3(3)**: 98–102.

- **Canny B. J., O'farrell K. A., Clarke I. J. and Tilbrook A. J., 1999-** The influence of sex and gonadectomy on the hypothalamo–pituitary–adrenal axis of the sheep. *J. Endocrinol.*, **162**: 215–225.
- **Carlson H. E., 2007-** Human adrenal cortex hyperfunction due to LH/hCG. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **22p**.
- **Carsia R. V., McIlroy P. J., Cox R. M., Barrett M. and John-Alder H. B., 2008-** Gonadal modulation of in vitro steroidogenic properties of dispersed adrenocortical cells from Sceloporus lizards. *General and Comp. Endocrinol.*, **158** :202–210.
- **Catala M., Andre J. M., Katsanis G. et Poirir J., 2008-** Histologie: organes,nsystèmes et appareils.*Université Paris.*, **6**: 56-57.
- **Centenera M. M., Fitzpatrick A. K., Tilley W. D. and Butler L. M., 2013-** Hsp90: Still a viable target in prostate cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, **1835**: 211–218.
- **Chan C. and Phillips G., 1973-** Effects of Gonadectomy and Replacement Therapy on Adrenal Function in the Domestic Duck, *Anas platyrhynchos*. *University Hull, U. K.General. And Comparative Endocrinol.*, **20**:144-149.
- **Chand D. and Lovejoy D. A., 2011-** Stress and reproduction: controversiesandchallenges. *Gen. Comp.Endocrinol.* , **171**: 253–257.
- **Chanderbhan R., Noland B. J., Scallen T. J. and Vahouny G. V., 1982-** Sterol carrierprotein2. Delivery of cholesterol from adrenal lipid droplets to mitochondria forpregnenolone synthesis. *J Biol Chem.*, **257 (15)**: 8928-34.
- **Chang C., Yeh S., Lee S. O. and Chang T., 2013-** Androgen receptor (RA) phatophysiological roles in androgen related diseases in skin, bone/muscle, métabolic syndrome and neuron/immun systems: lessons learned from mice lacking AR in specific cells.*Nucl Recep. Signaling.*, **11**: 1-26.
- **Chang C. S., Kokontis J. and Liao S. T., 1988-** *Science.*, **240**: 324–326.
- **Chen Y., Wang Q., Wang F. F., Gao H. B. and Zhang P., 2012-** Stress induces glucocorticoid-mediated apoptosis of rat Leydig cells in vivo. *Stress*, **15**: 74-84.
- **Cheng J., Watkins S. C. and Walker W. H., 2007-** Testosterone activates mitogen-activated protein kinase via Src kinase and the epidermal growth factor receptor in sertoli cells. *Endocrinol.*, **148**: 2066-74.
- **Chester J. I., 1957-** The Adrenal Cortex. *Cambridge Univ. Press, Cambridge.*, pp. 10% 104.
- **Christoffersen B., Raun K., Svendsen O., Fledelius C. and Golozoubova V., 2006-** Evaluation of the castrated male Sprague–Dawley rat as a model of the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Department of Veterinary Pathobiology. The Royal Veterinary and Agricultural University. Frederiksberg C, Denmark Pharmacological Research I, Maaloev, Denmark*, 1288–1297.
- **Clark A. J., Baig A. H., Noon L., Swords F. M., Hunyady L., King P. J., 2003-** Expression, 195desensitization, and internalization of the ACTH receptor (MC2R). *Ann N Y Acad Sci.*, **994**:111-117.
- **Clark B. J., Wells J., King S. R., Stocco D., 1994-** M.Thepurification, cloning, and expressionofa noveluteinizing horone-inducdmitochondrialprotein iMA-10 mouse Leydig tumor cells. Characterization of the steroidogenic acute regulatoryprotein (StAR).*J Biol Chem.*, **269**:28314-22.
- **Colby H. D. and Brownie A. C., 1970-** Effect of testosterone on the rat adrenal cortical 11  $\beta$  hydroxylation system, *Biochemical pharmacologie.*, **22** : 803-813.
- **Couillard C., Gagnon J., Bergeron J., Leon A., Rao D. C., Skinner J. S., Wilmore J. H., Despres J.P. and Bouchard C., 2000-** Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid

hormone concentrations in men: the Heritage Family Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**:1026-1031.

- **Crane S. W., 1991-** Occurrence and management of obesity in companion animals. *J. Small Anim. Pract.*, **32**: 275–282.
- **Cutler G. B., Barnes K. M., Sauer M. A. and Loriaux D. L., 1978-** Estrogen receptor in rat adrenal gland. *Endocrinology*, **102** : 252–257.
- **Dave J. R. and Eskay R., 1986-** Demonstration that corticotropin-releasing factor binding to rat peripheral tissues is modulated by glucocorticoid treatment *in vivo* and *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **134**: 255–260.
- **Davis L. G., Arentzen R., Reid J. M., Manning R. W., Wolfson B., Lawrence K. L. and Baldino F., Jr., 1986-** Glucocorticoid sensitivity of vasopressin mRNA levels in the paraventricular nucleus of the rat. *Proc Natl Acad Sci U SA.* , **83**(4):1145-9.
- **Deichsel K., Pasing S., Erber R., Ille N., Palme R., Aurich J. and Aurich C., 2015-** Increased cortisol release and transport stress do not influence semen quality and testosterone release in pony stallions. *Theriogenol.* **6p**.
- **Dejean C., Richard D., 2013-** Mécanismes d'action des glucocorticoïdes  
Mechanisms Of action of glucocorticoids. *La Revue de médecine interne.*, **34**: 264–268.
- **Deviche P., Beouche-Helias B., Davies S., Gao S., Lane S. and Valle S., 2014-** Regulation of plasma testosterone, corticosterone, and metabolites in response to stress, reproductive stage, and social challenges in a desert male songbird. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **12**: 21-131.
- **Dharia S., Slane A., Jian M., Conner M., Conley A. J., Brissie R. M. and Parker C. R., 2005-** Effects of aging on cytochrome b5 expression in the human adrenal gland. *The J. clin Endocrinol. meta.*, **90**: 4357- 4361.
- **Dobigny G., Nomao A. and Gautun J. C., 2002-** A cytotoxic survey of rodent from Niger: implication for systematic, biodiversity and biogeography. *Mammalia.*, **65**: 215-220.
- **Dohle G. R., Smit M. and Weber R. F., 2003-** Androgens and male fertility. *World J Urol.*, **21**: 341-345.
- **Dorey R., 2013-** Implication des corticoïdes et de leurs récepteurs hippocampiques dans les effets rapides et différés du stress sur le rappel mnésique. *These de doctorat. Institut de Neurosciences Cognitives et Integratives d'Aquitaine (INICIA).*, **p:177**.
- **Du X., Pang T.Y., Mo C., Renoir T., Wright D. J. and Hannan A. J., 2015-**The influence of the HPG axis on stress response and depressive-like behaviour in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Exper. Neurol.*, **263**: 63-71.
- **Dubey A. K. and Plant T. M., 1985-** A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release. *Biol. Reprod.*, **33**: 423–431.
- **Duda T., Waliszewska A., Trzeciak W. H. and Malendowicz L. K., 1985-** Sex differences in adrenocortical structure and function-xx. The effects of gonadectomy and testosterone or estradiol replacement on cholesterol content and distribution in the gland. *J. Steroid Biochem.*, **23**: 577-581.
- **Dziedzic N., Ho A., Adabi B., Foilb A. R. and Romeo R. D., 2014-** Shifts in hormonal stress reactivity during adolescence are not associated with changes in glucocorticoid receptor levels in the brain and pituitary of male rats. *Dev. Neurosci.*, **36** : 261–268.

