



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

Université SAAD DAHLEB Blida _1_

Faculté Des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Des Population et Des Organismes

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en
Biologie

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

Effet de la *Curcuma Longa L* sur l'hyperlipidémie, les taux
plasmatiques de la testostérone et structurales du testicule chez le
lapin mâle soumis à un régime enrichi en lipides.

Réalisé par :

- HEBBOUCHE Amina
- LARBI Radia

Soutenu le : 17/10/2020

Jury d'évaluation :

President: Mr. BESSAAD Mohamed el Amin	MCB	U.BLIDA 1
Examinatrice : Mme. ZATRA Yamina	MCB	U.BLIDA 1
Promotrice: Mme. BIREM Zahia	MCB	U.BLIDA 1

Année universitaire : 2019/2020

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY Monsieur Mohammed El Amine BESSAAD «Maitre de conférences B, Faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 »

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous avons toujours été impressionnées par votre gentillesse et votre modestie, et nous n'avons cessé d'apprécier vos compétences et votre expérience qui vous valent l'estime de tous.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

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

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre Claire voyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Veillez chère Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE MÉMOIRE Madame ZATRA Yamina « Maitre de conférences B, Faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Saad Dahleb Blida 1 »

Vous nous faites un grand bonheur en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

DEDICACE :

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

A MA CHÈRE MÈRE

Ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterne qui éclaire mon chemin, tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte. En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entouré.

A LA MÉMOIRE DE MON CHÈRE PÈRE BELKACEM

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence, j'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour, que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

A MON FIANCÉ YASSINE

Pour son amour, son soutien moral, sa joie, son encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordée.

A MA CHÈRE SŒUR ET MON CHÈRE FRÈRE

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

POUR MON BINÔME RADIA

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

A MES CHÈRES AMIES

Madina, Asma, Chems el Amel, Ouarda et la liste est longue, pour votre fidèle amitié et les bons moments passés ensemble tout au long de mes études et en dehors, Que Dieu vous protège et vous bénisse.

A TOUTE MA FAMILLE

Amina

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que je dédie ce modeste travail :

A ma tendre Mère : Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A mon très cher père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A ma très chère sœur Baya : Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs. Tu as été à mes cotés pendant toutes les étapes de ce travail, puisse Allah te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mon très cher frère Ayoub : Mon petit frère que j'adore, présent dans tous mes moments d'examens par ses belles surprises sucrées. A qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite et de sérénité.

A ma grande mère chérie : Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêtez longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A mes chères tantes spécialement Fatima Zohra et Aïcha : je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer mon affection. Trouvez ici l'assurance de mon profond respect de mon fidèle attachement.

A mes chères cousins et cousines spécialement :

Yakine et Ibtissem : Vous êtes mes douceurs sœurs, mes super copines, Je vous aime d'un amour fraternel venu du cœur.

Salah Eddine : Mon cousin préféré, Tu es mon petit frère que j'aime d'un amour fraternel fait de lumière.

A mon binôme Amina d'avoir eu le courage d'achever ce travail, et à toute sa famille.

A mes amies Soumia et Dounia : En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble.

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

Radia

Résumé

But : l'objectif principal de la présente étude est d'analyser les effets thérapeutiques bénéfiques de la poudre de *Curcuma Longa* sur les désordres métaboliques, hormonaux et morphométriques du testicule, chez le lapin soumis au régime enrichi en huile de palme.

Matériel et méthodes : l'expérimentation s'est déroulée au niveau de la station expérimentale de l'université de Blida -1- (USDB), celle-ci a durée de 19 semaines et porte sur 15 lapins, leurs âge est de 3mois±1mois, de sexe male, ayant un poids variant entre 2320g et 2980g.

Ces animaux sont répartis comme suit :

- Un lot témoin (**LT**), constitué de 5 animaux ; recevant l'aliment standard.
- Un deuxième lot de 10 animaux expérimentaux (**LE**), soumis à un régime standard hyperlipidique.
- Au bout de 14 semaines d'expérimentation ; un lot de 5 animaux expérimentaux sont traités par la poudre de *Curcuma longa* (**LC**), pendant 5 semaines.

Le suivi de l'ensemble des animaux concerne : le poids corporel, le dosage de certains paramètres biochimiques comme la glycémie, les triglycérides, le cholestérol total, les fractions HDLc et LDLc, le dosage hormonal de la testostérone.

Les testicules sont prélevés, pesés et fixés dans le formol 10 %.

Résultats : nos résultats montrent que le régime hyperlipidique pendant 19 semaines a induit : une régression significative du poids corporel, une hyperlipémie, aussi une dysfonction de l'axe gonadotrope, marquée par une hypotestostéronémie, une baisse significative du poids absolu des testicules droits, une régression non significative du volume et du poids relatif des testicules droits et gauches, une augmentation non significative du volume des épидидymes droits et gauches.

La poudre de la *Curcuma longa* améliore le poids corporel des lapins expérimentaux. Cette plante exerce aussi un effet antihyperlipidémiant, en diminuant la triglycéridémie, la cholestérolémie et la fraction athérogène LDL-cholestérol. Egaleme nt celle-ci corrige l'hypogonadisme, en réformant la sécrétion des taux plasmatiques de la testostérone, augmentant légèrement le volume des testicules droits et aussi celui des épидидymes droits et gauches. Ces effets bénéfiques puissants nous permettent d'augmenter l'utilisation de cette plante médicinale.

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

Abstract

Aim: the main objective of this study is to analyze the beneficial therapeutic effects of Turmeric *Curcuma Longa* powder on metabolic, hormonal and morphometric disorders of the testis, in rabbits subjected to the palm oil enriched diet.

Material and methods: the experiment was carried out at the Experimental Station of the University of Blida -1- (USDB), it lasted 19 weeks and involved 15 rabbits, their age was 3 months \pm 1 month, male sex, with a weight ranging between 2320g and 2980g.

These animals are distributed as follows:

- A control lot (**LT**), consisting of 5 animals; receiving the standard feed.
- A second batch of 10 experimental animals (**LE**), receiving a standard hyperlipidic diet.
- After 14 weeks of experimentation; a batch of 5 experimental animals are treated with *Curcuma longa* (**LC**) powder for 5 weeks.

The monitoring of all the animals concerns: body weight, the dosage of some biochemical parameters such as glycemia, triglycerides, total cholesterol, fractions, etc. HDLc and LDLc, the hormone testosterone assay.

The testes are taken, weighed and fixed in 10% formalin.

Results: Our results show that the hyperlipidic diet for 19 weeks induced: a significant regression of body weight, hyperlipidemia, also a dysfunction of the gonadotropic axis, marked by hypotestosteronemia, a significant decrease in the absolute weight of the right testicles, a non-significant regression of the volume and relative weight of the right and left testicles, a non-significant increase in the volume of the right and left epididymides.

Curcuma longa powder improves the body weight of experimental rabbits. This plant also exerts an antihyperlipidemic effect, by decreasing triglyceridemia, cholesterol and the atherogenic fraction LDL-cholesterol. It also corrects hypogonadism, by reforming the secretion of plasma levels of testosterone, slightly increasing the volume of the right testicles and also that of the right and left epididymides. These powerful beneficial effects allow us to increase the use of this medicinal plant.

Keywords: *Curcuma Longa L*, hyperlipidic diet, rabbit synthetic strain, testis, testosterone.

الهدف: الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحليل الآثار العلاجية المفيدة لمسحوق الكركم لونها على الاضطرابات الأيضية والهرمونية والمورفولوجية للخصية ، في الأرانب الخاضعة لنظام غذائي غني بزيت النخيل.

المواد والطرق: أجريت التجربة في المحطة التجريبية بجامعة البليدة -1 (USDB)، واستغرقت 19 أسبوعًا وشارك فيها 15 أرنبًا ، أعمارهم 3 أشهر \pm 1 شهر ، جنس ذكور ، بوزن يتراوح بين 2320 جم 2980 جرام

يتم توزيع هذه الحيوانات على النحو التالي:

- قطعة تحكم (LT) مكونة من 5 حيوانات ؛ يخضعون لنظام غذائي عادي

- دفعة ثانية مكونة من 10 حيوانات تجريبية (LE) ، تتلقى حمية غذائية عالية الدهون.

- بعد 14 أسبوعًا من التجارب ؛ يتم معالجة مجموعة من 5 حيوانات تجريبية بمسحوق كركم لونها (LC) لمدة 5 أسابيع.

تتعلق مراقبة جميع الحيوانات بما يلي: وزن الجسم ، تحديد بعض البارامترات الكيميائية الحيوية مثل نسبة السكر في الدم ، والدهون الثلاثية ، والكوليسترول الكلي ، والكسور HDLc و LDLc ، اختبار هرمون التستوستيرون.

يتم نزع ووزن وتثبيت الخصيتين في فورمالين بنسبة 10٪.

النتائج: أظهرت نتائجنا أن اتباع نظام غذائي مفرط الدهون لمدة 19 أسبوعًا تسبب في حدوث: تراجع كبير في وزن الجسم، فرط شحميات الدم ، أيضًا اختلال وظيفي في محور موجهة الغدد التناسلية ، يتميز بنقص هرمون التستوستيرون في الدم ، وانخفاض كبير في الوزن المطلق للخصيتين اليمنى ، وعدم تراجع كبير في الحجم والوزن النسبي للخصيتين اليمنى واليسرى ، زيادة غير كبيرة في حجم البربخ الأيمن والأيسر.

مسحوق كركم لونها يحسن وزن جسم الأرانب التجريبية. يمارس هذا النبات أيضًا تأثيرًا مضادًا لفرط شحميات الدم ، عن طريق تقليل الدهون الثلاثية في الدم والكوليسترول والجزء المسبب لتصلب الشرايين LDL-cholesterol. كما أنه يصحح قصور الغدد التناسلية ، عن طريق إصلاح إفراز مستويات هرمون التستوستيرون في البلازما ، مما يزيد قليلاً من حجم الخصيتين اليمنى وكذلك حجم البربخ الأيمن والأيسر. وهذا يسمح لنا بزيادة ميزة استخدام هذا النبات الطبي.

الكلمات المفتاحية: الكركم لونها ، حمية مفرطة الدهون ، سلالة اصطناعية للأرانب ، الخصية ، التستوستيرون.

Liste des Abréviations

Liste des Abréviations

ABP	Androgen-Binding Protein
ACAT hépatique	Acyl-CoA Cholestérol Acyl Transférase
AMH	Hormone Anti-Mullerienne
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
3β-HSD	3 β -Hydroxy-Steroid Dehydrogenase
CD36	Cluster of differentiation 36
COX-2	Cyclooxygenase-2
DHEA	Déhydroépiandrostérone
Ect2	Oncogène de la séquence 2 de transformation des cellules
EF-24	Analogue structurel de la curcumine épithéliale
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropine Releasing Hormone
hCG	Gonadotrophine Chorionique humaine
HDL	High Density Lipoprotein cholesterol
HFD	High Fat diet
HMG-CoA réductase	L'hydroxyl-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase
INRA	Institut Nationale de la Recherche Agronomique
ISCH	Interstitial Cell Stimulating Hormon
ITELV	Institut Technique des Elevages
LC	Les animaux traités au curcuma
LCAT	Lécithine Cholestérol Acyl Transférase
LDL	Low Density Lipoprotein cholesterol
LE	Lot d'animaux Expérimentaux
LH	Luteinizing Hormone

Liste des Abréviations

LT	Lot d'animaux Témoins
MMP	Métalloprotéinase matricielle
oxLDL	Les lipoprotéines de basse densité oxydées
P38 MAPK	Protein 38 Mitogen-Activated Protein Kinases
P450Sc	Enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol
PBR	Peripheral Benzodiazepine Receptor
PGF2	La prostaglandine E2
PKA	Protéine Kinase A
REG	Réticulum Endoplasmique Granuleux
REL	Réticulum Endoplasmique Lisse
RHL	Régime Hyperlipidique
STAR	Steroidogenic Acute Regulatory protein
TG	Triglycéride
TNF	Tumor Necrosis Factor α
VLDL	Very low density lipoprotein

Liste des tableaux

N°	Titre de tableau	page
1	Les dénominations du Curcuma.	4
2	Valeur nutritionnelle et énergétique de <i>Curcuma Longa</i> L pour 100 g.	7
3	Composition chimique de <i>Curcuma longa</i> L.	9
4	La fonction testiculaire est soumise par divers facteurs et hormones.	36
5	Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	51
6	Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	52
7	Poids relatifs des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	55
8	Volume des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	58
9	Volume des épидидymes droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	60
10	Valeurs moyennes de quelques paramètres biochimiques plasmatiques chez les lapins témoins, nourris au RHL_{HP} et traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	62
11	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano mole / l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	66

Liste des figures

N°	Titre des figures	Page
1	Classification phylogénétique du végétal <i>Curcuma</i> .	5
2	Quelques espèces de curcumine.	6
3	<i>Curcuma Longa</i> (A) et son rhizome (B) sous forme fraîche.	7
4	Structures chimiques des différents curcuminoides.	11
5	Cibles moléculaires de la curcumine.	13
6	Différentes enzymes médiatrices de l'activité antioxydante de la curcumine.	14
7	Effet de la curcumine comme piègeurs des ROS et RNS.	15
8	Site de réaction de la curcumine avec les radicaux libres.	16
9	Inhibition de la réponse immune par la curcumine.	18
10	Appareil génital du lapin male.	20
11	Structure intra-testiculaire.	22
12	Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin.	23
13	Différentes étapes de la spermatogenèse.	26
14	Régulation de la stéroïdogenèse dans la cellule de Leydig.	28
15	Voies de synthèse de la testostérone au niveau testiculaire.	29
16	Structure du récepteur à la GnRh.	31
17	Récepteur transmembranaire couplé à une protéine G.	33
18	Régulation des hormones testiculaires.	34
19	Régulation hormonale de la reproduction chez le mâle.	35
20	Palmier à huile, <i>Elaeis Guineensis</i> .	37
21	Fruits de palmier à l'huile, <i>Elaeis Guineensis</i> .	38

Liste des figures

22	L'huile de palme.	39
23	Le rhizome de <i>Curcuma Longa</i> frais, séché et réduit en poudre.	40
24	Le broyage du <i>Curcuma Longa</i> .	40
25	Préparation de la solution de <i>Curcuma longa</i> avec l'eau distillée chaude (A) (Originale). Préparation de la mixture réalisée à partir du régime standard supplémenté de 12 g de curcuma mélangé avec une petite quantité de l'eau distillée chaude, puis cette mixture est transformée en pastilles (B). (Originale).	41
26	Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés.	42
27	Aliment granulé distribué pour les lapins.	43
28	Mode de distribution d'eau.	43
29	Inflammation au niveau du testicule.	44
30	Pesée des lapins dès leur arrivée à la station à l'aide de la balance.	45
31	L'appareil génital du lapin.	46
32	Vues dorsales des gonades mâles.	46
33	Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	51
34	Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	53
35	Poids total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	54
36	Poids relatif des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	56
37	Poids relatif total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	57
38	Volume des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	59
39	Volume des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	60
40	Valeurs moyennes de la glycémie (g/l) chez les rats témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	62
41	Valeurs moyennes des triglycérides (g/l) chez les lapins témoins et expérimentaux et expérimentaux traités par la <i>Curcuma longa</i> .	64
42	Valeurs moyennes des HDLc (g/l) chez les lapins témoins et expérimentaux et expérimentaux traités par la <i>Curcuma longa</i> .	65

Liste des figures

43	Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano mole / l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de <i>Curcuma longa</i> .	67
-----------	---	-----------