- **Earley B. and Crowe M. A., 2002-** Effects of ketoprofen alone or in combination with local anesthesia during the castration of bull calves on plasma cortisol, immunological, and inflammatory responses. *J. Anim. Sci.*, **80**:1044-1052.
- **Eichholz A., Ferraldeschi R., Attard, G. and Bono J. S., 2012-** Putting the brakes on continued androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **360** : 68–75.
- **Evuarherhe O., Leggett J. D., Waite E. J., Kershaw Y. M., Atkinson H. C. and Lightman S. L., 2009-** Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic–pituitary–adrenal sensitivity to testosterone in the male rat. *J. Physiol.* **587**: 2977–2985.
- **Faller A., Schunke M. and Sprumont P., 2004-** Le corps humain, 5<sup>ème</sup> éd. ISBN., 2:8041-5037-2. 400- 403p.
- **Feelders R. A., Lamberts S. W. J., Hofland L. J., Van Koetsveld P. M., Verhoef-Post M., Themmen A. P. N., De Jong F. H., Bonjer H. J., Clark A. D., Van Der Lely A. J. and De Herder W. W., 2003-** Luteinizing hormone (LH)-responsive cushing's syndrome: the demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**: 230–237.
- **Fenchel D., Levkovitz Y., Vainer E., Kaplan Z., Zohar J. and Cohen H., 2015-** Beyond the HPA axis: The role of the gonadal steroid hormone receptors in modulating stress-related responses in an animal model of PTSD. *Neuropsychopharmacol.*, 14P.
- **Fenske M., 1997-** Role of cortisol in the ACTH-induced suppression of testicular steroidogenesis in guinea pigs. *J. Endocrinol.*, **154**: 407–414.
- **Ferraris F., Fabiano A., 1957-** Iperormonosi e cariomietria surrenale e patiea. *Ormonologia.*, **17**:49-56.
- **Fettman M. J., Staton C. A., Banks L. L., Hamar D. W., Johnson D. E., Hegstad R. L. and Johnston S., 1997-** Effects of neutering on body weight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats. *Res. Vet. Sci.*, **62**: 131–136.
- **Figueira M. I., Cardoso H. J., Correia S., Maia C. J. and Socorro S., 2014-** Hormonal regulation of c-KIT receptor and its ligand: implications for human infertility? *Progress in Histochemistry and Cytochemistry.*, 15p.
- **Filippa V. P., Rosales G. J., Cruceño A. A. and Mohamed F. H., 2015-** Androgen Receptors Expression in Pituitary of Male Viscacha in relation to Growth and Reproductive Cycle. *Journal of Endocrinology.*, **11P**.
- **Folligan K., Bouvier R., Targe F., Morel Y. et Trouillas J., 2005-** Le développement de la surrénale humaine. *Annales d'endocrinologie*, 66 :325-332.
- **Gabe M., 1968-** Techniques histologiques. *Masson (Eds), Paris.*, 1113p.
- **Galac S., Kars V. J., Klarenbeek S., Teerds K. J., Mol J. A. and Kooistra H. S., 2010-** Expression of receptors for luteinizing hormone, gastric-inhibitory polypeptide, and vasopressin in normal adrenal glands and cortisol-secreting adrenocortical tumors in dogs. *Domestic Animal Endocrinology.*, **39** : 63–75.
- **Galea L. A. M. and McEwen B. S., 1999-** Sex and seasonal difference in the rate of cell proliferation in the dentate gyrus of adult wild meadow voles. *Neuro Science*, **89**: 955-965.
- **Gao W., 2010-** Androgen receptor as a therapeutic target. *Advan. Dru. Deliv. Rev.*, **8**: 1277-
- **Gallo-Payet N., 2013-** Les interactions de la corticostimuline (ACTH) avec son récepteur MC2 : Nouvelles connaissances et perspectives. *Med. Sci. Am.* **2 (2)**: 1-21.

- **Garaud J., C. and Roussel G., 2004-** Immunohistochimie en microscopie photonique et électronique. *Livre.*, **249P**.
- **Gentry R.T. and Wade G. N., 1976-** Androgenic control of food intake and bodyweight in male rats. *J. Comp. Physiol Psychol.*, **90**: 18–25.
- **Gernigon-Spychalowicz T. J., 1992-** Etudes cytologiques et biochimiques des variations saisonnières de l'appareil génital male d'un rongeur saharien diurne, le rat des sables *Psammomus obesus*. *Thèse de doctorat d'état, USTHB, Alger.*, 180p.
- **Gipson A., 1977-** The Effects of testosterone and castration on anococcygeus muscle contractility and on plasma corticosterone levels in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, **41**: 7-11.
- **Girod C. and Leonardelli J., 1961-** Influence of the estrus cycle on the adrenal of the guinea pig. *C R. Seances. Soc. Biol. Fil.*, **155**: 2147-2150.
- **Goel N. and Bale T. L., 2010-** Sex differences in the serotonergic influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis. *Endocrinol.*, **151**:1784–1794.
- **Goel N., Plyler K. S., Daniels D. and Bale T. L., 2011-** Androgenic Influence on Serotonergic Activation of the HPA Stress Axis. *Endocrinol*, **152**: 2001–2010.
- **Goel N., Workman J. L., Lee T. T., Innala L. and Viau V., 2014-** Sex differences in the HPA axis. *Comp. Physiol.*, **4**:1121–1155.
- **Goutte A., Clément-Chastel C., Moe B., Bech C., Gabrielsen G. W. and Chastel O., 2011-** Experimentally reduced corticosterone release promotes early breeding in black-legged kittiwakes. *J. Exp. Biol.*, **214**: 2005–2013.
- **Granjon I., Dobigny G., 2003-** The importance of chromosomally-based identifications for correct understanding of African rodent zoogeography: Lake Chad murids as example. *Mammal. Review.*, **33**: 77-91.
- **Granjon I., Duplantier J. M., Catalan J. and Britton davidian J., 1992-** Karyotypic data on rodents from Senegal. *Isr. J. Zool.*, **38**: 263-276.
- **Green M. R. and McCormick C. M., 2016-** Sex and stress steroids in adolescence: Gonadal regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the rat. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **7P**.
- **Greep O., Chester Jones I., 1930-** Steroid control of pituitary function. *Recent Progress in Hormone Research.*, **5**: 197 261.
- **Hall K. and Korenchevshy V., 1938-** The effects of castration and of sexual hormones on the adrenals of male rats. *J. Physiol.*, **91**: 365 374.
- **Handa J., Nunley M., Lorens A., Louie P., McGivern F. and Bollnow R., 1994-** Androgen regulation of adrenocorticotropin and corticosterone secretion in the male rat following novelty and foot shock stressors. *Physiol. Behav.*, **55**: 117–124.
- **Handa R. J. and Weiser M. J., 2014-** Gonadal steroid hormones and the hypothalamo– pituitary–adrenal axis. *Front. Neuroendocrinol.*, **35** : 197–220.
- **Handa R. J., Weiser M. J. and Zuloaga D. G., 2009-** A role for the androgenmetabolite, 5alpha-androstane-3beta,17beta-diol, in modulating oestrogen receptor beta-mediated regulation of hormonal stress reactivity. *J. Neuroendocrinol.*, **21**: 351-358.
- **Handa R. J., Kudwa A. E., Donner N. C., McGivern R. F. and Brown R., 2013-** Central alpha reduction of testosterone is required for testosterone's inhibition of the hypothalamo- pituitary–adrenal axis response to restraint stress in adult male rats. *Brain. Res.*, **1529**:74-82.
- **Hartman F. and Brownell K., 1949-** The Adrenal Gland. *Henry Kimp- ton, London.* 568-569.

- **Hazra R., Upton D., Jimenez M., Desai R., H. andelsman D. J. and Allan C. M., 2014-** In vivo actions of the Sertoli cell glucocorticoid receptor. *Endocrinol.*, **155** :1120–1130.
- **Henley D. E., Leendertz J. A., Russell G.M., Wood S. A., Taheri S., Woltersdorf W. W. and Lightman S. L., 2009-** Development of an automated blood sampling system for use in humans. *J. Med. Eng. Technol.*, **33**: 199–208.
- **Hennen G., 2001-** Endocrinologie de book. *Paris.*, Pp**248-279**.
- **Herrmann M., 1962-** Einfluß von Testosteron auf die Wiederaufnahme der Nebennierenrindenfunktion nach langfristiger Cortisonvorbehandlung beim Meerschweinchen. *Z. mikr.-anat.Forsch.* , **68**: 393401.
- **Hertwig R., 1903-** Ueber die Korrelation von Zell-und Kerngrösse und ihre Bedeutung für die Geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle. *Biologisches Centralblatt.*, **23**: 4-62.
- **Hirst J. J., West N. B., Brenner R. M. and Novy M. J., 1992-** Steroid hormone receptors in the adrenal glands of fetal and adult rhesus monkeys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **75**: 308-314.
- **Hohn O., Sarkar K. and Dztbix A., 1965-** Adrenal weight in wild mallard and domestic ducks and seasonal adrenal weight changes in the mallard. *J. Zool.*, **47**: 475-487.
- **Holmes W. N., 1995-** Histological variations in the adrenal cortex of the golden hamster with special reference to the x zone. *The Biological Laboratories, Harvard University, Cambridge 38, Massachusetts. The anatomical record.*, **122**: NO. 3.
- **Hu G. X., Lian Q. Q., Lin H., Latif S. A., Morris D. J., Hardy M. P. and Ge R. S., 2008-** Rapid mechanisms of glucocorticoid signaling in the Leydig cell. *Steroids*, **73**: 1018–1024.
- **Hughes A., 2006-** Androgen resistance. *Endocrinol. Metabol.*, **18** : 578-598.
- **Iain C., 2014-** Adrenocortical hormones, p.479.
- **Ito K. et al., 2006-** Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **117**: 522–543.
- **Jean-C., 2010-** Mécanismes d'action des androgènes sur l'expression des récepteurs de la famille du récepteur à l'EGF dans les cellules cancéreuses prostatiques : implication dans l'évolution des tumeurs vers l'hormono indépendance. *Université de Liège.*, 16 -17.
- **Johnsen I. K., Slawik M., Shapiro I., Hartmann M. F., Wudy S. A., Looy-enga B. D., Hammer G. D. and Reincke M., Beuschlein F., 2006-** Gonadectomy in mice of the inbred strain CE/J induces proliferation of sub-capsular adrenal cells expressing gonadal marker genes. *J. Endocrinol.*, **190**: 47–57.
- **Johren O., Bruggeman N., Dendorfer A. and Dominiak P., 2003-** Gonadal steroids differentially regulate the messenger ribonucleic acid expression of pituitary orexine type 1 receptors and adrenal orexin type2 receptors. *Endocrinol.*, **144** (4):1219-1225.
- **Juster R. P., Raymond C., Desrochers A. B., Bourdon O., Durand N., Wan N., Pruessner J.C. and Lupien S. J., 2016-** Sex hormones adjust sex-specific reactive and diurnal cortisol profiles. *Psychoneuroendocrinol.*, **63**: 282–290.
- **Kageyama K., 2013-** Regulation of gonadotropins by corticotropin-releasing factor and urocortin. *Endocrinology.*, **7P**.
- **Kakolewski J. W., Verne C. C. and Valenstein E. S., 1968-** Sex differences in body-weight change following gonadectomy of rats. *Psychol. Rep.*, **22**: 547-554.

- **Kalil B., Leite C. M., Carvalho-Lima M. and Anselmo-Franci J. A., 2013-** Role of sex Hormone pulse generator frequency in female rats. *J. Neuroendocrinol.*, **24**: 477-488.
- **Kanchuk M. L., Backus R. C., Calvert C. C., Morris J. G. and Rogers Q. R., 2003-** Weight gain in gonadectomized normal and lipoprotein lipase-efficient male domestic cats results from increased food intake and not decreased energy expenditure. *Regulat. Integrat. Comp. Physiol.*, **133**: 1866-1874.
- **Kandsi F., et Hadj-Bekkouche F., 2010-** Evaluation de contenu surrénalien en androsténone et effet de la castration chez le lapin domestique (*Oryctolagus cuniculus*). *C. R. Biol.*, **333**: 591-596.
- **Kapoor A. and Matthews S. G., 2011-** Testosterone is involved in mediating the effects of prenatal stress in male guinea pig offspring. *J. Physiol.*, **589**: 755-766.
- **Kar A., 1947-** The adrenal cortex, testicular relations in the fowl: The effect of castration and replacement therapy on the adrenal cortex. *Anat. Rec.*, **99**: 177-197.
- **Kasprzak A., Lesniewska B., Malendowicz Ludwik K., 1986-** Sex differences in adrenocortical structure and function. XXI. The effects of gonadectomy and testosterone or estradiol replacement on mitotic activity of the rat adrenal cortex. *Clin. Endocrinol.*, **87**: 26-30.
- **Kassir Dekkiche L., 1983-** Variations saisonnières de l'activité du testicule de la gerbille (*Gerbillus gerbillus*). *Thèse de 3e cycle, Alger.*, **109p**.
- **Kato S., 2013-** The Androgen Receptor in Health and Disease. *Annu. Rev. Physiol.*, **75**: 201-204.
- **Kenagy G. J., and place N. J., 2000-** Seasonal changes in plasma glucocorticostéroïdes of free-living female yellow-pine chipmunks: effects of reproduction and capture and handling. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **117**:189-199.
- **Kent, J. E., Molony V. and Robertson I. S., 1993-** Changes in plasma cortisol concentration in lambs of three ages after three methods of castration and tail docking. *Res. Vet. Sci.*, **55**: 245-251.
- **Keyes P. H., 1949-** Adreno-cortical changes in syrian hamsters following gonadectomy. *Endocrinol.*, **44**: 274-277.
- **Khammar F., Amirat Z. et Brudieux R., 1975-** Variations pondérales saisonnières de l'appareil reproducteur, de la surrénale et du rein chez la gerbille (*Gerbillus gerbillus*) du Sahara occidental algérien. *Bull. Soc. Hist. Nat. Afr. Nord, Alger*, **66**: 61-86.
- **Kicman A.T., Thieme D. and Hemmersbach P., 2010-** Biochemical and physiological aspects of endogenous androgens. *Division of Pharmaceutical Science, King's College*, **28** : 26-54 .
- **Kierszenbaum., 2006-** Histologie et biologie cellulaire. *De boeck Université*. **Pp 516-519**.
- **Kiezun J., Kaminska B., Jankowski J., and Dusza L., 2013-** The androgen receptor protein expression in testes and adrenal glands of male turkeys (*Meleagris gallopavo*) during their growth and development. *Reproductive biologie.*, **13**: 22-25.
- **Kiezun J., Kaminska B., Jankowski J. and Dusza L., 2015-** Concentrations of the adrenocorticotrophic hormone, corticosterone and sex steroid hormones and the expression of the androgen receptor in the pituitary and adrenal glands of male turkeys (*Meleagris gallopavo*) during growth and development . *Gen. Comp. Endocrinol.*, **9P**.
- **Kiezun J., Leska A., Kaminska B., Jankowski J. and Dusza L., 2014-** Expression of the androgen receptor in the testes and the concentrations of gonadotropins and sex

steroid hormones in male turkeys (*Meleagris gallopavo*) during growth and development. *General and Comp. Endocrinol.*, **214** :149–156.

- **Kitay J. I., 1961-** Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinol.*, **68**: 818-824.
- **Kitay J. I., 1963-** Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadal hormone replacement. *Endocrinol.*, **73 (2)** : 253-260.
- **Kononen J., Honkaniemi J., Gustafsson J. A. and Pelto-huikko M., 1993-** Glucocorticoid receptor colocalization with pituitary hormones in the rat pituitary gland. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **93**: 97–103.
- **Korenchevsky V., Dennison M. and Simpsons L., 1935-** CCCIII. The prolonged treatment of male and female rats with androsterone and its derivatives, alone or together with oestrone. *Biochem. J.*, **29**: 2534-2552.
- **Krenchevsky V., 1930-** The influence of cryptorchidism and of castration on body-weight, fat deposition, the sexual and endocrine organs of male rats. *J. Pathol. Bacteriol.*, **33**: 607-636.
- **Krueger K. E. and Papadopoulos V., 1990-** Peripheral-type benzodiazepine receptors mediate translocation of cholesterol from outer to inner mitochondrial membranes in adrenocortical cells. *J Biol Chem.*, **265(25)**:15015-22.
- **Labaune G. M., 2002-** Effet de l'exposition anténatale aux corticoïdes de l'hypoxie sur l'exposition du récepteur dopaminergique D1 dans la surrenale de lapin en développement. *Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy.*, **1**: 31-37.
- **Labrie F., Luu-The V., Belanger A., Lin S. X., Simard J., Pelletier G. and Labrie C., 2005-** Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J. Endocrinol.*, **187**: 169-196.
- **Lallous N., Dalal K., Cherkasov A. and Rennie P. S., 2013-** Targeting Alternative Sites on the Androgen Receptor to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer. *International J. Mol. Sc.*, **14**:12496-12519.
- **Lan N. I., Hellemans Kim G.C., Linda E., Viau V. and Weinberg J., 2009-** Role of testosterone in mediating prenatal ethanol effects on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in male rats. *Psychoneuroendocrinol.*, **34**: 1314—1328.
- **Lancisius B., 1974-** *Tabulae Anatomicae* (Eustachius B), ed. *Amsterdam.*, **368p**.
- **Laudet V., 1997-** Evolution of the nuclear receptor superfamily: early diversification from an ancestral orphan receptor. *J. Mol. Endocrinol.*, **19** : 207-226.
- **Le Berre M., 1990-** Faune du Sahara (2) Mammifères. Lechevallier R et. Chabaud (Eds). *Coll. Terres africaines.*, **306p**.
- **Leal-Cerro A. and al., 2001-** Influence of cortisol status on leptin secretion. *Pituitary.*, **4(1–2)**:111–6.
- **Leclercq C., Merlot E., Thomas F., Comte R. and Prunier A., 2012-** Effets de la castration et de l'immunocastration sur l'axe corticotrope et le système immunitaire des porcs. *Journées Recherche Porcine.*, **44**: 79-84.
- **Lefranc G., 1964-** Etude caryométrique de la fasciculée du cortex surrénal chez le Cobaye male normal ou castré bilatéralement. *C. R. Soc. Biol. (Paris).*, **158**: 556-558.
- **Leśniewska B., Nowak M. and Malendowicz L. K., 1990-** Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomised and gonadal hormone replaced rats. *Horm Metab Res. Jul.*, **22 (7)**: 378-381.
- **Li J. and Al-Azzawi F., 2009-** Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas.*, **63**: 142-148.
- **Lin Y. S., Li X. F., Shao B., Hu M. H., Goundry A. L. and Jeyaram A., 2012-** The rôle of GABAergic signalling in stress-induced suppression of gonadotrophin-



releasing Hormone pulse generator frequency in female rats. *J. Neuroendocrinol.*, **24** : 477-488.