Table de matières

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Table de matière	
Introduction générale	1
Partie I : Partie bibliographique	
Chapitre I : la plante <i>Curcuma Longa L</i>	3
1- Historique de la plante.....	3
2 -Terminologie	3
3 - Systématique.....	5
4 - Répartition géographique.....	6
5- Descriptions botaniques de la plante.....	6
6- Valeur nutritionnelle et énergétique du <i>Curcuma Longa L</i>	7
7- Composition chimique.....	8
8- Curcuminoïdes	10
8-1. Propriétés physicochimiques.....	10
a- structure chimique	10
b- solubilité	11
c- biodisponibilité.....	12
8-2. Activités biologiques.....	12
a- Mécanisme d'action de la curcumine	12
b- Propriétés antioxydantes.....	13
c-Propriétés anti-inflammatoire.	17
Chapitre II : Appareil reproducteur de lapin mâle	20
1- Anatomie de l'appareil reproducteur mâle.....	20
1.1- Testicule.....	21
1.2- Caractéristique et position des testicules.....	21
1.3- Enveloppe testiculaires.....	22

Table de matières

1- Suivi du poids corporel.....	48
2- Prélèvement sanguin	48
3- Prélèvement d'organes.....	48
Technique analytique	50
I. Dosage des paramètres biochimiques plasmatiques.....	50
1- Dosage du glucose sanguin.....	50
2- Lipémie	50
2.1- Triglycéride	50
2.2- Cholestérol total	51
2.3- HDL cholestérol (HDLc).....	51
2.4 LDL cholestérol (LDLc).....	51
II. Dosage des paramètres hormonaux	52
1- Testostérone	52
III. analyse statistique	52
RESULTATS ET INTERPRETATION	54
I. Poids et paramètres biochimique	54
1- poids corporel	51
2- Morphémitrie des testicules et épидидymes	52
2.1 - Poids absolu des testicules des témoins, expérimentaux et traités par la poudre de <i>Curcuma longa</i>	52
2.2 - volume testiculaire	58
2.3 - volume epididymaire.....	60
3- Paramètre biochimiques.....	62
3.1- Glycémie.....	63
3.2-statut lipidique.....	64
• Triglycéridémie.....	64
• Cholestérolémie.....	65
• Taux des HDL-cholestérol	66
• Taux des LDL-cholestérol.....	66
4- Statut hormonal	66
4.1. Testostéronémie	66
DISCUSSION	68
Poids corporel	68
Paramètres biochimiques plasmatiques chez les animaux témoins, expérimentaux, expérimentaux traités à la poudre du curcuma	68
Glycorégulation	68
Statut lipidique	69

Table de matières

Statut hormonal	71
Testostéronémie chez les lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la Curcuma longa	71
Morphométrie des testicules et épидидyme des lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la Curcuma longa	74
Poids et volume des testicules des lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la Curcuma longa	74
Volume des épидидymes des lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la Curcuma longa	78
Conclusion et perspectives	79
Références bibliographiques	81

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

L'objectif de la présente étude s'intéresse, d'un côté, aux troubles métaboliques ; hormonaux et tissulaires ; induit par un régime alimentaire à base d'huile de palme, riche en acides gras saturés à longue chaîne et d'un autre côté, utilisant des plantes médicinales, permettant d'évaluer leurs propriétés thérapeutiques puissantes, pouvant agir sur le système endocrinien et avoir un impact sur les maladies métaboliques.

Des récents travaux ont montré que la phytothérapie est de plus en plus utilisée, s'appuyant sur l'utilisation des plantes médicinales, qui fournissent des effets bénéfiques de grande envergure et améliorent les désordres métaboliques, en particulier l'hyperlipémie.

Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont ainsi démontré que la curcumine est un agent anti-cancer, anti-inflammatoire, antioxydant, cicatrisant, hypocholestérolémiant, anti-Alzheimer, protecteur contre la cataracte, la rétinopathie diabétique et de nombreuses autres pathologies.

Ces dernières décennies, de nombreuses pathologies métaboliques apparaissent suite au changement de mode de vie notamment la sédentarité, l'alimentation hypercalorique, enrichi en graisse végétale comme l'huile de palme. Cette dernière, constitue la matière première de l'industrie agroalimentaire occidentale (margarineries, biscuiteries et pour la réalisation des fritures). Elle représente un tiers de l'huile végétale produite dans le monde ; c'est la seconde production mondiale après l'huile de soja. L'huile de palme est extraite du mésocarpe des fruits de palmiers à huile (*Elaeis guineensis*), cultivés dans toutes les régions tropicales et notamment en Asie du Sud-Est. Elle renferme une forte proportion d'acides gras saturés 50%, c'est-à-dire 5% d'acide stéarique et 45% d'acide palmitique. Ce dernier est suspecté de posséder un effet hypercholestérolémiant (Denke et Grundy, 1992). Sa surconsommation provoque certaines maladies métaboliques comme l'insulinorésistance, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et le stress oxydatif (Benson *et al.*, 2010). Également, l'acide palmitique induit la synthèse de diacylglycérol (DAG) et de céramide (Chavez *et al.*, 2003), qui s'accumulent dans la cellule, induisant l'inflammation, diminuant l'oxydation mitochondriale et générant le stress oxydatif et activant la voie de signalisation des protéines kinases C (PKC) et c-Jun N-terminal Kinases (JNK), altérant les cascades de signalisation de stimulation de l'insuline, altérant ainsi l'absorption du glucose (Tumova *et al.*, 2016).

Sur la base des études mentionnées ci-dessus, le stress oxydatif et l'apoptose sont les principaux acteurs du régime hyperlipidique, induisant une dysfonction testiculaire. Cependant, les mécanismes responsables de cela restent indéterminés.

Introduction générale

Compte tenu des propriétés antiapoptotiques, antioxydantes et anti-inflammatoires de la poudre de *Curcuma longa*, l'objectif principal de la présente étude est d'examiner ; d'évaluer et d'analyser les effets thérapeutiques bénéfiques de la poudre du rhizome de la *Curcuma Longa L* sur les désordres métaboliques, hormonaux et morphométriques du testicule, chez le lapin, appartenant à souche synthétique soumis au régime enrichi en huile de palme.

**RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES**

Chapitre I : la plante *Curcuma Longa L*

I.1. Historique de la plante :

Le *Curcuma longa*.L est originaire du sud ou du sud-est de l'Asie. Il est le résultat de nombreuses sélections successives au point que l'existence même d'une espèce sauvage de curcuma est remise en question (**Sopher, 1964**).

Depuis des siècles, le curcuma représente une place importante dans la médecine traditionnelle indienne, connue sous le nom de médecine ayurvédique (**Loap, 2008**).

Cette plante était citée dans l'Atharva Veda de l'Inde, dans les anciens écrits sanskrits, en Chine, dans le Pent-sao du VII^{ème} siècle, dans les pays arabes à partir du X^{ème} siècle. Cependant, son utilisation a commencé à diminuer au moyen Âge. Dioscorides l'a nommé *Cyperus*, décrit dans son ouvrage *De Materia Medica* comme une plante indienne proche du gingembre, au goût amer et qui donne une belle couleur jaune (**Kumaretal., 2011**).

Le rhizome était a priori très rare en occident à l'époque, celui-ci semble avoir été introduit en Europe au XIII^{ème} siècle par des marchands arabes. Si bien qu'au XVI^{ème} siècle, il lui a été donné d'autres noms : *Crocus indicus*, turmerack et actuellement, curcuma, qui est dérivé du kurkum arabe et du Karkom hébreu qui signifie jaune (**Kumaret al., 2011**).

En 1450, ce rhizome se retrouve à Francfort sur une liste de drogues à côté du gingembre et du zédoaire. Les premières descriptions de la plante et de l'origine de l'épice arrivent en Europe au XVI^{ème} siècle. Le rhizome se répartit aussi en Afrique.

Le curcuma a été introduit en 1783 en Jamaïque où ce dernier s'est naturalisé. Au milieu du XIX^{ème} siècle, cette plante est citée à Trinidad, à la Dominique et Haïti dans le livre : principales plantes cultivées introduites en Amérique latine depuis 1492 (**Battistini, 1975**).

I.2 Terminologie :

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

Rappels bibliographiques

en référence à la couleur qui provient des substances colorées du rhizome, avec lesquelles les Hindous ont coloré leurs vêtements pour des actes de cérémonie (Lecerf, 2012).

La ressemblance de sa poudre avec l'ocre minéral précieux a donné le terme turmerique (turmeric en anglais), souvent utilisé aux Indes et par les Anglais et qui dérive du latin terra-mérita et du français médiéval terre-mérite (Lecerf, 2012).

De nos jours, cette plante porte diverses appellations suivant les langues :

Tableau 1 : Les dénominations du Curcuma (Loap, 2008)

Langue	Dénomination
Français	Curcuma longa, safran des Indes, souchet de Babylone, terre-mérite
Arabe	Kurkum
Allemand	Kurkumawurzel
Anglais	Turmeric, Indiansaffron
Chinois	Wong geung, yuchin
Hindi	Haldi
Indonésien	Kunyit, daunKunyit (feuilles)
Japonais	Ukon
Javanais, Malais	Temoe lawak
Sanskrit	Haridra
Thailandais	Kha min
Vienamien	Cu nghe (frais), bot nghe (sec et moulu)

Rappels bibliographiques

I.3. Systématique :

Selon la classification phylogénétique **Angiosperms Phylogeny Group3(APG 3 en 2009)**, la plante du *Curcuma longa*.L appartient à La famille des Zingébracés est classée comme suite :

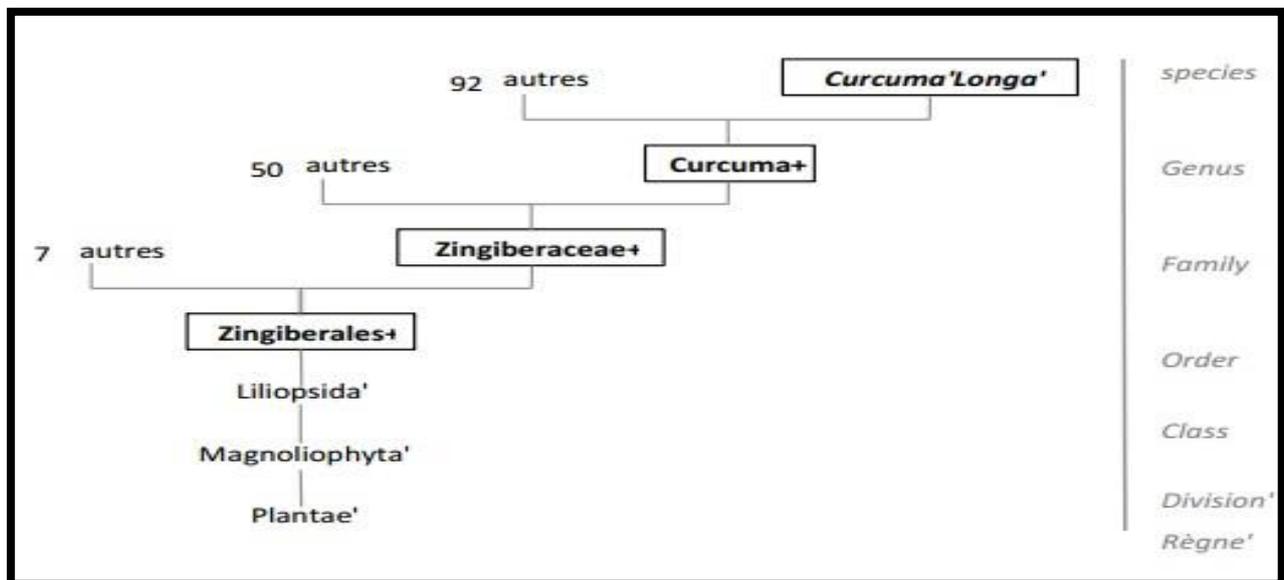


Figure 1 : Classification phylogénétique du végétal *Curcuma* (Jayaprakasha *et al.*, 2005).

L'ordre des Zingibérales descend de la sous-classe des Commelinids (Kumar *et al.*, 2011). D'après la classification phylogénétique, il existe de nombreuses espèces de *Curcumma* dont les propriétés sont exploitées en santé. Parmi lesquelles : le *Curcuma aeruginosa*, *Curcuma amada*, *Curcuma aromatica*, *Curcumabrog*, *Curcumma malabárica* ou encore *Curcuma sylvaticas* (Angel *et al.*, 2013).

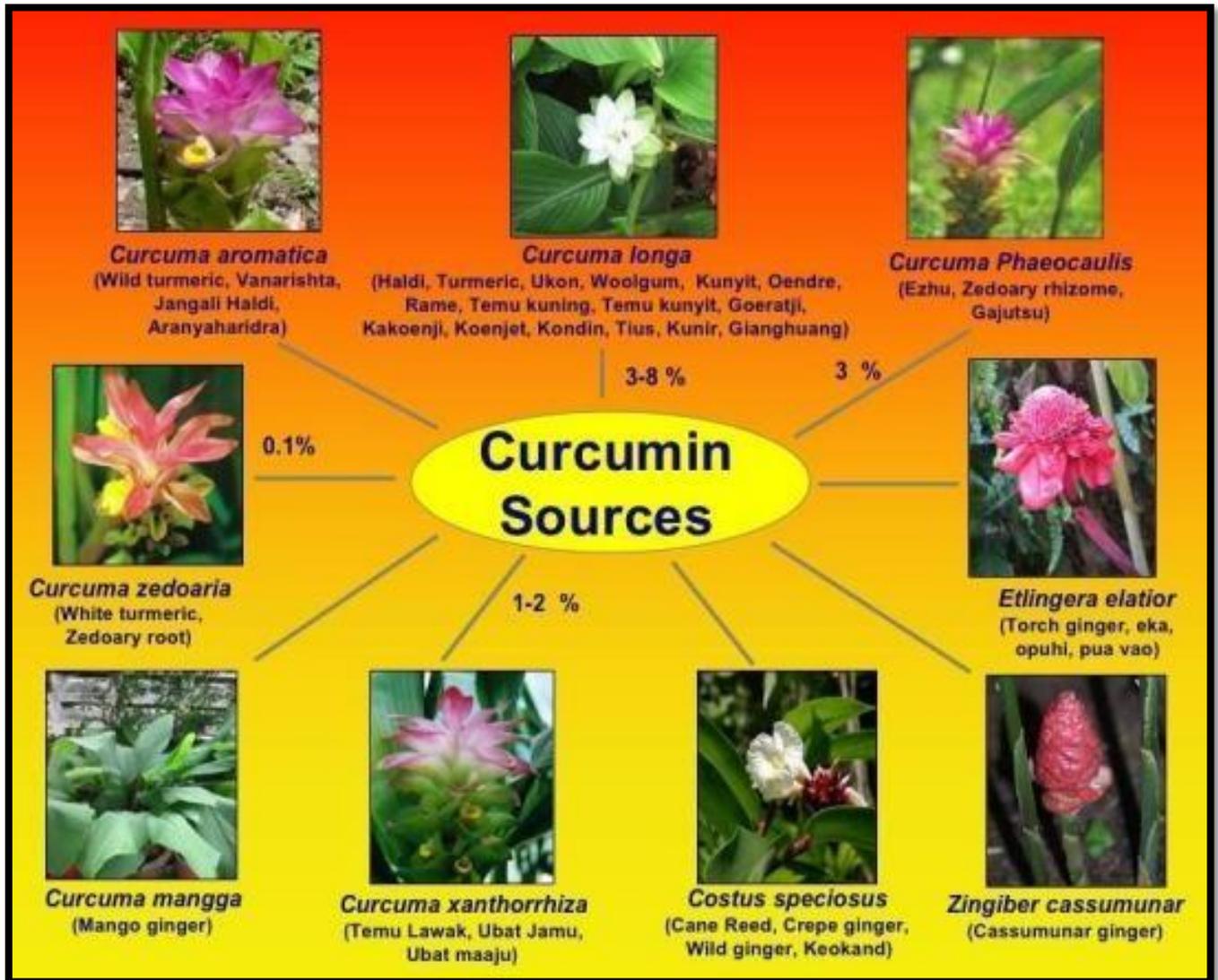


Figure 2 : Quelques espèces de *Curcuma* source de curcumine (Shishodia *et al.*, 2005)

I.4. Répartition géographique

Curcuma longa est originellement répandu dans les régions d'Asie tropicale principalement en Inde, Chine, Malaisie, Indonésie (Araujo *et al.*, 2001), Australie septentrionale, aux précipitations très saisonnières (Akram *et al.*, 2010). La plus grande diversité s'observe dans Ce genre en Inde, Birmanie, Thaïlande, ainsi que dans l'ensemble de l'Afrique continent (Damalas, 2011).