- **Liu J., Heikkila P., Mang Q. H., Kahri A. I., Tkkanen M. J. and Voutilainen R., 2000-** Expression of the low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals. *Eur. j. Endocrinol.*, **142**: 677-682.
- **Lo M. J., Kau M. M. and Wang P. S., 2004-** Effects of chronic hypogonadism on corticosterone secretion and cyclic AMP production in male rat adrenocortical cells. *Horm. Res.*, **61** (2): 84-91.
- **Loss E. S., Jacobus, A. P. and Wassermann, G. F., 2011-** Rapid signaling responses in Sertoli cell membranes induced by follicle stimulating hormone and testosterone: calcium inflow and electrophysiological changes. *Life Sci.*, **89**: 577-583.
- **Lu N. Z., Wardell S. E., Burnstein K. L., Defranco D., Fuller P. J., Giguere V. and al., 2006-** International union of pharmacology and classification of the nuclear Receptor superfamily: glucocorticoid, mineralo-corticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev.*, **58**:782-97.
- **Lullmann-Rauch R., 2008-** Histologie De boek supérieur., Pp 444- 447.
- **Lund T. D., Munson D. J., Haldy M. E. and Handa R. J., 2004b-** Dihydrotestosterone may inhibit hypothalamo-pituitary-adrenal activity by acting through estrogen receptor in the male mouse. *Neurosci. Lett.*, **365**: 43-47.
- **Lundblad J. R. and Roberts J. L., 1988-** Regulation of proopiomelanocortin gene expression in pituitary. *Endocr Rev*9., (1):135-58.
- **Lürzel S., Kaiser S., Krüger C. and Sachser N., 2011-** Inhibiting influence of testosterone on stress responsiveness during adolescence. *Hormones and Behavior*, **60**: 691-698.
- **Lynn F. C., Thompson S. A., Pospisilik J. A., Ehses J. A., Hinke S. A., Pamir N., McIntosh C. H. and Pederson R. A., 2003-** A novel pathway for regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta cells. *FASEB J.*, **17**: 91-93.
- **5BAuthor%D" \o "Click to search for citations by this author." Malendowicz L. K., 1974-** Sex differences in adrenocortical structure and function II. The effects of postpubertal gonadectomy and gonadal hormone replacement on the rat adrenal cortex evaluated by stereology at the light microscope level. *Biomed. Lif. Science Med.*, t8/" **151**: 537-547.
- **5BAuthor%D" \o "Click to search for citations by this author." Malendowicz L. K., 1976-** Sex differences in adrenocortical structure and function. III. The effects of postpubertal gonadectomy and gonadal hormone replacement on adrenal cholesterol side chain cleavage activity and on steroids biosynthesis by rat adrenal homogenates. *Endocrinol.*, **67** (1): 26-35.
- **Malendowicz L. K., 1979-** Sex differences in adrenocortical structure and function. V. The effects of postpubertal gonadectomy and gonadal hormone replacement on nuclear-cytoplasmic ratio, morphology and histochemistry of rat adrenal cortex. *Folia. Histochem Cytochem. (Krakow).*, **17** (3): 195-214.
- **Malendowicz L. K. and Jachimowicz B., 1982-** Sex differences in adrenocortical structure and function. XI. Autoradiographic studies on cell proliferation and turnover in the adrenal cortex of the male and female rat and its dependence on testosterone and estradiol. *Cell Tissue Res.*, **227**: 651-657p: 652- 656.
- **Malendowicz L. K., Claudia R. and Nussdorfer G., 1986-** Sex differences in adrenocortical structure and function XXII. Light- and electron-microscopic morphometric studies on the effects of gonadectomy and gonadal hormone replacement on the rat adrenal cortex. *Cell Tissue Res.*, **244**:141-145.

- **Malendowicz L. K., Karyometrical., 1970-** studies on the effect of castration, stilboestrol and both castration and stilboestrol on adrenal cortex of adult male rats. *Endocrinol.*, **56**: 270-279.
- **Maqdasy S., Baptissart M., Vega A., Baron S., Lobaccaro J. M. A. and Volle D. H., 2013-** Cholesterol and male fertility: What about orphans and adopted? *Mol Cell Endocrinol.*, **368** : 30–46.
- **Martin L. J. and Tremblay J. J., 2008-** Glucocorticoids antagonize cAMP-induced Star transcription in Leydig cells through the orphan nuclear receptor NR4A1. *J Mol Endocrinol.*, **41**: 165–175.
- **Martin L., Siliart B., Dumon H., Backus R., Biourge V. and Nguyen P., 2001-** Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutrit.*, **85**: 195-199.
- **Martins L. T., Gonçalves M. C., Tavares K. C., Gaudêncio S. and Santos N. P., 2011-** Castration methods do not affect weight gain and have diverse impacts on the welfare of water buffalo males. *Livestock Sci.*, **140**: 171-176.
- **Martoja R. and Martoja M., 1967-** Initiation aux techniques de l'histologie animale. *Masson (Eds.). Paris.*, **345p**.
- **Maryc., 1952-** Structural variations in the adrenal cortex of the adult cat. *Endocrinol.*, **89**: 1024-1971.
- **Mataoui H., 1999-** Effet de la castration sur le tractus génital mâle et sur l'activité thyroïdienne chez trois rongeurs sahariens : le Mériou, la gerbille et le rat des sables. *Thèse de Magister, ENS., Alger.*, **186p**.
- **Matsukura S., Kakita T., Sueoka S., Yoshimi H., Hirata Y., Yokota M. and Fujita T., 1980-** Multiple hormone receptors in the adenylate cyclase of human adrenocortical tumors. *Canc. Res.*, **40**: 3768-3771.
- **Matsumoto T., Sakari M., Okada M., Yokoyama A., Takahashi S., Kouzmenko A. and Kato S., 2013-** The Androgen Receptor in Health and Disease. *Annu. Rev. Physiol.*, **75**: 201-204.
- **Mazzocchi G., Rebuffat P., Belloni A. S., Robba C. and Nussdorfer G. G., 1980-** An ultrastructural stereological study of the effects of angiotensin II on the zona glomerulosa the rat adrenal cortex. *Acta. Endocrinol.*, **95**: 523–527.
- **McEwan E. and Lindop J., 1995-** Kenyon. In vivo studies of the control of DNA synthesis in the rat adrenal cortex and medulla. *Endocrinol. Res.*, **21**: 91–102.
- **McHenry J., Carrier N., Hull E. and Kabbaj M., 2014-** Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Front. Neuroendocrinol.*, **35**: 42–57.
- **Michels G. and Hoppe U. C., 2008-** Rapid actions of androgens. *Front Neuroendocrinol.*, **29**: 182-98.
- **Miller W. L., 1988-** Molecular biologie of stéroïd hormone synthesis. *Endorino. Rev.*, **9**: 295-381.
- **Miller W. L. and Auchus R. J., 2011-** The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr. Rev.* **32**:81-151.
- **Miller W. L., 2013-** Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Mol. Cell Endocrinol.*, 62–73.
- **Milne K. J., Thorp D. B., Melling C. W. and Nobel E. G., 2006-** Castration inhibits exercise-induced accumulation of Hsp70 in male rodent hearts. *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.*, **290**: 1610–1616.
- **Mitkiewski K., Malendowicz L. K. and Lukasz A., 1974-** A histochemical and karyometric study on the effect of stilboestrol and testosterone on adrenal cortex of adult male rat. *Acta histochemie. (Jena).*, **3**: 8163-180.

- **Mitsushima D., Takase K., Funabashi T. and Kimura F., 2008-** Gonadal steroid hormones maintain the stress-induced acetylcholine release in the hippocampus: Simultaneous measurements of the extracellular acetylcholine and serum corticosterone levels in the same subjects. *Endocrinol.*, **149**: 802-811.
- **Miyamoto J., Matsumoto T. and Shiina H., 2007-** The pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit. *Mol. Cell Biol.*, **27**: 4807–4814.
- **Miyamoto J., Matsumoto T., Shiina H., Inoue, K., Takada I., Ito S., Itoh J., Minematsu T., Sato T., Yanase T., Nawata H., Osamura Y. R. and Kato S., 2007-** The pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit. *Mol. Cell Biol.*, **27**: 4807–4814.
- **Model Z., Butler M. P., LeSauter J. and Silver R., 2015-** Suprachiasmatic nucleus as the site of androgen action on circadian rhythms. *Hormones and Behavior.*, **73**: 1–7.
- **Mokeddem F., 1991-** Variations saisonnières de la fonction glucocorticoïde d'un rongeur désertique: la gerbille (*Gerbillus gerbillus*). *D.E.S, FSB, USTHB, Alger.*, **48P**.
- **Muniyappa R., Veldhuis J. D., Harman S. M., Sorkin J. D., and Blackman M. R., 2010-** Effects of Testosterone Administration on Nocturnal Cortisol Secretion in Healthy Older Men., **65 (11)**:1185–1192.
- **Murashima A., Kishigami S., Thomson A. and Yamada G., 2015-** Androgens and mammalian male reproductive tract development. *Biochimica and Biophysica Acta*, **1849**:163–170.
- **Nagra C. L., Sauers A. K. and Etwittmaier H. N., 1964-** Effect of Testosterone, Progestagens, and Metopirone on Adrenal Activity in Cockerels, *General and Comparative Endocrinol.*, **5**: 69-73.
- **Narayanan S., Srinivas S. and Feldman D., 2015-** Androgen–glucocorticoid interactions in the era of novel prostate cancer therapy . *urology Nature reviews*, **14P**.
- **Nastiuk, K. L., and Clayton, D. F., 1994 -** Seasonal and tissue-specific regulation of canary androgen receptor messenger ribonucleic acid. *Endocrinol.*, **134** : 640–649.
- **Nelson P. S., Clegg N., Arnold H., Ferguson C., Bonham M. and White J., 2002-** The program of androgen-responsive genes in neoplastic prostate epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **99(18)**:11890–5.
- **Ni L., Llewellyn R., Kesler C. T., Kelley J. B., Spencer A. and Snow C. J., 2013-** Androgen induces a switch from cytoplasmic retention to nuclear import of the androgen receptor. *Mol. Cell Biol.*, **33**:4766–78.
- **Nicolaidis N. C., Galata Z., Kino T., Chrousos G. P. and Charmandari E., 2010-** The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids.* , P:1–12.
- **Nielsen T. L., Hagen C., Wraae K., Bathum L., Larsen R. and Brixen K., 2010-** The impact of the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene on muscle and adipose tissues in 20-29-year-old Danish men: *J. Endocrinol.*, **162**: 795-804.
- **Norris D. O. and Carr J. A., 2013-** Vertebrate endocrinology: Chapter 9 – Comparative aspects of vertebrate adrenals. 5<sup>th</sup> edition. *Academic Press.*, **580p**.
- **Nowak K. W., Neri G., Nussdorfer G. G. and Malendowicz L. K., 1995-** Effects of sex hormones on the steroidogenic activity of dispersed adrenocortical cells of the rat adrenal cortex. *Life Sci.*, **57**: 833- 837.
- **Nunes S., Pelz K. M., Muecke E. M., Holekamp K. E. and Zucker I., 2006-** plasma glucocorticoid concentrations and body mass in ground squirrels: Seasonal variation and circannual organisation. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **146**:136-143.

- **Nunez M. and Margarita M., 1979-** La flore lactique du fromage bleu de Cabrales, Departamento de Bioquimica y Microbiologia. CRIDA 06. *Instituto Nacional Investigaciones Agrarias, Apdo, 8111 Madrid, 10.1051/lait:197958825*: 497-513.
- **Nussdorfer G. G., 1986-** The adult adrenal cortex under experimental conditions. *Int. Rev. Cytol.*, **98**: 79-179.
- **Ogilvie K. M. and Rivier C., 1997-** Gender difference in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to alcohol in the rat: Activational role of gonadal steroids. *Brain Res.*, **766**: 19-28.
- **Orth D. N. and Kovacs N. J., 1998-** The adrenal cortex, in: Williams Text book of Endocrinology, 9<sup>th</sup> edition (J. Wilson, D. Foster, H. Kronenberg, and P. Reed Larsen, eds), WB Saunders company, Philadelphia., pp. **517-664**.
- **Ouali-hassenaoui S., 2006-** Les rongeurs désertiques : Modèles d'étude de la plasticite neuro-gliale du système hypothalamo-neurohypophysaire au cours de la déshydratation prolongée. *Thèse de magistère. F.S.B, U.S.T.H.B, Alger.*, **157p**.
- **Panagiotakopoulos L. and Neigh G. N., 2014-** Development of HPA axis: Where and when do sex differences manifest? *Front. Neuroendocrinol.*, **35** : 285-302.
- **Pang W. Y., Earley B., Sweeney T. and Crowe M. A., 2006-** Effect of carprofen administration during banding or burdizzo castration of bulls on plasma cortisol, in vitro interferon- $\gamma$  production, acute-phase proteins, feed intake, and growth. *J. Anim. Sci.*, **84**: 351-359.
- **Park K. M., Kim J. I., Ahn Y., Bonventre A. J. and Bonventre J. V., 2004-** Testosterone Is Responsible for Enhanced Susceptibility of Males to Ischemic Renal Injury. *J. Biol. Chem.*, **279 (50)**: 52282–52292.
- **Pasquali R., 2012-** The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Divis. Endocrinol.*, **1264** : 20–35.
- **Perry E. and Stalvey R., 1992-** Gonadal steroids modulate adrenal fasciculata  $3\beta$ -hydroxysteroid deshydrogenase activity in mice. *Biol. Reprod.*, **46**:74-82.
- **Petter F., 1961-** Répartition géographique et écologie des Rongeurs désertiques (du Sahara occidental à l'Iran oriental). *Mammalia.*, **25**:1-222.
- **Pihlajoki M., Dörner J., Cochran R. S., Heikinheimo M. and Wilson D. B., 2015-** Adrenocortical zonation, renewal, and remodeling. *Endocrinologie.*, 14P.
- **Place N. J. and Kenagy G. J., 2000-** Seasonal changes in plasma testosterone and glucocorticosteroids in free-living male yellow-pine chipmunks and the response to capture and handling. *J. Comp. Physiol.*, **170**: 245–251.
- **Planel H., David J. F., Demasles N. and Soleilhavoup J. P., 1963-** Behavior in vitro of vaginal epithelium and multi-layered epithelia. *C. R. Seances. Soc. Biol. Fil.*, **157**: 2315-2320.
- **Prunier A., Mounier A. M. and Hay M., 2005-** Effects of castration, tooth resection, or tail docking on plasma metabolites and stress hormones in young pigs. *J. Anim. Sci.*, **83**: 216-222.
- **Putnam K., Chrousos G. P., Nieman L. K. and Rubinow D. R., 2005-** Sex-related differences in stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis during induced gonadal suppression. *J. Clinl. Endocrinol. Metab.*, **90 (7)** : 4224–4231.
- **Quero L., Rozet F., Beuzeboc P. and Hennequin C., 2015-** The androgen receptor for the radiation oncologist. *Oncologie-radiothérapie.*, **8P**.
- **Quispe R., Villavecincio C. P., Addis E., Wingfield J. C. and Vasquez R. A., 2014-** seasonal variation of basal cortisol and high stress responses to captivity in octodon degus, a mammalian model species. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **197**: 65-72.

- **Radu M., 2014-** Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands., *Basic Science.*, **32**:10.
- **Raffin-Sanson M. L., Vieau D., Keyzer Y. and Bertagna X., 1995-** Hormones corticotropes et endorphines. *Encycl. Med. Chir, Paris France, Endocrinologie-Nutrition.*, **10**: 10-6.
- **Ragazzon B., 2005-** Contrôle hormonal de la stéroïdogénèse tumorigénèse corticosurrénalienne : utilisation de la transgénèse chez la souris pour la développement de nouvelles lignées cellulaires et de modèles animaux de pathologies tumorales par oncogénèse ciblée. These de doctorat d'Etat. *Université Blaise Pascal. France.*, **357p**.
- **Rana B. D., Prakash I. and Jain A. P., 1975-** Variation in the Weights of the Adrenal glands of the Cutch Rock-rat *Rattus c. cutchicus* (Wroughton). *Mammalia.*, **39**: 479-486.
- **Ratman D., Vanden Berghe W., Dejager L., Libert C., Tavernier J., Beck I. M. and De Bosscher K., 2013 -** How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol. Cell. Endocrinol.* , **380** : 41–54.
- **Rhen T. and Cidlowski J. A., 2005-** Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.*, **353**: 1711–1723.
- **Ribes A. C., Mohamed F., Dominguez S., Delgado M., Scardapane L., Guzman J. and Piezzi R., 1999-** Probable effect of photoperiod on seasonal variation in the nuclear volume of the adrenal cortex of viscacha (*Lagostomus maximus maximus*). *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **32**: 1115-1120.
- **Rifka S. M., Cutler J. R., Sauerm A., Loriaux D. I., 1978-** Rat adrenal androgen receptor: a possible mediator of androgen-induced decreased in rat adrenal weight. *Endocrinol.*, **103**: 1103–1110.
- **Roelofs M. J. E., Berg M. V., Bovee T. F. H., Piersma A. H. and Duursen M. B. V., 2015-** Structural bisphenol analogues differentially target steroidogenesis in murine MA-10 Leydig cells as well as the glucocorticoid receptor. *Toxicol.*, **329**: 10–20.
- **Romero L. M., 2006-** Seasonal changes in hypothalamic–pituitary–adrenal axis sensitivity in free-living house sparrows (*Passer domesticus*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, **149** (1): 66–71.
- **Rommerts F., 2004-** Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and non genomic actions. In: Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. *Nieschlag E., Behre H.M., eds., Cambridge, Cambridge University Press.*, 1-37.
- **Rosner W., Hryb D. J., Khan M. S., Nakhla A. M. and Romas N. A., 1999-** Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, **69**: 481-5.
- **Rossi R., Franceschetti P., Maestri I., Magri E., Cavazzini L., degli Uberti E. C. and Del Senno L., 1996-** Evidence for androgen receptor gene expression in human thyroid cells and tumors. *J. Endocrinol.*, **148**:77–85.
- **Rossi R., Zatelli M. C., Valentini A., Cavazzini P., Fallo F., Del Senno L. and Degliuberti E. C., 1998-** Evidence of androgen receptor gene expression and growth inhibitory effect of dihydrotestosterone on human adrenocortical cells. *J. Endocrinol.*, **159**: 373-380.

- **Sandstedt J., Ohlsson C., Norjavaara E. and Nilsson J., 1994-** Disproportional Bone Growth and Reduced Weight Gain in Gonadectomized Male Bovine Growth Hormone Transgenic and Normal Mice. *Endocrinol.*, **135**: 2574-2580.
- **Sato T., Matsumoto T., Yamada T., Watanabe T., Kawano H. and Kato S., 2014-** Lates onset of obesity in male androgene receptor-deficient (AR KO) mice. *Biochim. Bioph. Res. Commun.*, **300**: 176-171.
- **Schoemaker N. J., Teerds K. J., Mol J.A., Lumeij J. T., Thijssen J. H. and Rijnberk A., 2002-** The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **197**: 117-125.
- **Schomberg D. W., Stob M. and Andrews F. N., 1964-** Effects of Bamethyl-17-acetoxyprogesterone, 17a-ethynyl-19nortestosterone, progesterone, and testosterone propionate on the adrenals, gonads, and bursa of Fabricius of the chicken. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **4**: 54-60.
- **Schradin C., 2008-** Seasonal change in the testosterone and corticosterone levels in four social classes of desert dwelling sociable rodent. *Horm. Behav.*, **53** : 573-597.
- **Simard M., 2011-** Différences sexuelles, androgènes et glucocorticoïdes dans le poumon foetal durant une période gestationnelle tardive qui chevauche la montée de la production du surfactant pulmonaire. *Thèse de doctorat. Université laval québec. 179P.*
- **Sivashankar A. K. and Prasad M. R., 1968-** Seasonal variations in cholesterol concentration in the testis, adrenal, liver and plasma of the Indian palm squirrel *Funambulus pennanti* (Wroughton). *Gen. Comp. Endocrinol.*, **3**: 399-408.
- **Smiciklas H., Pohanka D. and Pike R. L., 1971-** Ultrastructure of adrenal glands in sodium- deficient pregnant rats. *J. Nutr.*, **101**: 1045-1056.
- **Smith D. F. and Toft D. O., 1993-** Steroid receptors and their associated proteins. *Mol. Endocrinol.*, **7** (1): 4-11.
- **Somjen D., Kohen F., Gayer B., Kulik T., Knoll E. and Stern N., 2004-** Role of putative membrane receptors in the effect of androgens on human vascular cell growth. *J Endocrinol.*, **180**: 97-106.
- **Stalvey J. R. D., 2002-** Inhibition of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase in mouse adrenal cells: a direct effect of testosterone. *Steroids.*, **67**: 721-731.
- **Stephens M. C., Mahon P. B., McCaul M. E. and Wand G. S., 2016-** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinol.*, **66**: 47-55 .
- **Stevens A. and Lowe., 1997-** Human histologie, 2<sup>ème</sup> édition. *Mosby.*
- **Stewart P. M., 2003-** The Adrenal Cortex .Williams Textbook of Endocrinology / ed. par P. R.Larsenetal. 10<sup>th</sup> ed. *Philadelphia.*, 1927p.
- **Strehl C., Gaber T., Löwenberg M., Hommes W., Verhaar A. P., Schellmann S. and al., 2011-** Origin and functional activity of the membrane-bound glucocorticoid receptor. *Arthritis Rheum.*, **P: 3779-88.**
- **Sun D., Cui T., Luo H., Li R., Cui S. and Liu J., 2012-** Cell-specific distributions of estrogen receptor alpha (ERa) and androgen receptor (AR) in anterior pituitary glands from adult cockerels as revealed by immunohistochemistry. *Cell Tissue Res.*, **348** : 551-558.
- **Szymanowicz A., 2011-** Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol. p.148-149. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.*, **26**: 147-157.
- **Takeda H., Chodak G., Mutchinik S., Nakamoto T. and Chang C., 1990-** Immunohistochemical localisation of androgene receptors with mono- and polyclonal antibodies to androgene receptors. *J. Endocrinol.*, **126**: 17-25.