I.5. Descriptions botaniques de la plante :

Curcuma longa L est une plante herbacée vivace, appartenant à la famille de zingberaceae (gingembre) (Fig3.A) (Araujo *et al.*, 2000). Cette plante atteint une hauteur de trois à cinq pied,

Rappels bibliographiques

ses feuilles et fleurs apparaissent jaunes en forme d'entonnoir avec une tige courte. Le rhizome, c'est la partie de la plante utilisée en médecine (**Fig3.B**), *Curcuma longa* séchée est la source de *curcuma*, l'ingrédient qui donne sa poudre de curry couleur jaune caractéristique (**Cheikh Ali, 2013**).



Figure 3: *Curcuma longa* (A) et son rhizome (B) sous forme fraîche (Araujo *et al.*, 2000).

I.6. Valeur nutritionnelle et énergétique du *Curcuma longa* L :

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

Tableau 2 : Valeur nutritionnelle et énergétique du *Curcuma Longa* L pour 100 g (Shahid., 2016)

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

I.7. Composition chimique :

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

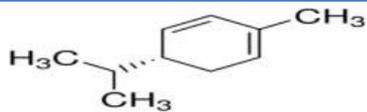
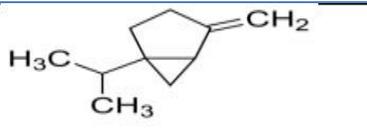
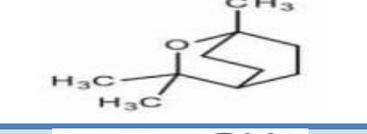
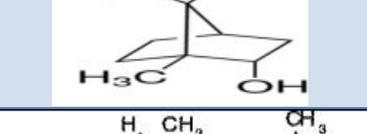
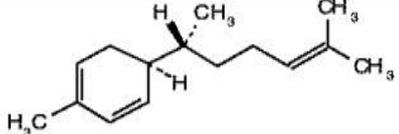
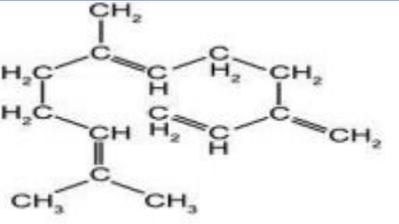
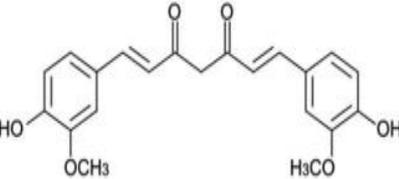
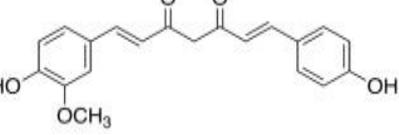
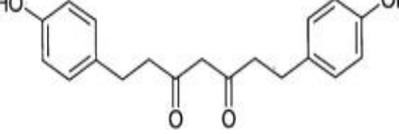
Cette composition fut déterminée progressivement aux grés de bon nombre d'études, une première dans les années 1980, permit d'identifier un sesquiterpène oxygéné le curcylone (**Suzuki et al., 1983**).

Une dizaine d'année plus tard, furent découverts deux ketoalcool sesquiterpènes, les turmérone A et B (**Morikayo et al., 1990**) et cinq nouveaux sesquiterpènes (**Ohshiro et al., 1990**) propres au *Curcuma longa*.L .

Ces études prouvent et démontrent les fortes concentrations de sesquiterpènes présentent chez l'espèce *Curcuma longa* (**Loap, 2008**).

Rappels bibliographiques

Tableau 3 : Composition chimique de *Curcuma longa*. L (Kumar et al., 2011).

Composants	Pourcentage	Structure chimique
Protéines	6.3 %	/
Graisses	5.1 %	/
Minéraux	3.5 %	/
Glucides	69.4 %	/
Humidité	13.1 %	/
Phellandrene	1 %	
Sabinène	0.6 %	
Cineol	1 %	
Borneol	0.5 %	
zingibrène	25 %	 zingiberene
Sesquiterpènes	53 %	
Curcumine	94 %	
Curcumine II	6 %	
Curcumine III	0.3 %	

Rappels bibliographiques

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

I.8. Curcuminoïdes :

La curcumine est le principal composé actif de *Curcuma longa*. L., cette biomolécule a été isolée pour la première fois par Vogel et Pelletier en 1815 (**Kumar et al., 2011**), puis caractérisée par Milobedeska et ses collaborateurs en 1910, sa structure chimique a été déterminée par Roughley et Whitingen en 1973, synthétisé pour la première fois par Lampe et ses collaborateurs en 1913 (**Augustine et al., 2016**).

I.8.1. Propriétés physicochimiques :

a. Structure chimique :

Les curcuminoïdes sont un mélange de curcumine: un différuoylméthane [1,7-bis (4- hydroxy-3-méthoxyphényl) -hepta-1,6-diène-3,5-dione] mélangée avec ses deux dérivés, la déméthoxy [4-hydroxycinnamoyl- (4-hydroxy-3-méthoxycinnamoyl) méthane] et bisdéméthoxy curcumine [bis-(4-hydroxy cinnamoyl) méthane], de formules chimiques brute $C_{21}H_{20}O_6$, $C_{20}H_{18}O_5$ et $C_{19}H_{16}O_4$ respectivement (**Amalraj et al., 2017**).

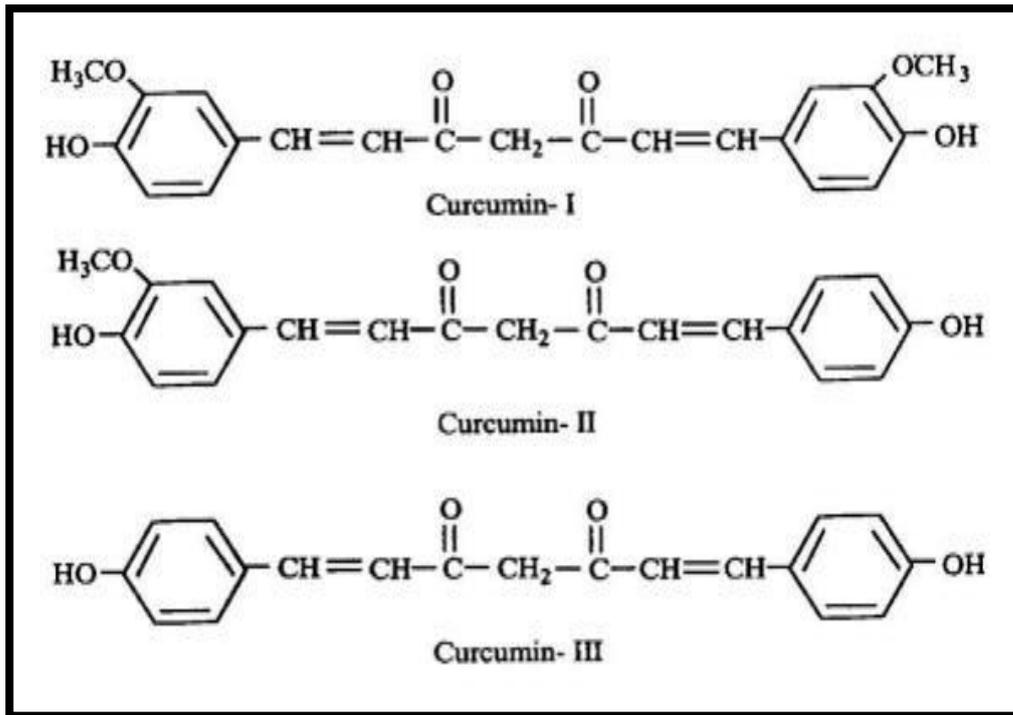


Figure 4: Structures chimiques des différents curcuminoïdes. (Kumar *et al.*,2011).

b. Solubilité :

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

De nombreux glycosides terpéniques, tels que le mogroside V, la paenoflorine, le géniposide, le rubusoside (Ru), le stéviose (Ste), le rebaudioside (RebA) et le monoside de stéviol ont montré la capacité d'améliorer la solubilité d'un certain nombre de composés pharmaceutiquement et médicalement importants avec faible solubilité dans l'eau (Nguyen *etal.*,2014 ; Zhang *etal.*, 2011). Les glucosides de Steviol, tels que Ru, Ste et RebA, sont les principaux composants sucrés des feuilles de *Rubus suavissimus* S. Lee (Rosaceae) et de *Stevia baardiana* Bertoni (Upreti *et al.*,2011). Ru peut augmenter la solubilité de la curcumine de 0,6 mg / ml à 2,3 mg / ml avec une solution de 10 à 10% (p / v) dans l'eau (Zhang *et al.*,2011).

c. Biodisponibilité :

Les essais cliniques de phase I ont montré que la curcumine est non toxique même à des doses élevées de 12 g / jour chez les humains, celles-ci présentent une faible biodisponibilité, les principales explications semblent être dues à une mauvaise absorption, un métabolisme rapide et une élimination systémique rapide.

L'amélioration de la biodisponibilité de la curcumine dépend de nombreuses approches, impliquant l'utilisation d'adjuvant comme la pipérine qui interfère avec la glucuronidation, la curcumine liposomale, les nanoparticules de curcumine, le complexe phospholipide de curcumine, les analogues structurels de curcumine par exemple EF-24, ce dernier montre une absorption rapide, une demi-vie plasmatique maximale. De nombreuses études ont rapporté l'efficacité thérapeutique de la curcumine contre diverses maladies humaines, comprenant le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'arthrite, les maladies neurologiques et la maladie de Crohn. La biodisponibilité améliorée de la curcumine dans un proche avenir est susceptible d'amener ce produit naturel prometteur à l'avant-garde des agents thérapeutiques pour le traitement des maladies humaines (**Anand et al., 2008**).

I.8.2. Activités Biologiques :

La curcumine a montré des propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses après administration orale ou topique. En plus de sa capacité anti-oxydante, cette biomolécule agit à de nombreux niveaux de signalisation cellulaire, sur différentes enzymes, dans l'immunité, le processus d'athérosclérose, l'angiogenèse ou l'adhésion cellulaire. Ses effets sur la transcription génique et l'induction de l'apoptose sont particulièrement intéressants pour envisager son utilisation dans la chimio-prévention et la chimiothérapie des cancers. Les études de phase I ne montrent pas d'effet toxique de cette molécule, même à fortes doses, mais des études de phase II sont nécessaires pour confirmer ces résultats précliniques encourageants (**Lisande et al., 2005**).

a. Mécanisme d'action de la curcumine

La curcumine possède une large gamme d'activités pharmacologiques, comprenant des activités anti-inflammatoires, antioxydantes. Le mécanisme d'action est complexe et probablement multifactoriel. Les cibles moléculaires de la curcumine sont présentées dans la **Fig.5**

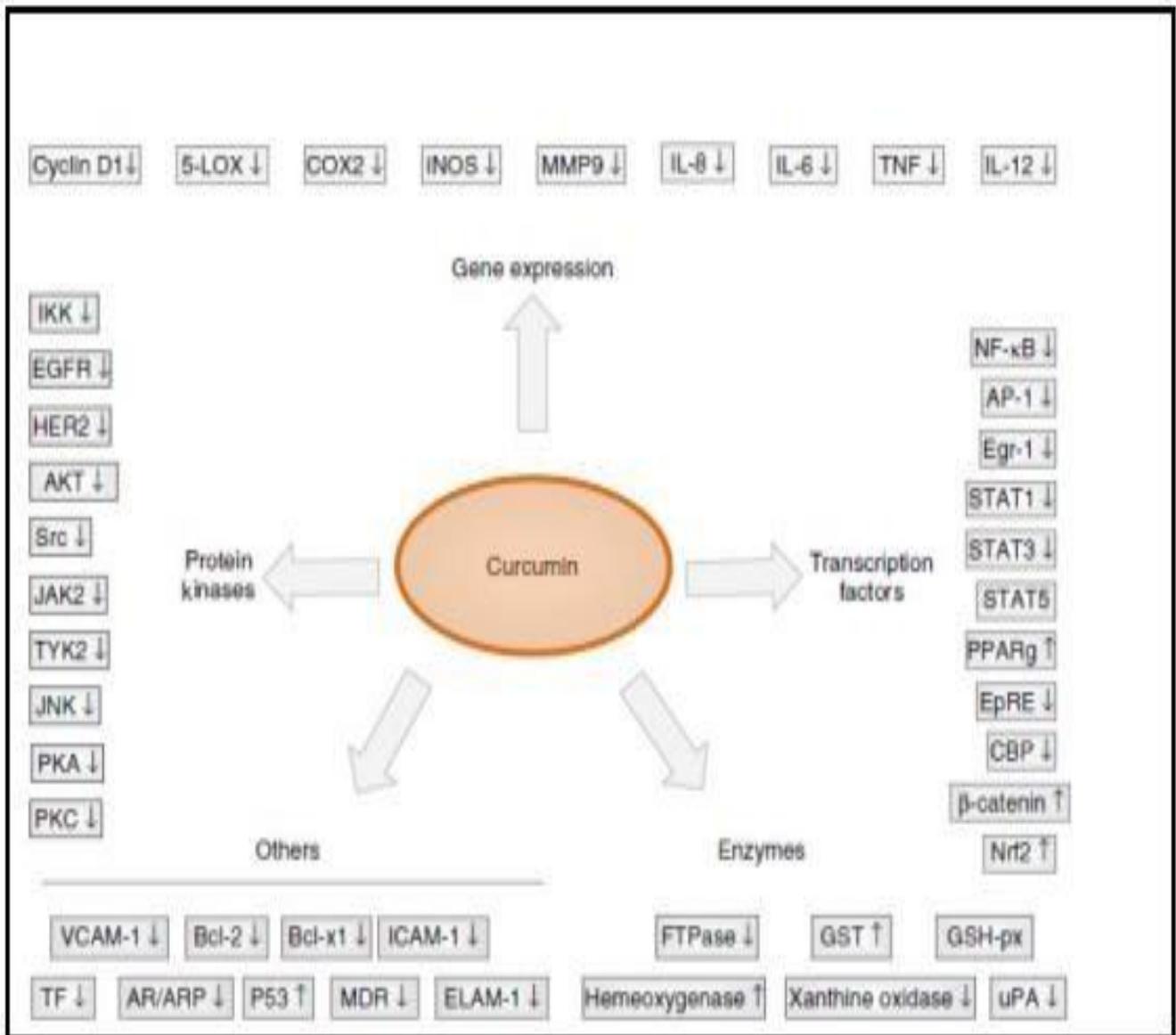


Figure 5: Cibles moléculaires de la curcumine (Watson *et al.*, 2010).

b. Propriétés antioxydantes

La curcumine est considérée comme un antioxydant dix fois plus actif que la vitamine E, son action se fait par différents mécanismes:

- **Par transcription génétique:**

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

Rappels bibliographiques

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

- **Par voie enzymatique**

L'activité antioxydante de la curcumine est médiée par des enzymes antioxydantes telles que le superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase (**Fig. 6**).

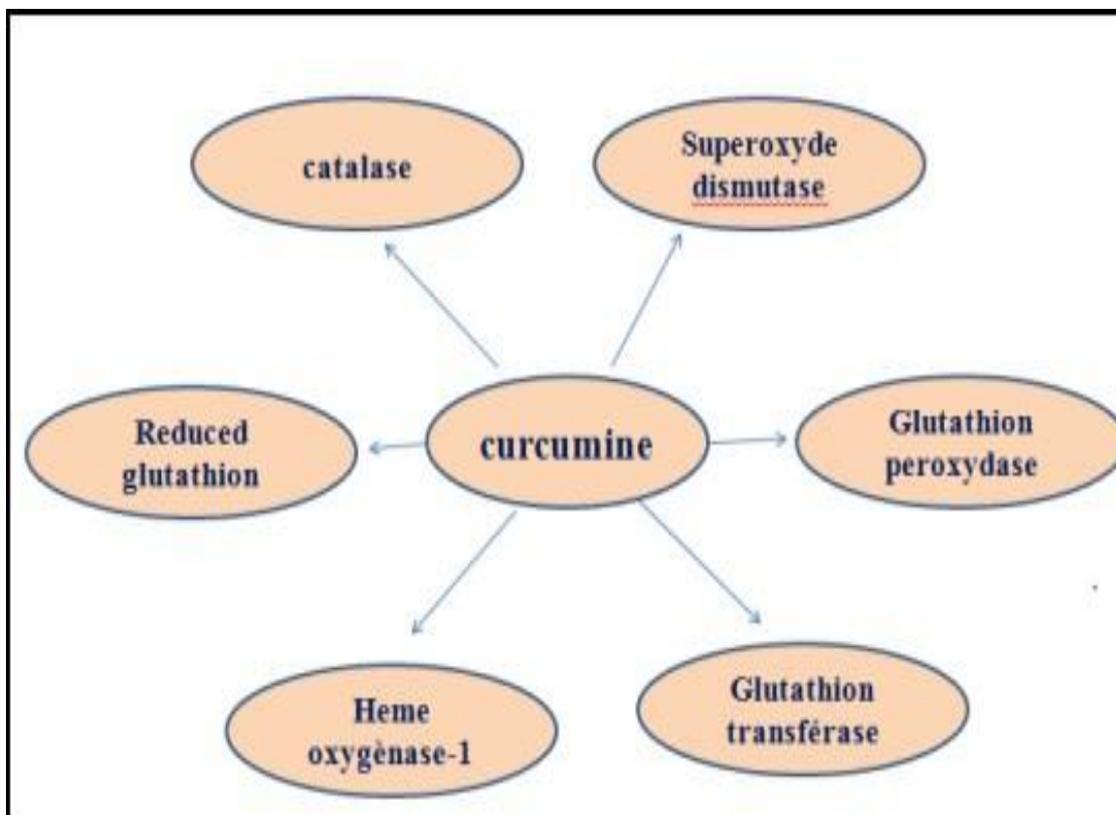


Figure 6: Différentes enzymes médiatrices de l'activité antioxydante de la curcumine. (Corrélation entre le contenu polyphénolique et l'activité antioxydante et antimicrobienne in vitro de *Curcuma longa L*)

Rappels bibliographiques

La curcumine est un accepteur dans la réaction de Michael, ce qui lui permet de réagir avec le glutathion et la thioredoxine. La réaction de la curcumine avec ces composés réduit le glutathion intracellulaire dans les cellules (**Perrone, 2015**).

La curcumine agit comme un piègeur de radicaux libres. Elle protège l'hémoglobine de l'oxydation.

- **Par voie non enzymatique**

In vitro, la curcumine peut inhiber significativement la génération des espèces réactives de l'oxygène (**ERO**), comme les anions superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ainsi que la génération des radicaux nitrites en activant les macrophages, ces derniers jouant un rôle important dans l'inflammation (**Fig.7**).

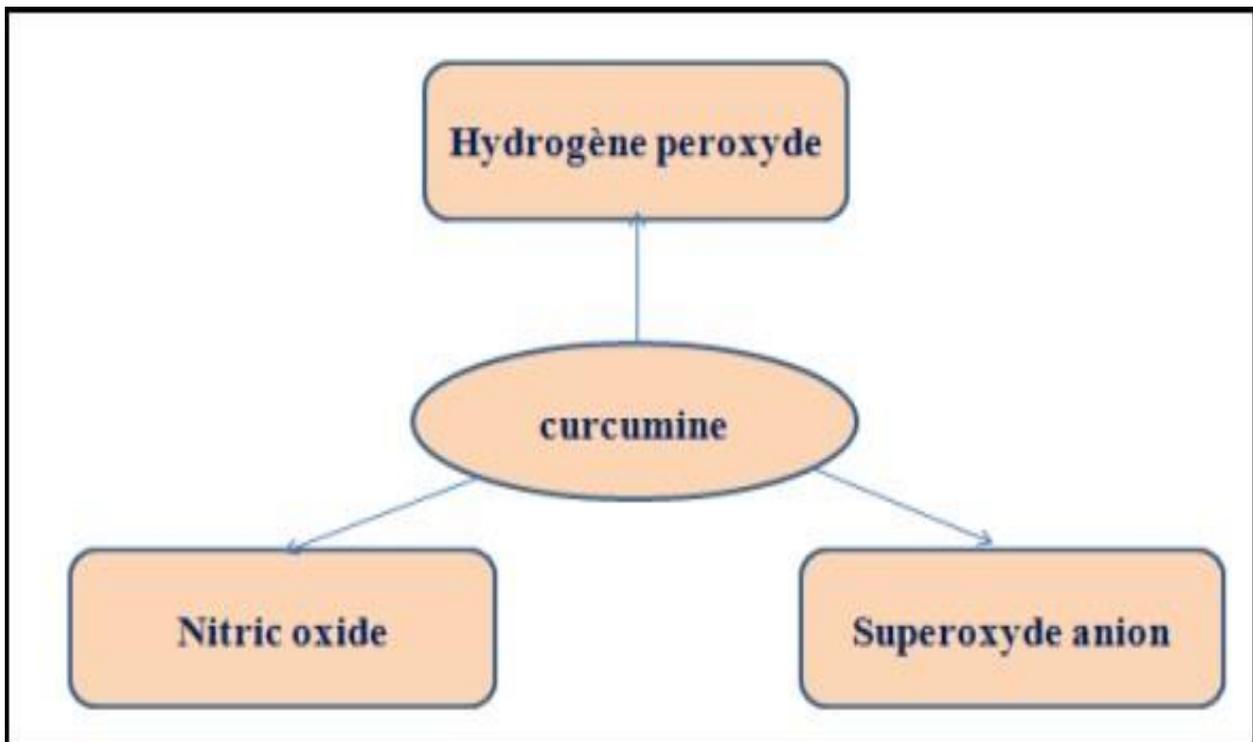
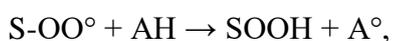


Figure 7 : Effet de la curcumine comme piègeurs de ROS et RNS. (Corrélation entre le contenu polyphénolique et l'activité antioxydante et antimicrobienne in vitro de *Curcuma longa L*)

Le processus antioxydant non enzymatique se fait en deux étapes :



Rappels bibliographiques

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

Les groupements phénoliques peuvent être à l'origine de l'activité antioxydante de la curcumine en libérant un proton comme cela est indiqué sur la **Fig.8**.

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

Les groupements méthylène de la curcumine peuvent également être à l'origine des propriétés antioxydantes de la curcumine comme cela est montré par le mécanisme III. Les radicaux de curcumine formés se stabilisent par résonance ou mésomérie qui correspond à la délocalisation de l'électron au sein de la molécule.

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

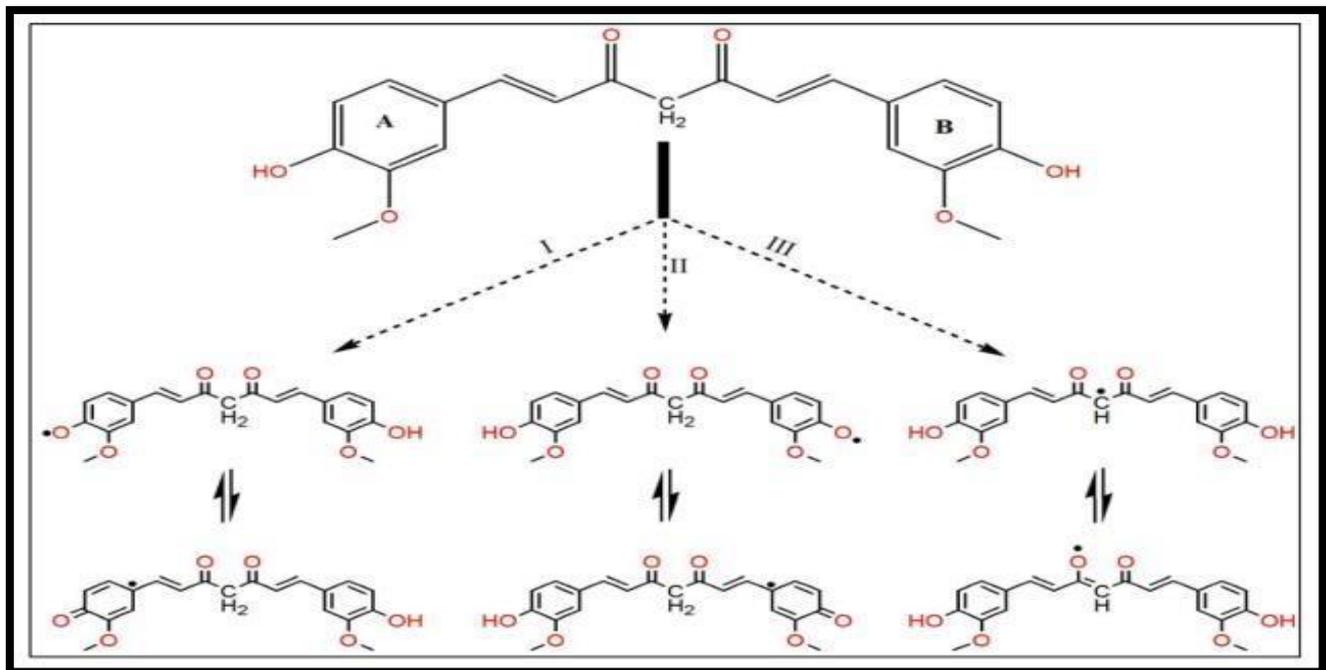


Figure 8: Site de réaction de la curcumine avec les radicaux libres.(Corrélation entre le contenu polyphénolique et l'activité antioxydante et antimicrobienne in vitro de *Curcuma longa L*)

Les groupements phénols et méthylène permettent la neutralisation des radicaux libres. La curcumine ayant libéré un proton se stabilise par mésomérie.

c. Propriétés anti-inflammatoires

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

Des études animales, *in vitro* et *in vivo* démontrent l'efficacité de la curcumine dans la diminution de l'inflammation aiguë et chronique (**Kumar et al., 2011**).

La curcumine intervient dans la réponse inflammatoire en inhibant l'activité des enzymes cyclo-oxygénase-2 (COX-2), lipoxigénase (LOX) et NO-synthase inductible (iNOS). Ces trois enzymes jouent un rôle important dans le processus inflammatoire, comme la formation de PGE2 par la COX-2 à partir d'acide arachidonique (**Jurenka, 2009**).

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

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

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

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

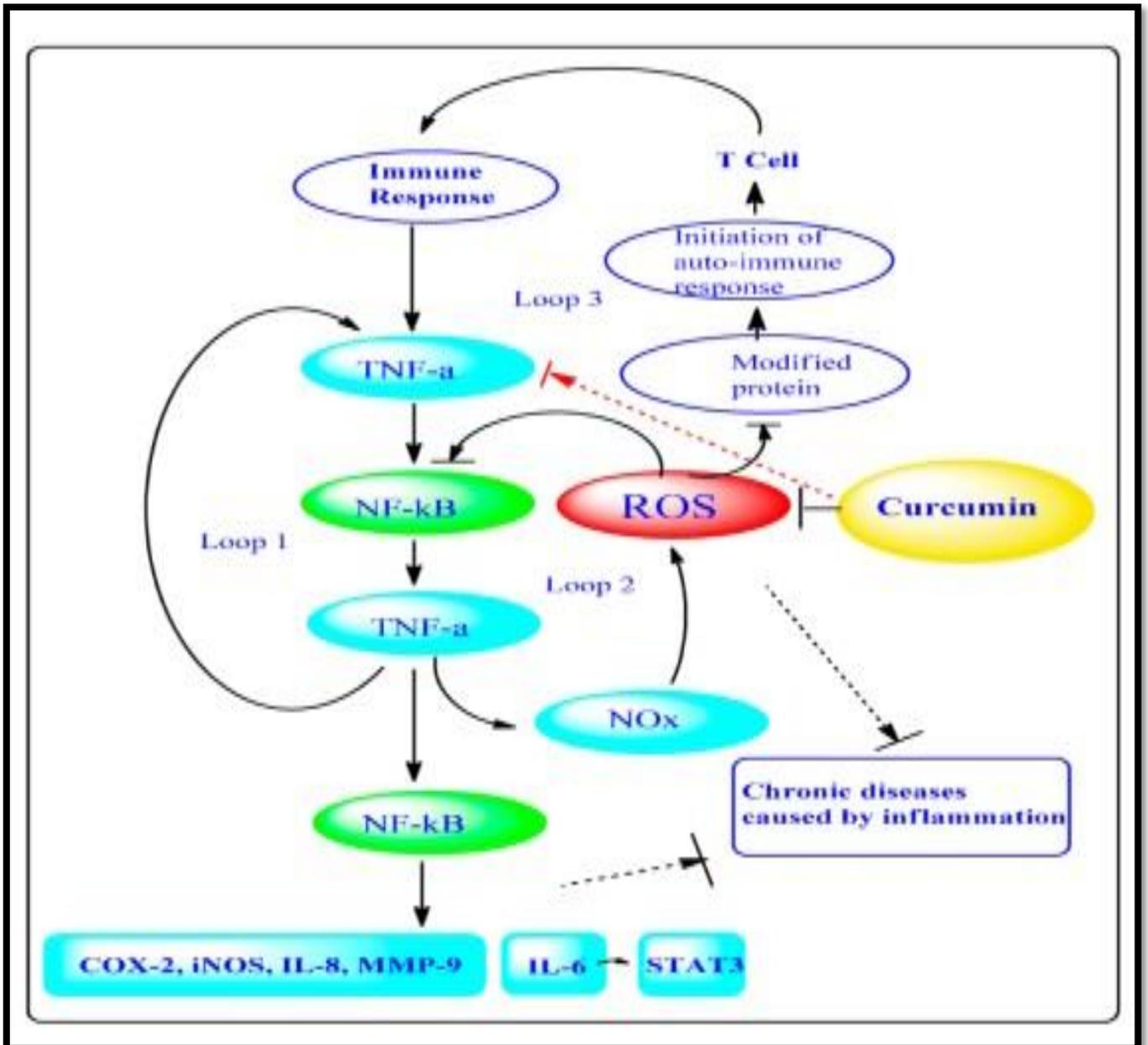


Figure 9: Inhibition de la réponse immunitaire par la curcumine d'après (Heet *al.*, 2015).

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

Elle peut également agir directement sur les facteurs de transcription NF- κ B et TNF- α (Fig.9). L'ensemble de ces mécanismes diminue les risques de développement des maladies chroniques causées par l'inflammation (Youssef., 2016).

Chapitre II. Appareil reproducteur du lapin mâle

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

II.1. Anatomie de l'appareil reproducteur mâle

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

Chez le lapin, l'appareil génital est similaire à ce des autres rongeurs. Ce dernier comporte trois grandes portions ; la première est glandulaire constituée par les testicules, la deuxième est tubulaire, constituée par l'épididyme, le canal différent et l'urètre et la troisième est copulatrice, constituée par le pénis (**Barron, 1976**).