- **Takeda H., Chodak G., Mu tchirik S., Nakamoto T. and Chang C., 1990-** Immunohistochemical localisation of androgen receptors with mono- and polyclonal antibodies to androgen receptors. *J. Endocrinol.*, **126**: 17-25.
- **Tilbrook A. J., Turner A. I. and Clarke I. J., 2000-** Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: the role of glucocorticoids and sex differences. *Rev Reprod.*, **5**: 105-113.
- **Ting S. T., Earley B. and Crowe M. A., 2003-** Effect of repeated ketoprofen administration during surgical castration of bulls on cortisol, immunological function, feed intake, growth, and behaviour. *J. Anim. Sci.*, **81**: 1253-1264.
- **Tostain J., Rossi D. and Martin P. M., 2004-** Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. **14 (5)**: 639 - 660.
- **Toufexis D. J. and Wilson M. E., 2012-** Dihydrotestosterone differentially modulates the cortisol response of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in male and female rhesus macaques, and restores circadian secretion of cortisol in females. *Brain. Res.*, **1429**: 43-51.
- **Toufexis D., Rivarola M. A., Lara H. and Viau V., 2014-** Stress and the Reproductive Axis. *J. Neuroendocrinol.*, **26**: 573–586.
- **Trejter M., Jopek K., Celichowski P., Tyczewska M., Malendowicz L. K. and Rucinski M., 2015-** Expression of estrogen, estrogen related and androgen receptors in adrenal cortex of intact adult male and female rats. *Folia Histochem. Cytobiol.*, **18P**.
- **Turner A. I., Hosking B. J., Parr R. A. and Tilbrook A. J., 2006-** A sex difference in the cortisol response to tail docking and ACTH develops between 1 and 8 weeks of age in lambs. *J. Endocrinol.*, **188**: 443-449.
- **Unni E., Sun S., Nan B., McPhaul M. J., Cheskis B. and Mancini M. A., 2004-** Changes in androgen receptor nongenotropic signaling correlate with transition of LNCaP cells to androgen independence. *Cancer Res.*, **64**: 7156-68.
- **Van Aken M. O. Romijn J. A. Miltenburg J. A. and Lentjes E. G., 2003-** Automated measurement of salivary cortisol. *Clin. Chim.*, **49**:1408-1409.
- **Van Lier E., Carriquiry M. and Meikle A., 2014-** Sex steroid modulation of cortisol secretion in sheep. *Animal.*, **8**: 960–967.
- **Van Lier E., Pérez-Clariget R. and Forsberg M., 2003-** Sex differences in cortisol secretion after administration of an ACTH analogue in sheep during the breeding and non-breeding season. *Anim. Reprod. Sci.*, **79**: 81-92.
- **Vander Eerden B. C., Karperien M. and Wit J. M., 2003-** Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev.*, **24 (6)**:782–801.
- **Vandevyver S., Dejager L. and Libert C., 2012-** On The trail of the glucocorticoid receptor: into the nucleus and back. *Traffic.*, **13**: 364–74.
- **Vera F., Antenucci C. D. and Zenuto R. R., 2011-** Cortisol and corticosterone exhibit different seasonal variation and responses to acute stress and captivity in tuco-tucos (*Ctenomys talarum*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, **170**: 550-557.
- **Viau V. and Meaney M. J., 1991-** Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. *Endocrinol.*, **129**: 2503- 2511.
- **Viau V., Lee P., Sampson J. and Wu J., 2003-** A testicular influence on restraint induced activation of medial parvocellular neurons in the paraventricular nucleus in the male rat. *Endocrinol.*, **144**: 3067-3075.
- **Viau V. and Meaney J., 2004-** Testosterone-dependent variations in plasma and intrapituitary corticosteroid binding globulin and stress hypothalamic–pituitary–adrenal activity in the male rat. *J. Endocrinol.* , **18**: 1223–231.

- **Vinson G., 2003-** Adrenocortical zonation and ACTH. *Microsc Res Tech.*, **61**: 227-239.
- **Vukelic S., Stojadinovic O. and Pastar I., 2011-** *BiolChem.*, **286**: 10265–10275.
- **Wang L., Hsu C. L. and Chang C., 2005-** Androgen receptor corepressors: an overview. *Prostate.*, **63**: 117-30.
- **Weiser M. J., Goel N., Sandau U. S., Bale, T. L. and Handa R. J., 2008-** Androgen regulation of corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) mRNA expression and receptor binding in the rat brain. *Exp. Neurol.*, **105**: 5-6.
- **Wen X. L., Vilee D. B., Ellison P., Todd R. and Loring J., 1985-** Effects of adrenocorticotrophic hormone, human chorionic gonadotropin, and insulin on steroid production by human adrenocortical carcinoma cells in culture. *Canc. Res.*, **45**: 3974-3978.
- **Williams R. H., Larsen P. R., 2003-** Williams textbook of endocrinology. 10th ed. *Philadelphia: Saunders.*
- **Williams R. H., Wilson J. D, Foster D. W., 1992-** Williams textbook of endocrinology. 8th ed. *Philadelphia: W.B. Saunders.* **xxii. p.1712.**
- **Williamson M., Bingham B. and Viau V., 2005-** Central organization of androgen-sensitive pathways to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for individual differences in responses to homeostatic threat and predisposition to disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, **29**: 1239-1248.
- **Wiper-Bergeron N., Wu D., Pope L., Schild-Poulter C. and Hache R. J., 2003-** Stimulation of preadipocyte differentiation by steroid through targeting of an HDAC1 complex. *EMBO J.*, **22**: 2135–2145. [PubMed: 12727880].
- **Wolkersdorfer G., W. and Bornstein S., R., 1998-** Tissue remodelling in the adrenal gland. *Biochim. Pharmacol.*, **56**: 163-171.
- **Wood M. A., Acharya A., Finco I., Swonger J. M., Elston M. J. and Tallquist M. D., 2013-** Fetal adrenal capsular cells serve as progenitor cells for steroidogenic and stromal adrenocortical cell lineages in *M. musculus*. *Development.*, **140** : 4522–4532.
- **Wooley W., Fekete E. and Little C., 1941-** *Endocrinol.*, **28**:341.
- **Xing Y., Lerario A. M., Rainey W. and Hammer G. D., 2015-** Development of Adrenal Cortex Zonation. *Endocrinol. Metab.*, **44** : 243–274.
- **Xu A., Chan K. W., Hoo R. L., Wang Y., Tan K. C., Zhang J., Chen B., Lam M. C., Tse C., Cooper G. J. and Lam K. S., 2005-** Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J. Biol. Chem.*, **280 (18)**: 18073-18080.
- **Yoon D. J., Sklar C. and David R., 1988-** Presence of immunoreactive corticotropin-releasing factor in rat testis. *Endocrinol.*, **122**:759–761.
- **Yoshimura S., Kubota T., Suzuki S., Sassa S., Kudo H. and Sakamoto S., 2004-** Androgenic effects on adrenocortical responsiveness in neonatal rats. *In Vivo.*, **18 (6)**: 697-701.
- **Zatra Y., 2008-** Influence de la castration sur le cortex surrénal chez un gerbillidé saharien. *Mémoire de magister, USTHB, Alger.*, **135p.**
- **Zouboulis C. C., Chen W. C., Thornton M. J., Qin K. and Rosenfield R., 2007-** Sexual hormones in human skin. *Horm. Metab. Res.*, **39**: 85-95.