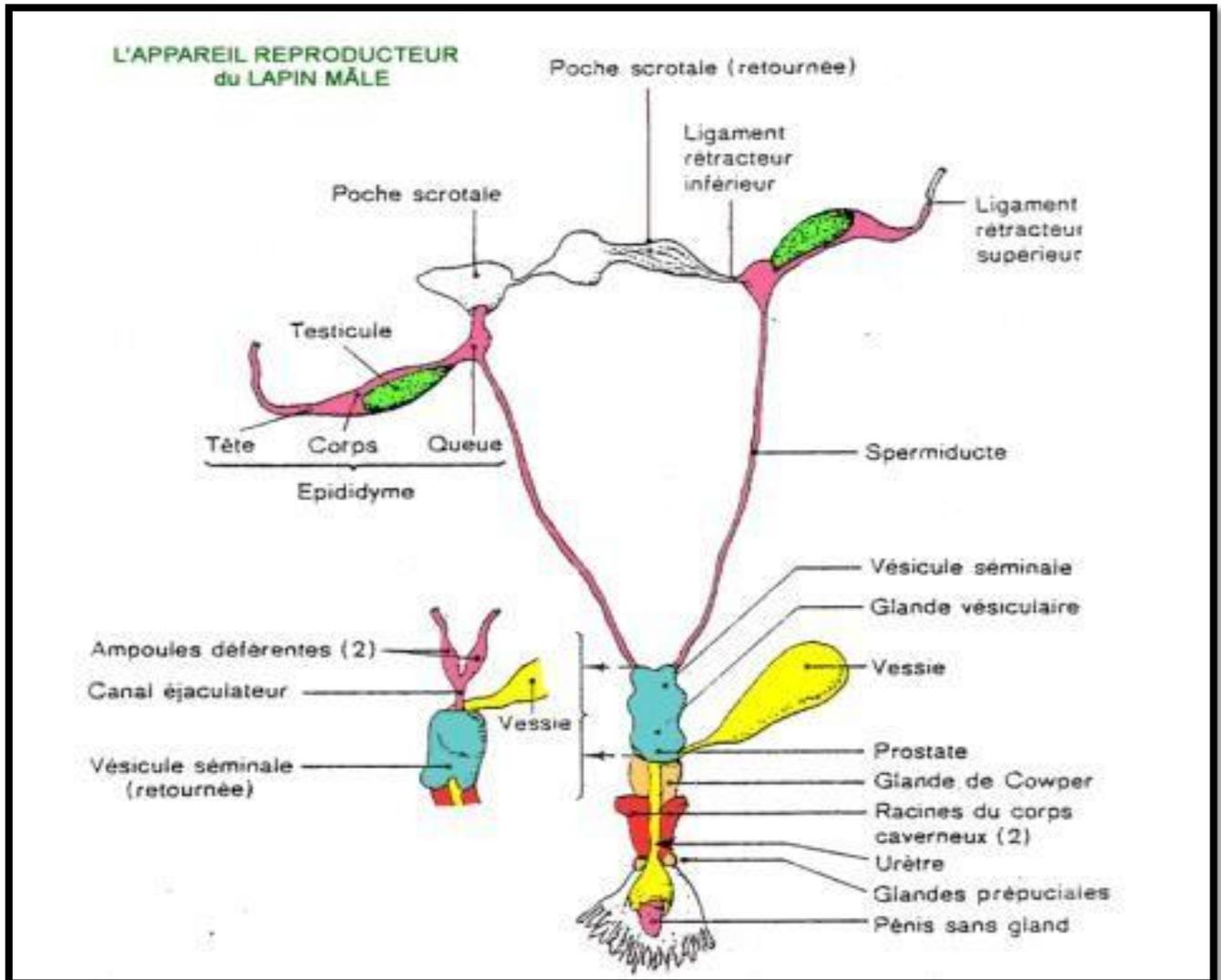


Figure10 : Appareil génital du lapin male (Lebas *et al.*,1996).

II.1. Testicules

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

II.1.2. Caractéristique et position des testicules

Ce sont des organes pairs et pleins, de forme assez régulière, ovales et allongées, amincis aux extrémités et sont légèrement comprimés. Le testicule d'un lapin de 4,5 kg est long de 3 à 3,5cm et large de 1,5cm. Leur poids est de 1,5 à 2 g. Les deux glandes testiculaires font environ

Rappels bibliographiques

1/1000^{ème} du poids vif, leur couleur est rose, de consistance ferme, élastique et sont logés dans les enveloppes testiculaires (**Barone, 1984**).

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

II.1.3. Enveloppes testiculaires :

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

II.2. Histologie du testicule

Le testicule est un organe pair de forme ovoïde, entouré par une enveloppe épaisse et résistance, l'albuginée, qui consiste en une capsule conjonctive fibreuse, s'épaissant encore au niveau de la coiffe épидидymaire et s'enfonçant à l'intérieur du testicule pour former un cône fibreux, le corps highmor, parcouru par un réseau de canalicules, le rete testis (**Fig.11**). De fines cloisons conjonctives partent du corps d'highmor, constituant des septa testis, délimitant 200 à 300 lobules intra-testiculaires. A l'intérieur de chaque lobule, se trouvent 2 à 3 tubules séminifères très long et contournés, lieu de formation des spermatozoïdes. Les tubules séminifères de chaque lobule confluent en un tube droit qui vient s'aboucher dans le rete testis, ce dernier est drainé par des canaux pelotonnés correspondant aux canaux efférent qui se prolonge par le canal de l'épididyme, qui devient ultérieurement le canal déférent (**Vacher et,1999 ; Siffori, 2001**).

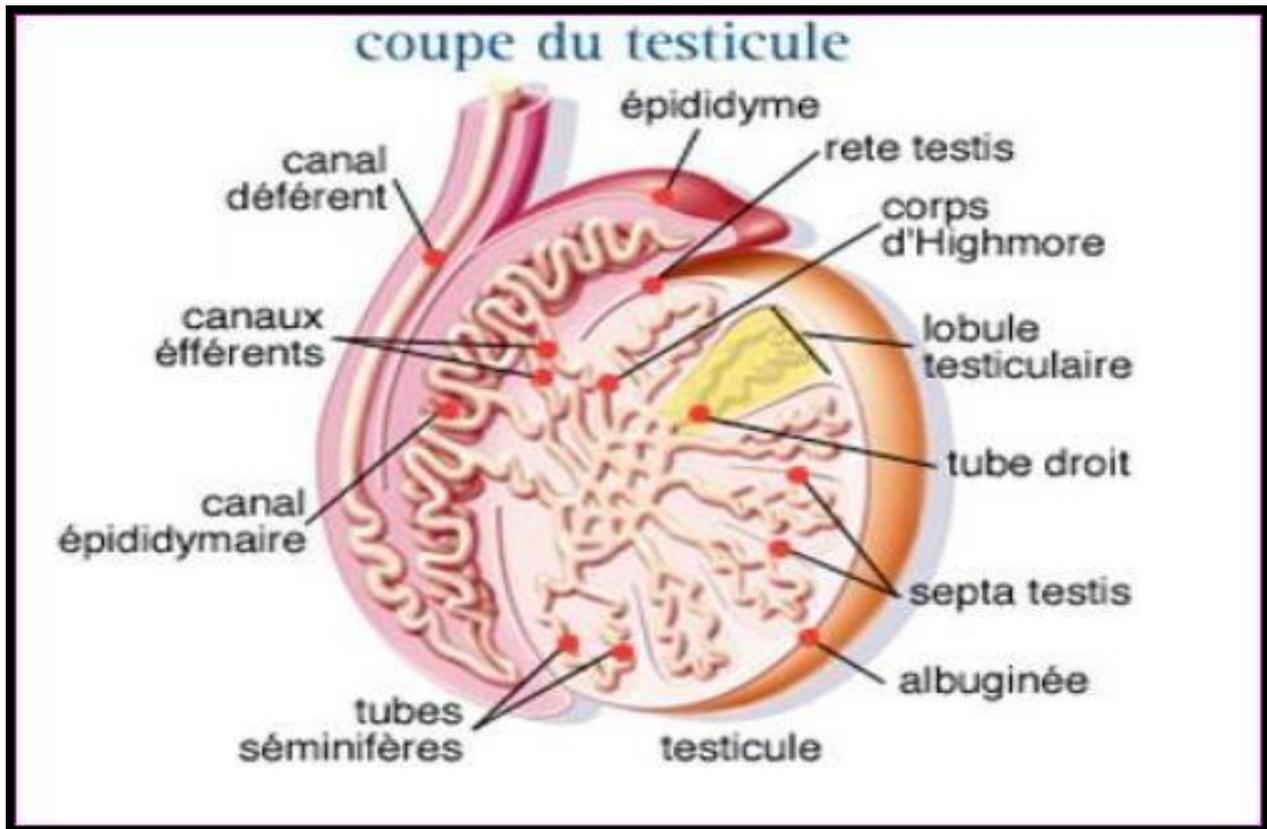


Figure 11 : Structure intra-testiculaires (Muller et Clos, 1997).

II.2.1. Tube séminifères

Les lobules du testicule renferment 2à3 tubes séminifères pelotonnés et peuvent atteindre 70cm chez le lapin. Ces tubules se jettent dans les tubes droits qui s'anastomosent au niveau du corps de highmore, formant un réseau de canalicules, correspondant au rete testis ; d'où partent une dizaine de canaux éférents, traversant l'albuginée pour former la tête de l'épiddyme (Alvarino,1993).

L'épithélium du tube séminifère est constitué de cellules sustentaculaires ou cellules de Sertoli et de cellules germinales à différents stades de la spermatogenèse telles que les spermatogonies et spermatides (Fig.12). Les cellules de Sertoli ont un rôle de protection et de contrôle de la maturation et la migration des cellules germinales (Wrobel,1990).

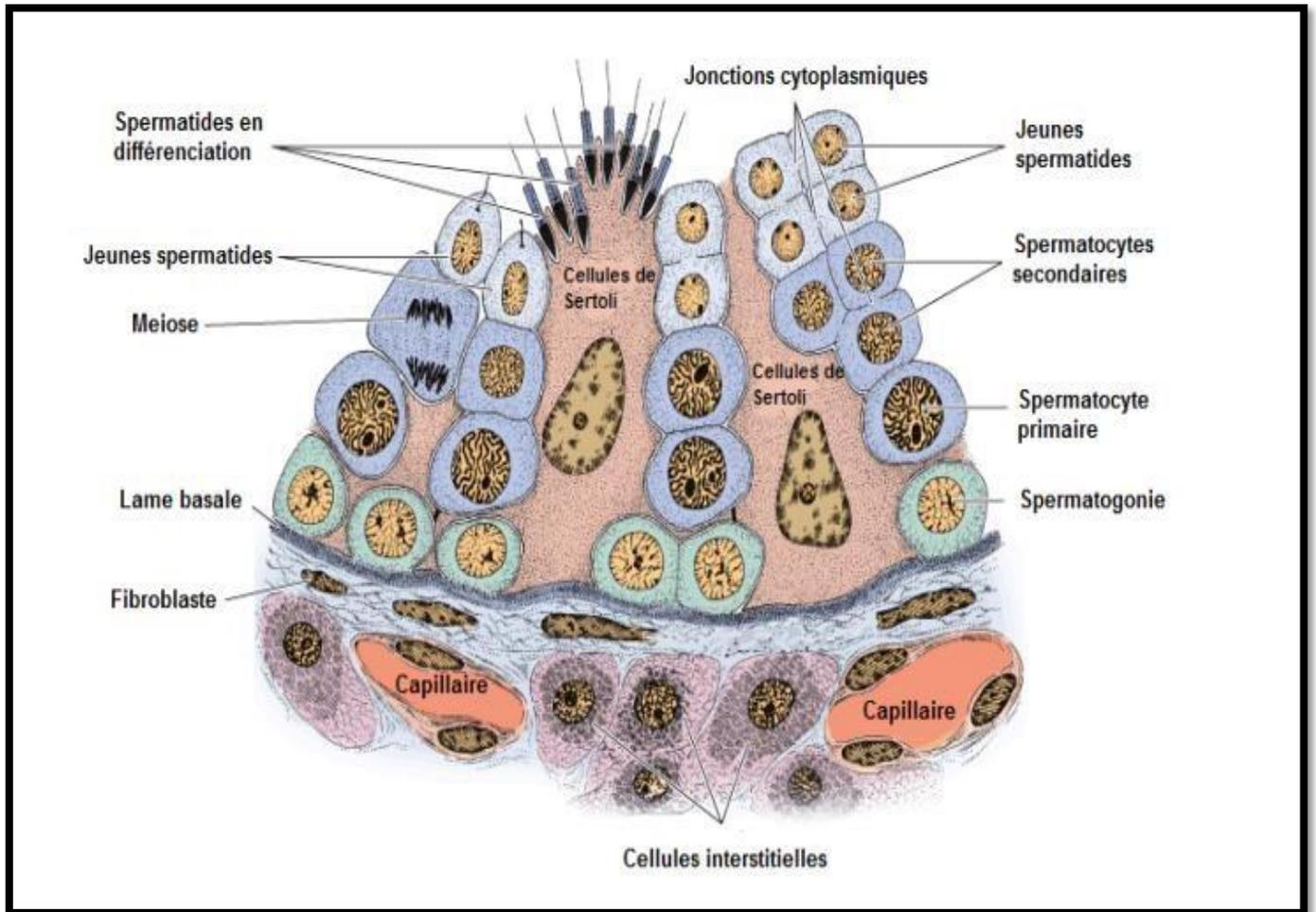


Figure 12: Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin (Junquiera et Carneiro, 2007).

II.2.2. Tissu interstitiel

Le tissu interstitiel est un tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins, lymphatiques et en terminaisons nerveuses, dans lequel sont réparties des cellules interstitielles en amas, appelées cellule de Leydig ainsi que diverses cellules libres de type fibroblastes, macrophages ou encore lymphocytes (Wrobel, 1990).

II.2.3. Cellules de Sertoli

Caractéristiques structurales et fonctions

La cellule de Sertoli est une grande cellule, de forme pyramide, caractérisée par un réticulum endoplasmique granuleux (REG) et un réticulum endoplasmique lisse (REL) développés, un cytosquelette formé de microtubules et un réseau dense de microfilaments d'actine et de filaments intermédiaires. Chaque cellule de Sertoli est connectée aux cellules adjacentes par des jonctions

Rappels bibliographiques

serrées, disposées au aux pole basal, liant deux compartiments, basal et périphérique et central ou adluminal. D'autres types de jonctions relient les cellules de sertoli entre elles et avec les cellules germinales, dont des jonctions d'ancrage et des jonctions communicantes de type Gap (**Hazard et perlemuter, 2000**), rappellent les différentes potentialités des cellules de Sertoli. En effet, ces cellules assurent plusieurs fonctions, contrôlant la maturation et la migration des cellules germinales, assurent la phagocytose des cellules germinales dégénérescentes, participent à des sécrétions bidirectionnelles tubulaires et interstitielles, s'impliquent dans les synthèses stéroïdiennes et protéiques, jouant un rôle protecteur contre les réactions immunitaires.

II.2.4. Cellules de Leydig

Les cellules de Leydig sont des cellules polygonales, groupées en amas autour des capillaires sanguins et entourées par une lame basale discontinue. Elles présentent un noyau rond, contenant de volumineux nucléoles, le cytoplasme est riche en citerne de REL, les mitochondries sont peu nombreuses, de taille variable, présentant des crêtes tubulaires, les enclaves lipidiques sont abondantes dans le cytoplasme des cellules matures. De nombreuses jonctions, de type Gap, desmosome et plus rarement des jonctions septées sont observées au niveau de la membrane plasmique (**Dadoune et Demoulin, 2001**).