# ANNEXES

## FICHE TECHNIQUE N°1: DÉSHYDRATATION

1 bain d'alcool 70° .....	conservation illimitée
1 bain d'alcool 70° .....	30 min
2 bains d'alcool 96° .....	30 min
2 bains d'alcool 100° .....	30min

## FICHE TECHNIQUE N°2: COLORATION TOPOGRAPHIQUE AU TRICHOME DE MASSON

### 1- Réactifs:

#### 1.1- Hématoxyline de Groat: (préparation à froid)

Acide sulfurique.....	0,8 ml
Alun fer.....	1 g
Eau distillée .....	50 ml
Hématoxyline .....	0,5 g
Alcool 95° .....	50 ml

Laisser reposer pendant une heure et filtrer (Se conserve pendant trois mois environ)

#### 1.2- Fuchsine acide-Ponceau: (préparation à froid) (Conservation illimitée)

Fuchsine acide .....	0.1 g
Ponceau .....	0.2 g
Eau distillée .....	300 ml

Après reconstitution et dissolution, ajouter :

Acide acétique .....	0.6 ml
----------------------	--------

#### 1.3- Orange G acide phosphomolybdique: (préparation à froid) (Conservation illimitée.)

acide phosphomolybdique .....	1 g
Orange G .....	2 g
Eau distillée .....	100 ml

#### 1.4 - Vert lumière acétique: (Préparation à froid) (Conservation illimitée)

Vert lumière .....	0.1 g
Eau distillée .....	100 ml

Ajouter après dissolution:

Acide acétique .....	2 ml
----------------------	------

### Préparation du réactif de travail

#### 2 - Mode opératoire:

- Hydrater ;
- Colorer par Hématoxyline de groat 1 min 30S ;
- Laver à l'eau courante pendant 5 min ;
- Colorer par le mélange fuchsine Ponceau pendant 5 min environ ;
- Rincer à l'eau acétifier à 1% ;
- Colorer par l'orange G acide phosphomolybdique pendant 5 min ;
- Rincer à l'eau acétifier à 1% ;
- Colorer par vert lumière pendant 5 min environ ;
- Laver à l'eau acétifier à 1% ;
- Déshydrater et monter à l'Eukit.

**3 - Résultat:** les noyaux sont colorés en noir, le cytoplasme en rouge le tissu conjonctif en vert.

## MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR L'HISTOLOGIE

- Etuve de séchage à 58° (type Binder)
- Cassettes en plastique
- Moules de métal (type tissus –TEK111)
- Plaque chauffante
- Microtome
- Microscope photonique (type Zeiss)
- Oculaire gradué

## MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR L'HISTOLOGIE



**Balance mono plateau de marque Mettler et Sartorius.**



**Balance de précision de marque.**



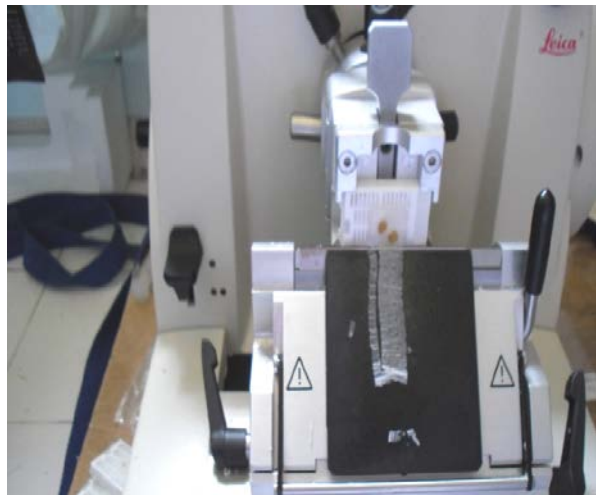
**Les étapes de la déshydratation**



**Collage des cassettes en plastique sur les moules de métal de marque tissu-TEK111.**



**Etuve de séchage à 58° de marque Binder.**



**Microtome de marque Leica.**



**La plaque chauffante de marque Leica.**



**Bain marie de type Memmert.**

**Coloration topographique au trichrome de Masson**



**Microscope photonique de marque Zeiss**



**Photo- microscope de marque. Optika.**



**Tableau I:** Evolution hebdomadaire du poids corporel chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

LOTS	N°	Jour de castration									
		0J	8J	15J	22J	28J	35J	42J	50J		
Témoïn	GT 1	54,8	58,5	58,6	59,3	60,1	59,1	59,2	60,9		
	GT 2	58,9	60,3	58,1	59,3	62,1	63,7	63	61,8		
	GT 3	59,8	63,2	64,5	63,6	62,8	65	62,8	63,1		
	GT 4	46	49,4	53,3	56,8	60	62	63,3	60,1		
	GT 5	47,9	49,4	52,1	54,7	52,5	54,7	53,7	55,3		
	GT 6	42,6	43,7	46,9	47,9	50,6	50,5	49,9	47,4		
	GT 7	43,6	45,9	47,9	49,6	51	52,1	52,2	50,7		
	GT 8	59,1	57,1	60,4	61,8	61,1	60,2	58,3	57		
	GT 9	55,4	55,6	57,3	57,6	58,1	59,1	59,6	58,8		
	GT 10	43,3	44,7	44,4	45,9	47,6	50,3	52,7	53,2		
	GT 11	52,1	48,5	53,5	54,7	56,6	58,1	57,8	58,9		
	GT 12	45,3	48,5	49,6	52,7	53,5	54,7	56,6	55		
	GT 13	49,5	56	57,1	57,8	55	55,1	57,6	58,3		
	Moy + esm	<b>50,6 ±1,8</b>	<b>52,4±1,8</b>	<b>54,1±1,7</b>	<b>55,5±1,5</b>	<b>56,2±1,4</b>	<b>57,3±1,4</b>	<b>57,4±1,2</b>	<b>57,0±1,3</b>		
castré	Gt 14	59,5	52,6	50,1	48,1	49	51	51,6	51,8		
	Gt 15	46,3	43,7	42,9	45,1	40,1	42,2	43,1	42,5		
	Gt 16	49,5	42,7	38,1	40,4	45	47,3	47	47,8		
	Gt 17	52,8	47,3	37,1	38	55	57,9	57,3	57,7		
	Gt 18	44,4	39,3	34,7	40	42,7	44,5	43,9	43,1		
	Gt 19	48,6	49,8	51	52,4	54,1	55,6	55,7	56,3		
	Gt 20	48,8	47,3	46	46,3	46	46,8	47,3	44,9		
	Gt 21	40,8	34,7	36,8	37,1	38	39,2	40,2	39,8		
	Gt 22	48,6	41,2	36,9	38,7	37,3	37,9	38,1	39,8		
	Gt 23	43,8	37,1	40,1	41,2	43,7	45,8	47,6	49,6		
	Gt 24	55,6	51,3	50	50,7	51,3	50,6	51,8	51,9		
	Gt 25	54,9	47,2	47,6	48,6	50,2	52,6	53	54,3		
	Gt 26	48,2	48,2	46,6	48,2	48,8	49,6	49,6	48,3		
	Gt 27	62,1	63,8	66	58	59,9	60,4	58,4	60,3	60,3	61,7
	Gt 28	57,8	51,2	48,7	50,5	51,7	51,9	52,7	53,9	53,9	55,3
	Gt 29	54,4	50,9	53,4	51,1	54,4	55,6	54,6	54,5	54,5	53,3
	Gt 30	43,1	38	40	41,2	42,5	44	46,3	46,6	46,6	48,8
	Gt 31	40,8	33,4	32,5	32,6	33,2	34,5	35,9	35,8	35,8	35,2
	Gt 32	42,3	38	34,8	39,2	41,4	41,3	41,7	41,8	41,8	42,7
	Gt 33	46,6	43,8	40,2	42,3	48,8	48,9	49,2	48,8	48,8	48,3
	Gt 34	46,3	45,1	47,3	47,1	46,8	46,9	48,5	47,8	47,8	48,8
	Gt 35	49	43,6	42,5	45,8	46,9	49,2	53,2	52	52	51
	Gt 36	57,8	50,4	52,5	54,6	55	55,9	56,1	56,8	56,8	57
	Gt 37	51,9	48,6	49,3	49,1	46,8	45,5	48,1	50	50	47,2
	Gt 38	48,9	45,8	44,6	42	42,8	44,1	46,2	46,9	46,9	45,4
	Gt 39	45,7	41,5	39,6	41,6	40,2	41,1	43,8	44,4	44,4	43,2
	moy + esm	49,6 ± 1,17	45,3 ± 1,32	44,2 ± 1,50	45,0 ± 1,21	46,6 ± 1,28	47,7 ± 1,28	48,5 ± 1,18	48,7 ± 1,23	49,2 ± 1,31	49,1 ± 1,38

castré traité

**Tableau II :** Influence de la castration sur le poids corporel chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots			Moyenne1	Moyenne2	différence en %	P
témoins	0J vs.	50J	50,6	57,0	12,49	0,008
castrés	0J vs.	50J	49,6	48,7	-1,64	0,63
castres traites	50J vs.	57J	49,2	49,1	-0,27	0,96

**Tableau III:** Influence de la castration sur le poids, absolu (mg) et relative (mg/100 de poids corporel), de la surrénale chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots d'animaux			t	C	CT
poids surrénalien	SD	Mg	13,6±0,6	15,5±1,3	15,6±1,1
		mg%g	23,8±0,9	32,8±3,3	32,2±2,6
	SG	Mg	14,3±0,9	15,5±1,2	16,5±1,2
		mg%g	25,1±1,3	32,5±2,6	33,7±2,1
	SD+SG	Mg	27,9±1,5	31,0±2,4	32,1±2,0
		mg%g	48,9±2,1	65,3±5,7	65,8±4,2

t : témoin ; C: castré ; Ct: castré traité à la testostérone ; SD: la surrénale droite ; SG: la surrénale gauche.