II.3. Physiologie de la reproduction

II.3.1. La puberté

Chez le lapin mâle, les premières manifestations de comportement sexuel peuvent apparaître vers 60-70 jours. Cet animal commence alors des tentatives de chevauchement. La puberté apparait juste le moment où les organes reproducteurs du mâle sont capables de produire de façon constante des spermatozoïdes féconds, cette dernière est atteinte vers **4** ou **5** mois, peu après la descente des testicules dans le scrotum. En période de repos, les testicules peuvent remonter en position abdominale. L'âge de la puberté varie avec la race et les conditions d'élevage, notamment l'alimentation. Généralement, les jeunes mâles sont mis à la reproduction à l'âge de 5 mois. La maturité sexuelle, se définit comme le moment où la production journalière de sperme n'augmente plus, celle-ci serait atteinte vers **7,5-8** mois en climat tempéré. Ensuite, la production de sperme récolté reste stable ou décroît légèrement. La production quotidienne, dépendante de nombreux facteurs, est de l'ordre de 2×10^7 spermatozoïdes.

II.3.2. Gamétogenèse

a. Différenciation sexuelle

La différenciation des gonades commence le 16^{ème} jour suivant la fécondation et la production d'hormones androgènes dès le 19^{ème} jour de la gestation. À la naissance, le lapereau a déjà un stock de spermatogonies constitué. Vers 1,5 mois, les premières divisions cellulaires ont lieu et la spermatogénèse commence. Vers 3 à 4 mois, apparaissent les premiers spermatozoïdes, le jeune lapin cherche à s'accoupler, cependant la qualité de la semence est encore faible.

b. Spermatogénèse

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

Le cycle spermatogénétique est un processus complexe conduisant à la réduction chromatique (chez le lapin, $2n = 44$ chromosomes) et implique la réorganisation des composants nucléaires et cytoplasmiques. Les spermatogonies sont transformées en spermatocytes I à $2n$ chromosomes, qui subissent la méiose en donnant des spermatocytes II à n chromosomes. Chaque spermatocyte II donne deux spermatides. Au cours d'une métamorphose complexe ou spermiogénèse, chaque spermatide se transforme en spermatozoïde. En effet, la spermatide est de forme encore arrondie, s'allonge, le cytoplasme glisse le long du noyau vers la zone des centrosomes et s'étire le long du flagelle naissant pour former la gouttelette cytoplasmique. Le spermatozoïde contient essentiellement trois parties : une tête ovale contenant le noyau, la pièce intermédiaire au niveau de laquelle les mitochondries se condensent autour du filament flagellaire, le flagelle assurant le déplacement du spermatozoïde.

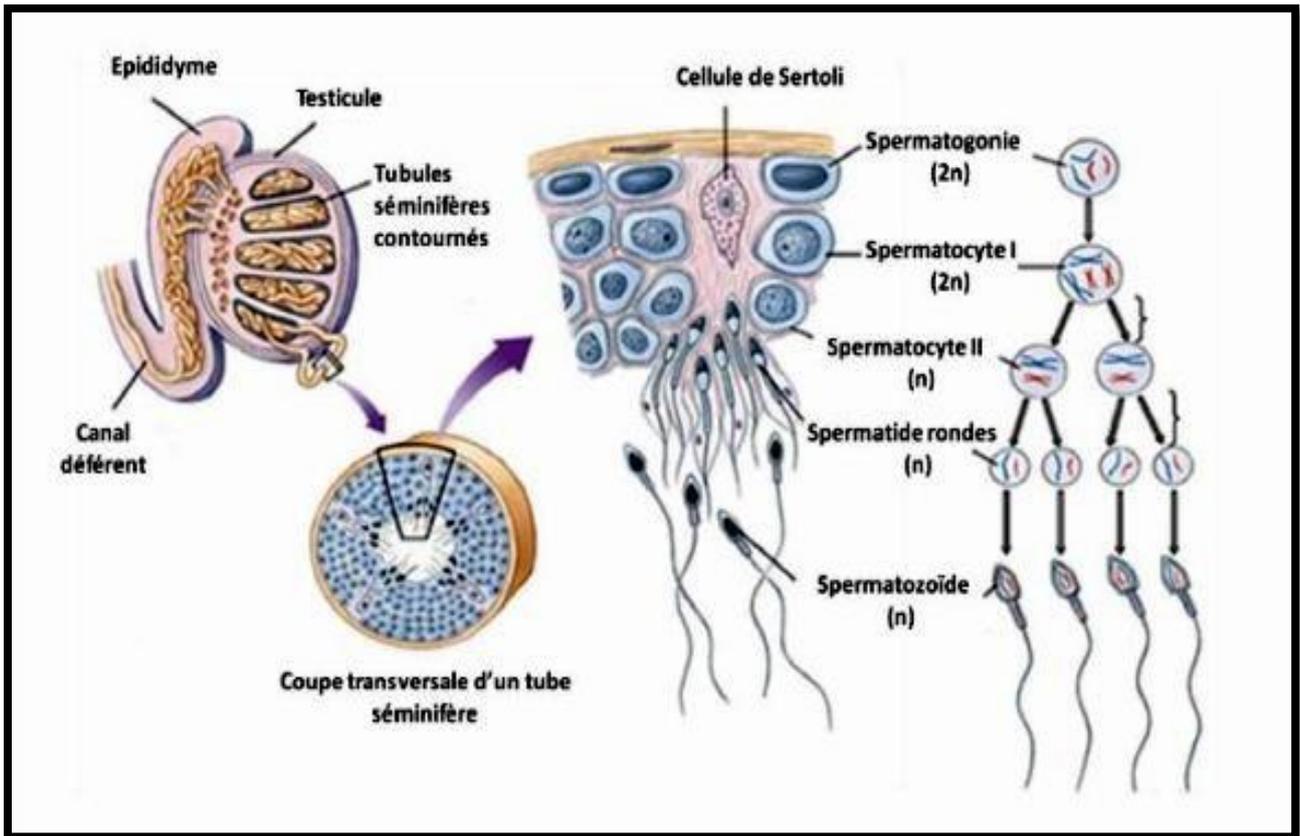


Figure13 : Différentes étapes de la spermatogenèse (Allais-Bonnet et Pailhoux, 2014).

La spermatogenèse se déroule dans le testicule, à l'intérieur des tubes séminifères, de la périphérie du tube séminifère vers la lumière, en suivant une courbe hélicoïdale (**Fig.13**). Elle dure **42 à 48** jours, c'est un processus continu apparaissant à partir de la puberté.

c. Maturation des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes libérés dans la lumière des tubes séminifères sont ensuite acheminés au travers du rete testis vers l'épididyme, recouvrant le testicule (**Fig.13**). L'épididyme est un tube long de 2 à 2,5 m, replié sur lui-même. Celui-ci est composé d'une partie renflée, la tête, qui coiffe le pôle antérieur du testicule, une partie plus mince, le corps, et une partie plus dilatée, la queue de l'épididyme. Les spermatozoïdes prélevés directement au niveau des tubes séminifères sont pratiquement immobiles. Leur motilité ne se manifeste qu'à la fin du transit épидидymaire dans la queue de l'épididyme. Ainsi, prélevés au niveau des tubes séminifères et même au début de l'épididyme, les spermatozoïdes ne sont pas encore féconds. En effet, des travaux anciens montrent que seuls les spermatozoïdes présents dans la queue de l'épididyme sont susceptibles d'être féconds, avec une fertilité ≥ 90 %. La queue de l'épididyme contient aussi le stock des spermatozoïdes qui peuvent se trouver affectés par la fréquence de saillies ou de collectes.

Rappels bibliographiques

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

II.3.3. La biosynthèse de la testostérone :

La testostérone est le principal androgène circulant, plus de **95%** de cette hormone est produite exclusivement par les cellules de Leydig du testicule, situées autour et entre les tubes séminifères, représentent **5%** du volume de la glande (**Schulze, 1984**). Cet androgène est également synthétisé en faibles quantités par la surrénale et en quantités infinitésimales par le cerveau où l'action locale pourrait cependant être importante. Celle-ci est secrétée et libérée dans la circulation.

Le précurseur des androgènes est le cholestérol. Les cellules de Leydig peuvent en assurer sa synthèse à partir de l'acétate, utilisant principalement le cholestérol, extrait des lipoprotéines plasmatiques, notamment de la fraction de faible densité représentée par les LDL-cholestérol (**Rommerts, 1998**) et aussi celui des membranes cellulaires (**Fig.14**).

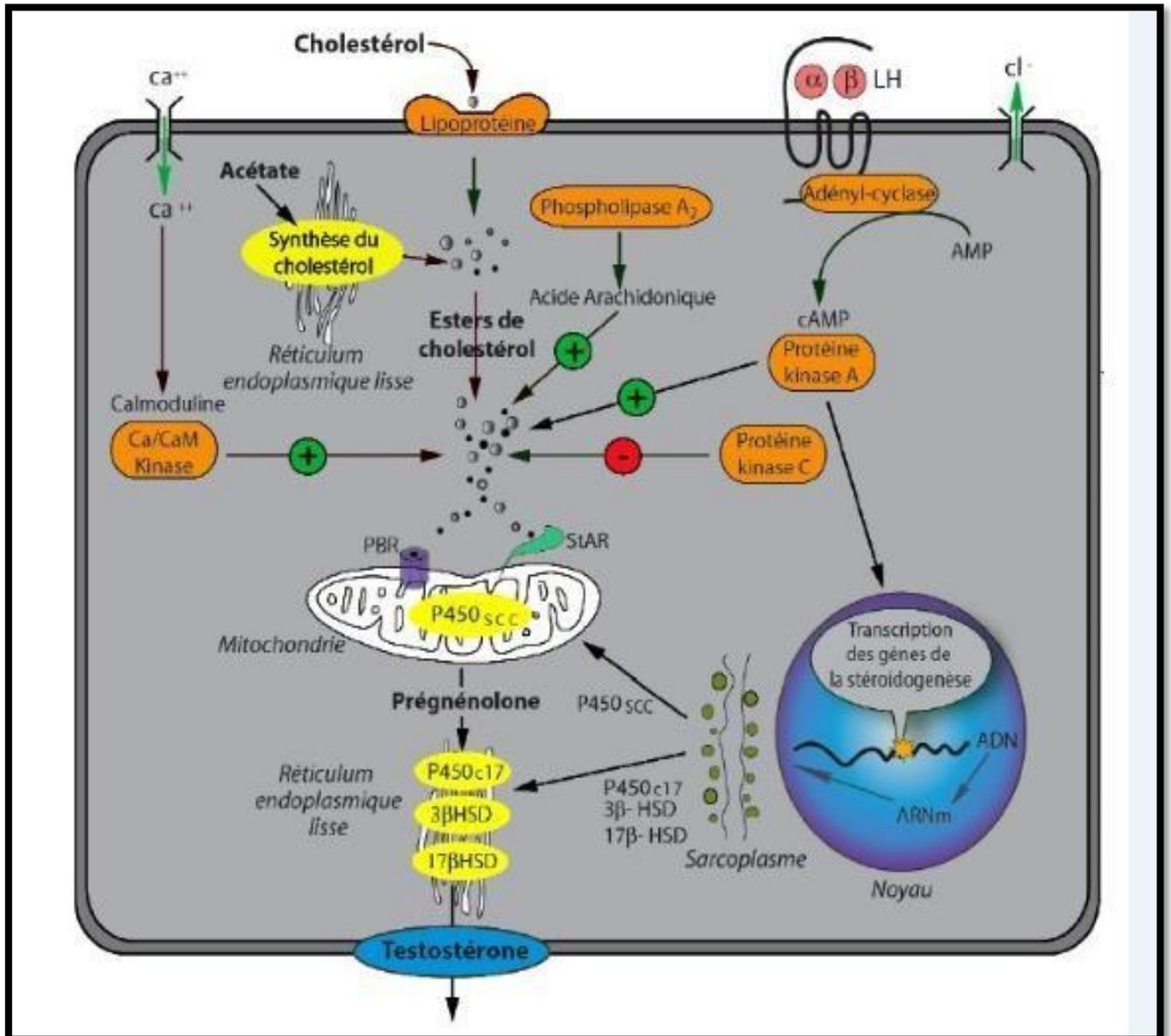


Figure 14 : Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig (Tostain *et al.*, 2004)

Le cholestérol (**C27**) est transporté vers les mitochondries par un mécanisme dépendant de la LH régulé par une protéine de transfert dite protéine activatrice de la stéroïdogénèse (**StAR** ou Steroidogenesis Activator protein) (Stocco, 1997). Ce transfert intra-mitochondrial du cholestérol est l'étape limitante de la stéroïdogénèse. Aussi, ce type de transport s'exerce par la **PBR** (Peripheral Benzodiazepine Receptor), qui contribue de façon minoritaire (Li et Papadopoulos, 1998). L'absence de StAR par mutation provoque l'hyperplasie surrénale congénitale lipéidique, caractérisée par une accumulation de cholestérol dans les cellules de Leydig et de la surrénale et pratiquement une impossibilité de synthétiser des stéroïdes (Stocco, 2002). Dans la mitochondrie, le début de la cascade de la stéroïdogénèse est marqué par le clivage du

Rappels bibliographiques

cholestérol (C27) en prégnénolone (C21) par le cytochrome P450_{scc} (side-chain clivage). La prégnénolone, biologiquement inactive, est éjectée dans le réticulum endoplasmique où elle est métabolisée, notamment sous l'action d'enzymes oxydatifs du groupe des cytochromes P450. La prégnénolone est alors convertie en une variété de stéroïdes C19. Deux voies sont possibles avant d'aboutir à la testostérone, désignées sous les termes de voie D4 ou D5, suivant que les composés intermédiaires sont des 3-céto, D4 stéroïdes ou des 3-hydroxy, D5 stéroïdes (**Fig. 15**).