**Tableau IV :** Influence de la castration sur le dimorphisme pondérale surrénalien chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots de Gt	SD vs SG									
	Absolu					relative				
	m1	m2	P	Signification	Diff %	m1	m2	p	Signification	Diff %
T	13,6	14,3	0,49	ns	5,4	23,8	25,1	0,41	ns	5,3
C	15,5	15,5	0,98	ns	0,3	32,8	32,5	0,95	ns	-0,8
CT	15,6	16,5	0,55	ns	6,1	32,2	33,7	0,65	ns	4,6

t : témoin ; C: castré ; Ct: castré traité à la testostérone ; SD vs SG: la surrénale droite vs la surrénale gauche ; m: moyenne ; ns : non significatif ; \* : signification ; Diff : Différence.

**Tableau V:** Influence de la castration sur le poids des deux surrénales chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots de Gt	SD+SG	m 1	m 2	p	signification	Diff en%
C vs t	valeur absolu (mg)	27,9	31	0,477566	ns	11,1
CT vs t		27,9	32,1	0,274990	ns	15
CT vs C		31	32,1	0,919637	ns	3,5
C vs t	valeur relative (mg/100g pc)	48,9	65,3	0,019461	**	33,5
CT vs t		48,9	65,8	0,015205	**	34,5
CT vs C		65,3	65,8	0,994638	ns	0,7

**Gt:** *Gerbillus tarabuli* ; **C vs t :** témoin vs castré ; **CT vs t :** témoin vs castré traité ; **CT vs C :** castré vs castré traité ; **SD + SG:** la surrénale droite + la surrénale gauche ; **m :** moyenne ; **ns :** non significatif ; **\*** : signification ; **Diff :** Différence.

**Tableau VI:** Influence de la castration sur la hauteur du cortex et de la zone fasciculée chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots de Gt	CORT	ZF
T	1253±13,4	798±20,4
C	1608±34,3	705±11,3
CT	1189±18,8	768±20,4

**Gt:** *Gerbillus tarabuli*; **t:** témoin ; **C :** castré ; **CT :** castré traité ; **CORT:** cortex ; **ZF:** la zone fasciculée.

**Tableau VII:** Influence de la castration sur la hauteur du cortex surrénal et de la ZF chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte : différences en pourcentage et signification statistique des différences.

lots de Gt	CORT					ZF				
	m1	m2	P	Signification	Diff en %	m1	m2	P	Signification	Diff en %
C vs t	1253	1608	0,0001	***	28,3	798	705	0,0012	**	-11,6
CT vs t	1253	1189	0,1451	ns	-5,1	798	768	0,4736	ns	-3,7
CT vs C	1608	1189	0,0001	***	-26,	705	768	0,0367	*	8,9

**Gt :** *Gerbillus tarabuli* ; **C vs t :** témoin vs témoin; **CT vs t :** castré traité vs témoin ; **CT vs C :** castré vs castré traité ; **CORT:** cortex ; **ZF:** zone fasciculée; **m :** moyenne ; **ns:** non significatif ; **\***: signification ; **Diff:** Différence.



**Tableau VIII :** Influence de la castration sur la hauteur en pourcentage de la ZF par rapport au cortex chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots de Gt	ZF
T	63.7
C	43.9
CT	64.6

Gt : *Gerbillus tarabuli* ; t: témoin ; C : castré ; CT: castré traité ZF: la zone fasciculée.

**Tableau IX:** Influence de la castration sur la morphométrie des cellules fasciculaires chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots de Gt	CEL ( $\mu\text{m}^2$ )	N ( $\mu\text{m}^2$ )	N/C
t	539 $\pm$ 8,7	134 $\pm$ 2,6	0,36 $\pm$ 0,01
C	768 $\pm$ 13,1	133 $\pm$ 2,3	0,23 $\pm$ 0,01
CT	553 $\pm$ 9,2	112 $\pm$ 2,0	0,28 $\pm$ 0,01

Gt : *Gerbillus tarabuli*; t: témoin ; C: castré ; CT: castré traité ; CEL: cellule ; N : noyau ; N/C : Rapport nucléo-cytoplasmique.

**Tableau X:** Influence de la castration sur la morphométrie de la cellule fasciculaire chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte: différences en pourcentage et signification statistique des différences.

Lots de Gt		C vs t	CT vs t	CT vs C
CEL ( $\mu\text{m}^2$ )	m1	539	539	768
	m2	768	553	553
	P	0,000022	0,629160	0,000022
	Signification	***	ns	***
	Différence en %	42,3	2,5	-27,9
N ( $\mu\text{m}^2$ )	m1	134	134	133
	m2	133	112	112
	P	0,990717	0,000022	0,000022
	Signification	ns	***	***
	Différence en %	-0,2	-15,9	-15,7
N/C	m1	0,36	0,36	0,23
	m2	0,23	0,28	0,28
	P	0,000022	0,000022	0,000041
	Signification	***	***	***
	Différence en %	-36,1	-22,2	21,7

Gt : *Gerbillus tarabuli* ; C vs t: témoin vs castré ; CT vs t: témoin vs castré traité à la testostérone ; CT vs C: castré vs castré traité à la testostérone ; CEL: la surface cellulaire; N: la surface nucléaire ; N / C: Rapport nucléo-cytoplasmique ; m: moyenne ; ns: non significatif ; \*: signification ; Diff: Différence.

**Tableau XI:** Influence de la castration sur l'immunoréactivation des RA au niveau de la zone fasciculée corticosurrénalienne chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâles adultes: différences en pourcentage et signification statistique des différences.

Lots de Gt	m1	m2	P	Diff en%	Évaluation semi quantitatif
C vs t	29,65	51,25	0,030674	72,8532333	++
CT vs t	29,65	28,52	0,982132	-3,8111298	+++
CT vs C	51,25	28,52	0,024809	-44,348898	++

**Gt :** *Gerbillus tarabuli* ; **C vs t :** témoin vs castré ; **CT vs t :** témoin vs castré traité à la testostérone ; **CT vs C :** castré vs castré traité à la testostérone ; **m :** moyenne ; **Diff :** Différence ; **++ :** > 25% des cellules modérément marqués ; **+++ :** >50% des cellules fortement marqués.

**Tableau XII:** Influence de la castration sur l'immunoréactivation des RA au niveau de la zone fasciculée corticosurrénalienne chez la gerbille *Gerbillus tarabuli* mâle adulte.

Lots de Gt			t	C	CT
concentration de Cortisol	plasmatique	ng/ml	36,4±12,31	70,6±22,54	9,4±3,35
	surrénalien	absolu ng/surr	120,4±29,79	174,09±48,37	55,06±10,32
		relative ng/mg ps	8,6±2,027	12,02±2,79	3,4±0,56

**Gt :** *Gerbillus tarabuli*; **t :** témoin ; **C :** castré ; **CT :** castré traité

**Tableau XIII:** Influence de l'orchéectomie sur les teneurs plasmatiques et surrénalien en cortisol, chez la gerbille *Gerbillus tarabuli*: différences en pourcentage et signification statistique des différences.

Lots de Gt				m1	m2	P	signification	Diff en%
Concentration de Cortisol	plasmatique	C vs t	ng/ml	36,45	70,69	0,31	ns	93,93
		CT vs t		36,45	9,48	0,39	ns	-73,99
		CT vs C		70,69	9,48	0,01	*	-86,58
	surrénalien	C vs t	ng/surr	120,4	174,09	0,44	ns	44,59
		CT vs t		120,4	55,06	0,28	ns	-54,26
		CT vs C		174,09	55,06	0,03	*	-68,37
		C vs t	ng/mg ps	8,68	12,02	0,56	ns	38,47
		CT vs t		8,68	3,4	0,95	ns	-60,82
		CT vs C		12,02	3,4	0,76	ns	-71,71

**Gt :** *Gerbillus tarabuli* ; **C vs t :** témoin vs témoin ; **CT vs t :** castré traité vs témoin ; **CT vs C :** castré vs castré traité ; **m :** moyenne ; **ns :** non significatif ; **\***: signification ; **Diff :** Différence.

**Tableau XIV:** Influence de l'orchéectomie sur ACTHémie chez la gerbille *Gerbillus tarabuli*.

Lots de Gt	T	C	CT
ACTHémie (pg/ml)	143,7+45,0	85,5+22,8	83,0+27,7

**Gt :** *Gerbillus tarabuli*; **t:** témoin ; **C:** castré ; **CT:** castré traité.

**Tableau XV:** Influence de l'orchéectomie sur ACTHémie chez la gerbille *Gerbillus tarabuli*: différences en pourcentage et signification statistique des différences.

Lots de Gt	ACTHémie				
	m1	m2	P	signification	Diffé en %
<b>C vs t</b>	143,7	85,5	0,456291	ns	-40,5
<b>CT vs t</b>	143,7	83,0	0,495743	ns	-42,2
<b>CT vs C</b>	85,5	83,0	0,999471	ns	-2,9

**Gt :** *Gerbillus tarabuli* ; **C vs t :** témoin vs témoin; **CT vs t:** castré traité vs témoin ; **CT vs C:** castré vs castré traité ; **m:** moyenne ; **ns:** non significatif ; **\***: signification ; **Diff:** Différence.