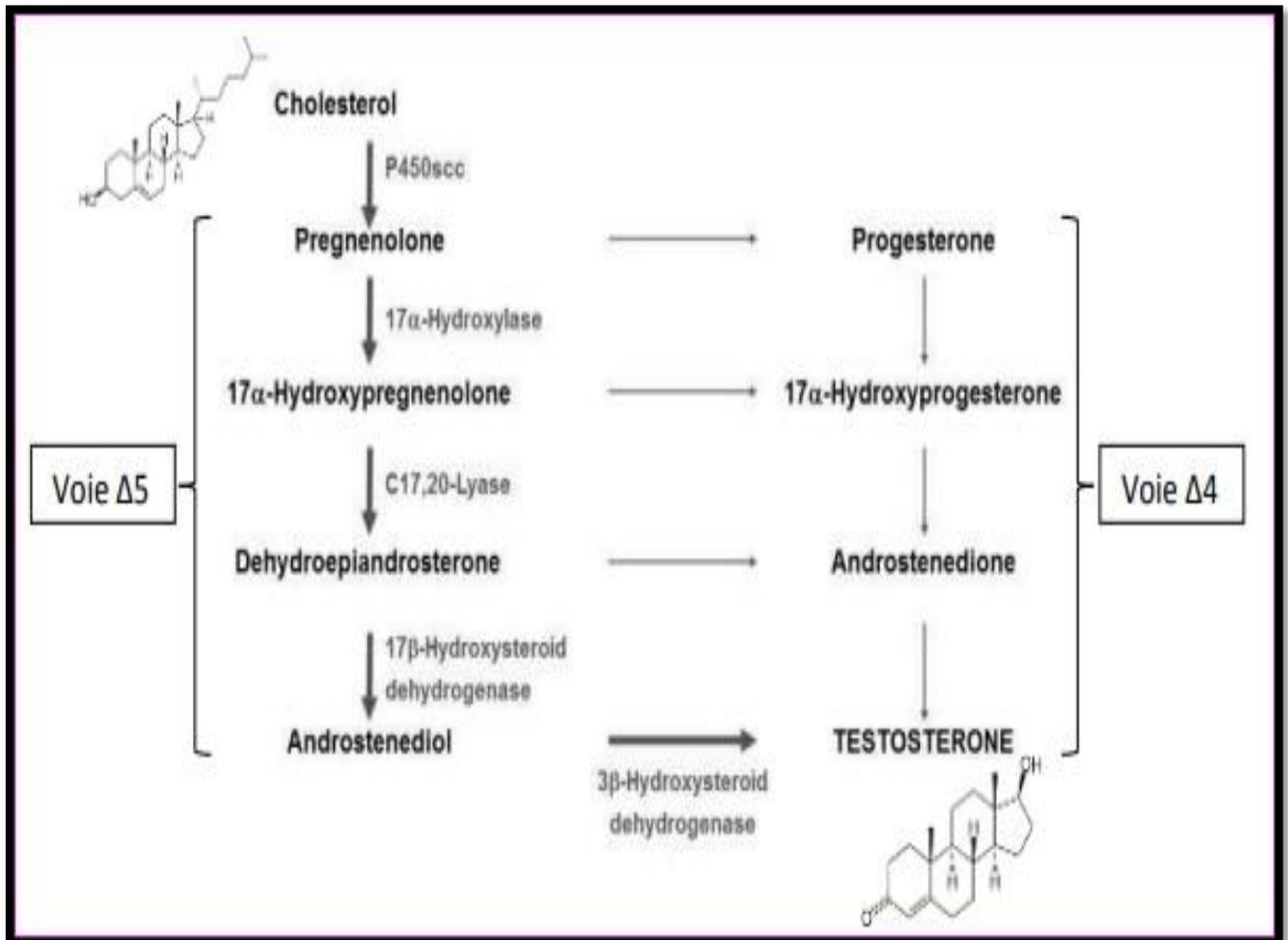


Figure 15 : Voies de synthèse de la testostérone au niveau testiculaire (McEwan *et al.*, 2016)

- la voie préférentielle dans le testicule est la voie D5, faisant intervenir en premier P450C17, codé par le gène CYP17, dont l'expression est sous le contrôle de la LH. Le premier composé intermédiaire est la 17α-hydroxyprégnénolone. Le clivage de la chaîne latérale fait apparaître le premier stéroïde C19, la déhydroépiandrostérone ou DHEA. L'action du complexe 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase/D5-D4-isomérase (3βHSD) la transforme en D4-androsténedione, puis celle de la 17-β-hydroxystéroïde déshydrogénase (17βHSD) réduisant le groupe cétonique 17 en OH, aboutissant à la formation de la testostérone.

Rappels bibliographiques

- la voie accessoire est la voie D4, faisant intervenir en premier le complexe 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase D5-D4-isomérase, formant ainsi la progestérone, hydroxylée en 17 α -hydroxyprogestérone. L'action de clivage de P450C17 la transformera en D4-androstènedione, premier C19 de cette voie minoritaire.

De ce fait, la LH intervient dans la régulation de la stéroïdogénèse à deux niveaux :

- transfert du cholestérol de la membrane externe vers la membrane interne de la mitochondrie, faisant intervenir StAR dans un processus de régulation à court terme.

- activité des systèmes enzymatiques du réticulum endoplasmique, assurant la transformation de la prégnénolone pour une régulation à long terme.

La capacité du système enzymatique ne lui permettant pas de transformer la totalité de la prégnénolone en testostérone, la cellule de Leydig élimine des composés intermédiaires : DHEA, progestérone, 17 α -hydroxyprogestérone et androstènedione (**Van Haren *et al.*, 1989**).

II.4. Régulation hormonale

La fonction sexuelle du lapin mâle fait l'objet d'une régulation de type neuroendocrinienne. Les hormones intervenant dans cette régulation ont deux origines : le complexe hypothalamo-hypophysaire et les testicules (**Bonnes *et al.*, 2005**).

II.4.1. Régulation de testicule endocrine

II.4.1.1. Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

a. Au niveau hypothalamique

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

Rappels bibliographiques

spécifiques des cellules gonadotropes. Ce récepteur est une protéine de 327 acides aminés, ayant sept domaines transmembranaires, couplés aux **protéines G** (Thibault et Levasseur, 2001).

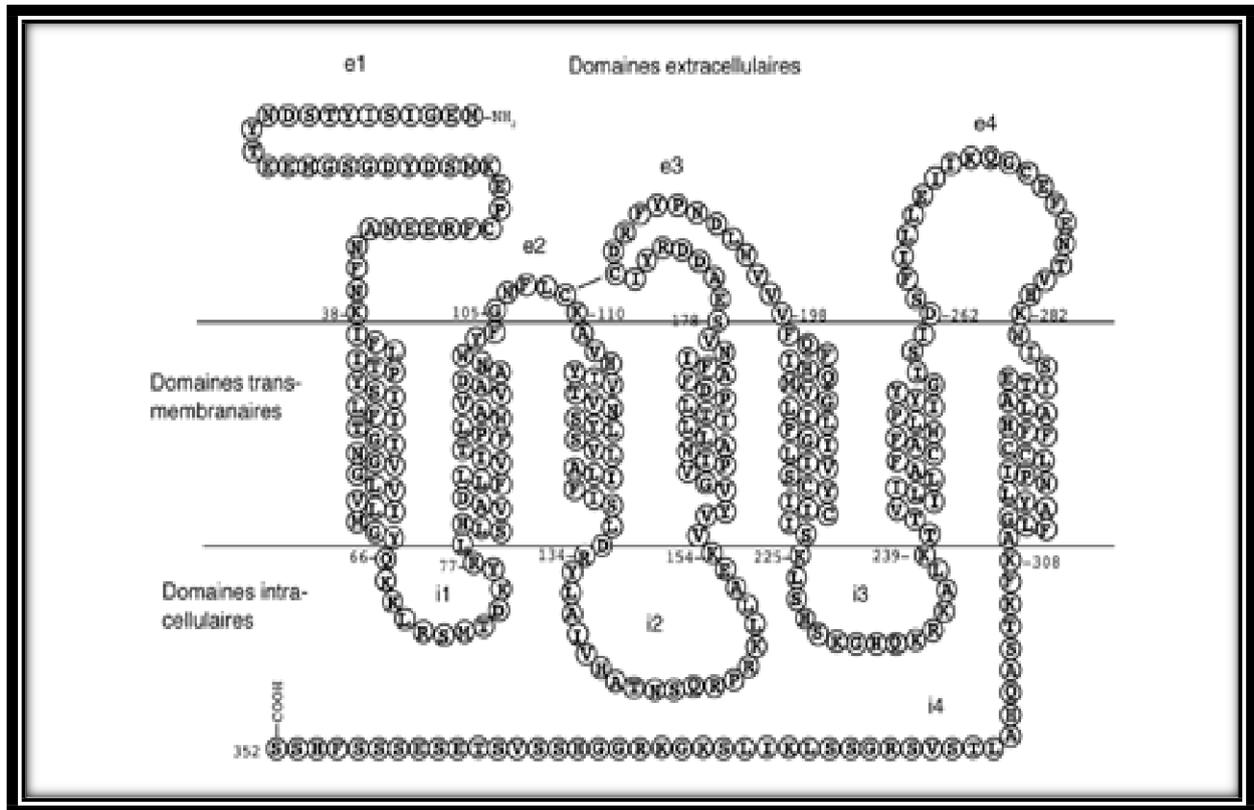


Figure 16: Structure du récepteur à la GnRh (Alizon, 1997).

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

b. Au niveau hypophysaire

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

Rappels bibliographiques

La **GnRH** est sécrétée de façon pulsatile, car après activation le nombre de ces récepteurs à la surface des cellules gonadotropes diminue. Ceci est lié au fait que les récepteurs sont rapidement internalisés par endocytose entraînant un phénomène de désensibilisation ou une down-regulation. Ces derniers seront récupérés et exposés à nouveau à la surface provoquant l'effet d'une up-regulation. Une sécrétion continue maintiendrait la down-regulation (**Thibault et Levasseur, 2001**).

c. Au niveau testiculaire

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

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

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

a. Mode d'action de la LH

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

L'activation des récepteurs de la LH au niveau de la membrane des cellules de Leydig stimule l'adényl-cyclase, entraînant la formation d'AMP cyclique (cAMP). Celui-ci active les protéines kinases, favorisant la conversion du cholestérol en prégnénolone (**Fig14**). Il est possible que le calcium et la calmoduline puissent aussi intervenir comme second messager de l'action de la LH (**Rommerts, 2004**).

Rappels bibliographiques

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

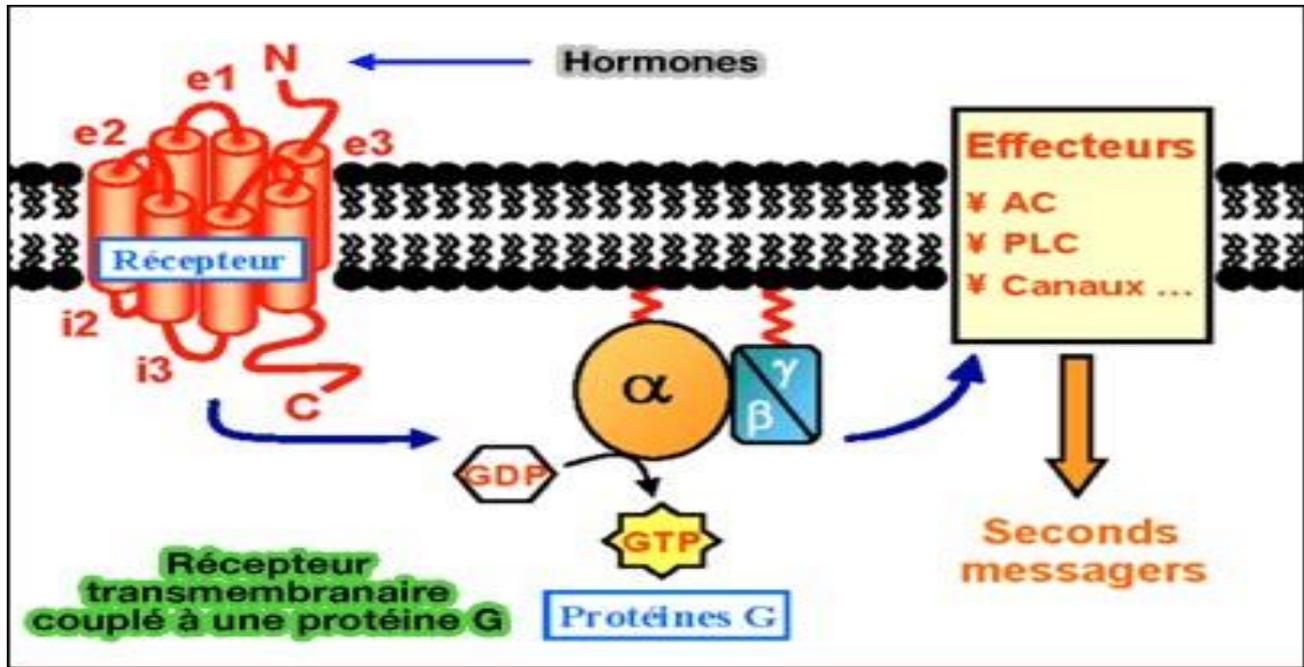


Figure 17 : Récepteur transmembranaire couplé à une protéine G.

b. Mode d'action de la FSH :

La **FSH** ainsi que la **LH** (activant la production de la **testostérone** par les **cellules de Leydig**) a un rôle favorisant la **spermatogénèse**.

Cette hormone gonadotrope se lie aux récepteurs de la **cellule de Sertoli**, stimulant l'action de nombreuses protéines telles que l'ABP, l'inhibine, l'AMH, la production énergétique et du liquide testiculaire....

Cette hormone adénohypophysaire stimule également la formation des récepteurs aux androgènes, rendant la cellule de Sertoli plus sensible à la testostérone, permettant une augmentation de la spermatogénèse.

Cette hormone stimule aussi la division des spermatogonies A en spermatogonies B et la transformation des spermatocytes en spermatozoïdes.

Rappels bibliographiques

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

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

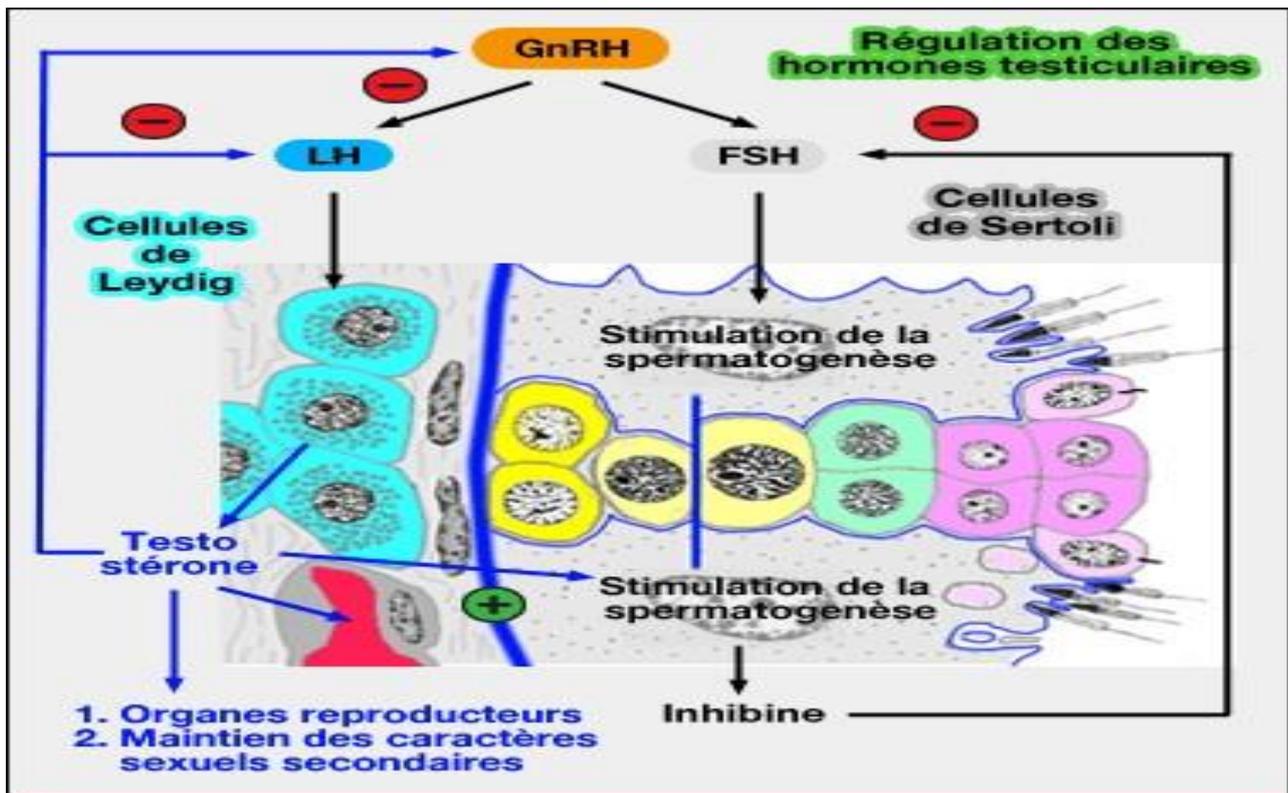


Figure 18 : Régulation des hormones testiculaires .

II.4.1.2 .Rétrocontrôle de la sécrétion des gonadotrophines par le testicule

La régulation de la fonction gonadotrope est caractérisée par un rétrocontrôle négatif, exercé à la fois au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, par la sécrétion testiculaire. La testostérone a une action inhibitrice sur la sécrétion de la **LH**, à moindre degré de la **FSH** par l'hypophyse et sur celle de la **GnRH** par l'hypothalamus. L'**inhibine** exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse des sous-unités β de la **FSH**, par les cellules gonadotropes.

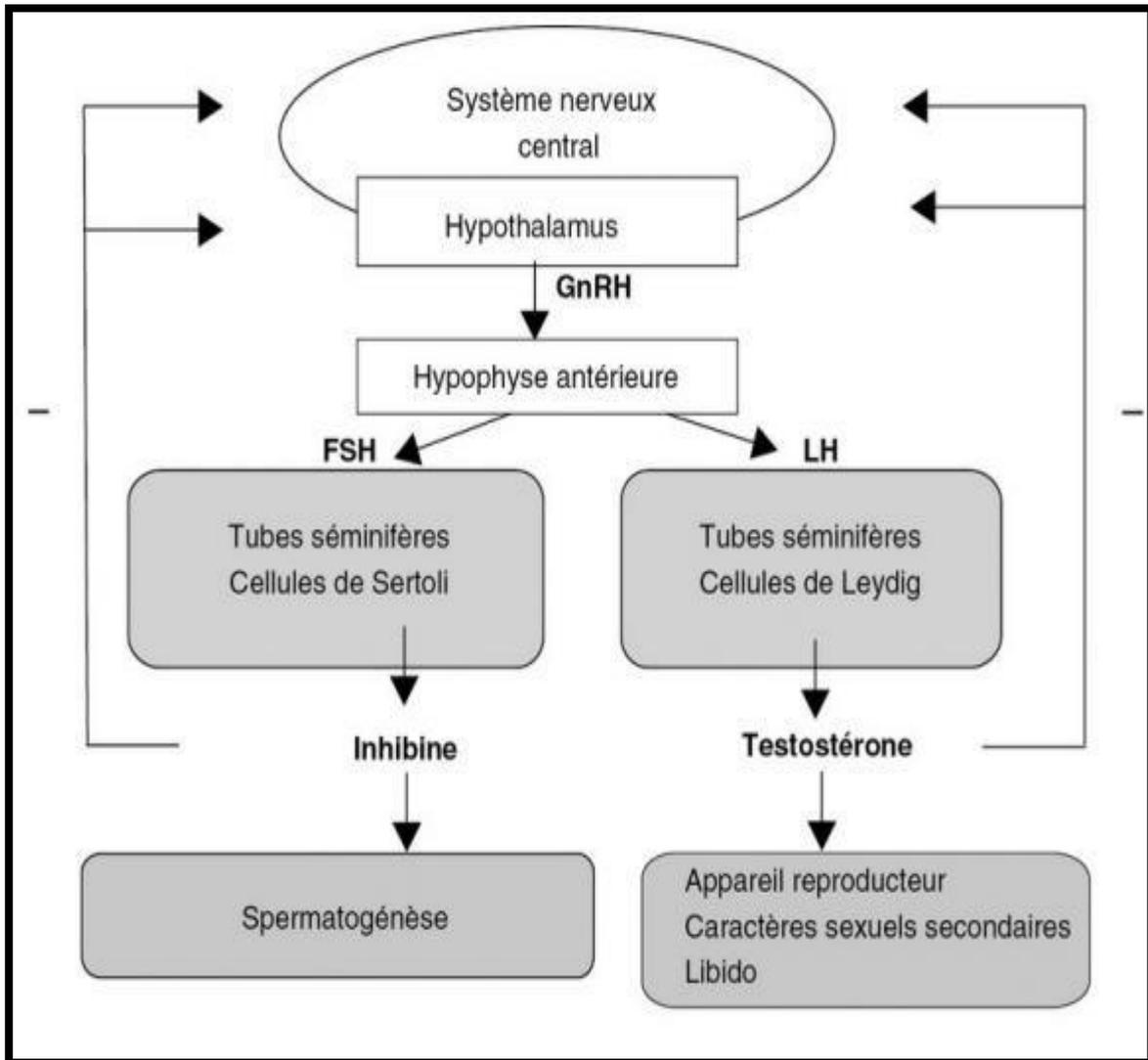


Figure 19: Régulation hormonale de la reproduction chez le mâle.

III.4.1.3. Autres facteurs agissant sur la fonction testiculaire

A côté de la régulation endocrine par l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, la fonction testiculaire est soumise à un contrôle par divers autres facteurs et hormones (**Tableau.4**).

Rappels bibliographiques

Tableau 4 : la fonction testiculaire est soumise par divers facteurs et hormones.

Hormones/facteurs	Fonction
Prolactine (PRL)	-Déprime la sécrétion de la GnRH -Action directe sur la production de la testostérone par la cellule de Leydig.
Hormone de croissance (GH)	- Stimule dans le testicule la formation d'IGF-1 -Déficience ou résistance à la GH sont associés avec une puberté retardée, ou une faible réponse de la cellule de leydig à LH/hCG.
Les glucocorticoïdes (GC)	-Contribuent à la régulation endocrine du testicule. -Ce dernier possède des récepteurs aux glucocorticoïdes et ces hormones diminuent la conversion du cholestérol en hormones stéroïdes (Huhtaniemi et Toppari, 1996).
Les peptides opioïdergiques	-plus spécifiquement l'endorphine exerçant un effet inhibiteur sur l'hypothalamus gonadotrope, générateur la pulse de GnRH. -Un effet additionnel au niveau hypophysaire.
La dopamine	-Exerce un effet stimulateur sur la sécrétion de GnRH.
Le corticotrophin releasing factor (CRF)	-Possède un effet inhibiteur sur le GnRH hypothalamique.
La mélatonine	-Injectée dans l'hypothalamus inhibe la sécrétion des gonadotrophines. - Effet direct sur l'hypophyse
Les hormones thyroïdiennes	-Régulent la fonction testiculaire. - T3 est un important régulateur du développement du testicule néonatal (Cook, 1996). -ces hormones ne montrent pas un effet métabolique sur le testicule adulte -Hypothyroïdisme a des effets minimes sur la morphologie testiculaire ou sur la production de la testostérone. - T3 stimule in vitro la production basale de la testostérone et de l'œstradiol par les cellules de Leydig de rat adulte en présence de la LH (Maran <i>et al.</i> , 2000), en stimulant l'expression de STAR (Manna <i>et al.</i> , 2006).

PARTIE
EXPERIMENTALE

Matériel et méthodes

Matériel biologique

Matériel végétal

I.1.Huile de palme

L'huile de palme est extraite du mésocarpe des fruits des palmiers à huile (*Elaeis guineensis*) (Fig.20). Cet arbre appartient à la famille des Arecaceae, cultivé dans toutes les régions tropicales et notamment en Asie du Sud-est, ses fruits sont très riches en corps gras qui sont utilisés en industrie agroalimentaires. Le fruit est une drupe sessile, ovoïde, longue de 3 à 5 cm (Fig. 21). La coupe d'un fruit montre trois parties distinctes (Fig.22), l'épiderme cutinisé, lisse, luisant. Le mésocarpe, ou pulpe, jaune ou orange, très huileux. L'épaisseur de la pulpe varie de 2 à 10 mm, renfermant 45 à 50% de son poids frais d'huile de palme. L'endocarpe (coque) sclérifié, très dur, noir, son épaisseur varie de 0.5 à 4 ou 5 mm. A l'intérieur de la coupe se trouve l'amande blanche de forme plus ou moins ovoïde, occupe toute la cavité de l'endocarpe et constitue le palmiste. L'amande et coque constitue la graine ou noix de palme. Une graine pèse de 1 à 2 g.



Figure 20 : Palmier à huile, *Elaeis Guineensis*.



Figure 21 : Fruits de palmier à l'huile, *Elaeis Guineensis*.

Depuis 5000 ans, 90% de l'huile de palme sont utilisés pour la préparation des aliments à différents niveaux d'oxydation (**Idris et Samsuddin, 1993; Edem, 2002**). C'est une huile qui est très peu coûteuse à produire, c'est l'une des raisons pour laquelle elle est très présente dans l'industrie agroalimentaire.

L'huile de palme contient une variété de vitamines antioxydantes nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme (**Bayorh et al., 2005**). Elle constitue une bonne source de vitamine A (**Oguntibeju et al., 2010; Aboua et al., 2011**) et de vitamine E (tocophérols et tocotriénols) qui piègent les radicaux libres néfastes au niveau des tissus (**Muharis et al., 2010**).

L'huile de palme brute, contient 50 % d'acides gras saturés, 40 % d'acides gras mono-insaturés, 10% seulement d'acides gras polyinsaturés (**Edem, 2002**). Elle contient aussi 5% d'acide stéarique (**Dauquan et al., 2011**) et enfin 45% d'acide palmitique, qui provoque le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires ...(**Walrand et al., 2010**).



Figure 22: L'huile de palme (**Originale**).

Pour notre étude, nous avons choisi l'huile de palme raffinée, insoluble dans l'eau, son point de fusion est de 38 à 40C°, sa couleur est jaune (**Fig. 22**), l'acide palmitique, est le constituant principal de l'huile de palme raffinée, qui augmente le LDLc dans le sang (**Godswil et al., 2016**). Les normes de qualité alimentaire recommandent une teneur moyenne de 39 à 47,5% d'acide palmitique et de 36 à 44% d'acide oléique.

I.2.Curcuma Longa poudre

Le curcuma est une plante herbacée rhizomateuse vivace originaire du sud de l'Asie. Cette plante a été achetée sous forme de Rhizome frais (**Fig. 24**), chez un herboriste de la wilaya de Blida en Algérie.

Les rhizomes sont bouillis pendant 45 minutes, ensuite ils sont séchés au soleil pendant 10à15jours. Ceux-ci sont ensuite broyés en poudre fine (**Fig. 24**).

Matériel et méthodes



Figure 23: Le rhizome de *Curcuma Longa* frais, séché et réduit en poudre (**Originale**).

Matériel et produits

- Balance.
- Mortier et pilon.
- L'eau distillé.
- Papier filtre.

❖ Méthodes d'étude

➤ Broyage :

Dans un mortier et à l'aide d'un pilon, une quantité de 100g de Rhizome sec du *Curcuma longa L* a été broyée grossièrement, puis pulvérisée en poudre fine à l'aide d'une moulinette.



Figure 24 le broyage du *Curcuma Longa* (**Originale**).

Matériel et méthodes

➤ Extraction avec de l'eau distillée chaude

-Peser 12g de poudre de rhizome.

-Ajouter la matière végétale au 100ml de l'eau distillée bien chauffée puis agiter manuellement et doucement.

-Laisser le mélange refroidir à la température ambiante.

-Filtrer sur un papier filtre.



Figure 25 : Préparation de la solution de Curcuma avec l'eau distillé chaude (A) (Originale).

Préparation de la mixture réalisée à partir du régime standard supplémenté de 12 g de curcuma mélangé avec une petite quantité de l'eau distillée chaude, puis cette mixture est transformée en pastilles (B). (Originale).

Modèle expérimentale

Le lapin de souche synthétique est le modèle expérimental choisi pour réaliser notre étude. Cette souche est issue d'un croisement entre la population local et une souche INRA2666 sélectionnée pour sa prolificité. La souche synthétique créée en 2003 afin d'améliorer le potentiel génétique des lapins destinées à la production des viande en Algérie (**Gacem et Bolet, 2005 ; Gacem et al., 2008**), a été maintenue en population fermée au niveau de la station de l'ITELV jusqu'en 2011, puis diffusée auprès des éleveurs.



Figure 26: Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés. **(Originale).**

1. Période et lieu d'expérimentation :

L'expérimentation s'est déroulée au niveau de la station expérimentale de l'université de Blida.

Notre étude s'est étalée entre le mois de Mars et le mois de juillet 2020.

2. Les animaux :

L'expérience a été réalisée sur **15** lapins mâles de souche synthétique. Nos lapins utilisés proviennent de l'ITELV (Institut Techniques des Elevages) de Baba Ali. Leur âge est de $3\text{mois} \pm 1\text{mois}$ et d'un poids variant entre 2320g et 2980g. Tous ces animaux étaient en bonne santé.

3. Conditions d'élevage

Dès leur arrivée à la station ; **15** lapins sont pesés et placés dans des cages individuelles, puis ils sont soumis à une période d'adaptation d'environ une semaine.

4. Alimentation et abreuvement

Les animaux étaient nourris à la base d'aliment granulé, distribué chaque matin, en raison de 100g, dans des trémies métalliques qui équipent chacune des cages d'élevage. Le granulé spécial pour les lapins provenait de l'unité de fabrication de l'aliment de bétail de Khemis El

Matériel et méthodes

Khechna (Boumerdes). Cet aliment est fabriqué à base de Maïs, de tourteaux de Soja, de Luzerne, de Son Phosphate bicalique et de CMV spécial lapin.



Figure 27: Aliment granulé distribué pour les lapins. (Originale)

L'eau distribuée aux animaux provient du réseau local d'eau potable. Elle est disponible en permanence grâce à un système de conduits munis de tétines automatiques (Fig. 28). Un jerrican en plastique de 20L est raccordé au système de conduits et est rempli une fois par 2 jours d'eau potable et fraîche.



Figure 28: Mode de distribution d'eau. (Originale)

Matériel et méthodes

Protocole expérimentale

1. Constitution des lots

Notre étude s'est déroulée à la station expérimentale, a duré 5 mois et porte sur 15 lapins, leur âge est de 3 mois \pm 1 mois, de sexe mâle pesant en moyenne 2.686 Kg et 2.688 Kg.

Ces animaux sont répartis comme suit :

-Un lot témoin (**LT**), de 5 animaux, reçoit 102g d'aliment standard.

-Un deuxième lot de 10 animaux expérimentaux (**LE**), soumis à un régime standard hyperlipidique, reçoit 102 g de granulé supplémenté de 30 g de l'huile de palme.

Au bout de 4 mois d'expérimentation, sur les 10 animaux expérimentaux, 5 sont traités par 12 g de curcuma, mélangé avec une petite quantité d'eau distillée, puis cette mixture est transformée en pastilles (**Yasni et al., 1993**) et séchée à l'air libre. Selon les travaux de **Ogbuewu et al. (2017)**, la quantité de la poudre de curcuma est de 2 et 4 g / kg d'aliment. Le traitement à la poudre de curcuma duré 5 semaines.

2. Comportement des animaux

Les animaux soumis au régime hyperlipidique montrent de nombreux signes du stress ; ils se grattent les dents, deviennent très agressifs.

3. Signes de l'inflammation des gonades males

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



Figures 29 : Inflammation au niveau du testicule. (**Originale**).

Techniques Opératoires :

1. Suivi du poids corporel :



Figure 30: Pesée des lapins dès leur arrivée à la station à l'aide de la balance. **(Originale).**

Une première pesée des lapins a été effectuée dès leur réception à la station expérimentale, l'évolution du poids corporel est suivie par des pesées réalisées sur les lapins témoins et expérimentaux chaque semaine, pendant la durée de l'expérimentation.

Chez tous les animaux, l'évolution pondérale a été suivie par des pesées hebdomadaires pendant toute la durée de l'expérimentation **(Mokrani, 2011)**.

2. Prélèvement sanguin :

Au bout de 19^{ème} semaines d'expérimentation, les lapins sont sacrifiés la matinée, après un jeûne de 12 heures, par décapitation, puis rapidement le sang est recueilli dans des tubes héparinés en plastique **(Berson et Yalow, 1968)**, pour éviter toute absorption de l'hormone testostérone. Il est centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes.

Les dosages des paramètres biochimiques plasmatiques réalisés sont :

la **glycémie**, les **triglycérides**, le **cholestérol total**, les **fractions des HDLc** et des **LDLc**.

3. Prélèvements d'organes :

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



Figure 31: L'appareil génital du lapin. (Originale)

TD: testicule droit, **EPD:** épidendyme droit, **TG:** testicule gauche, **EPG:** épidendyme gauche.

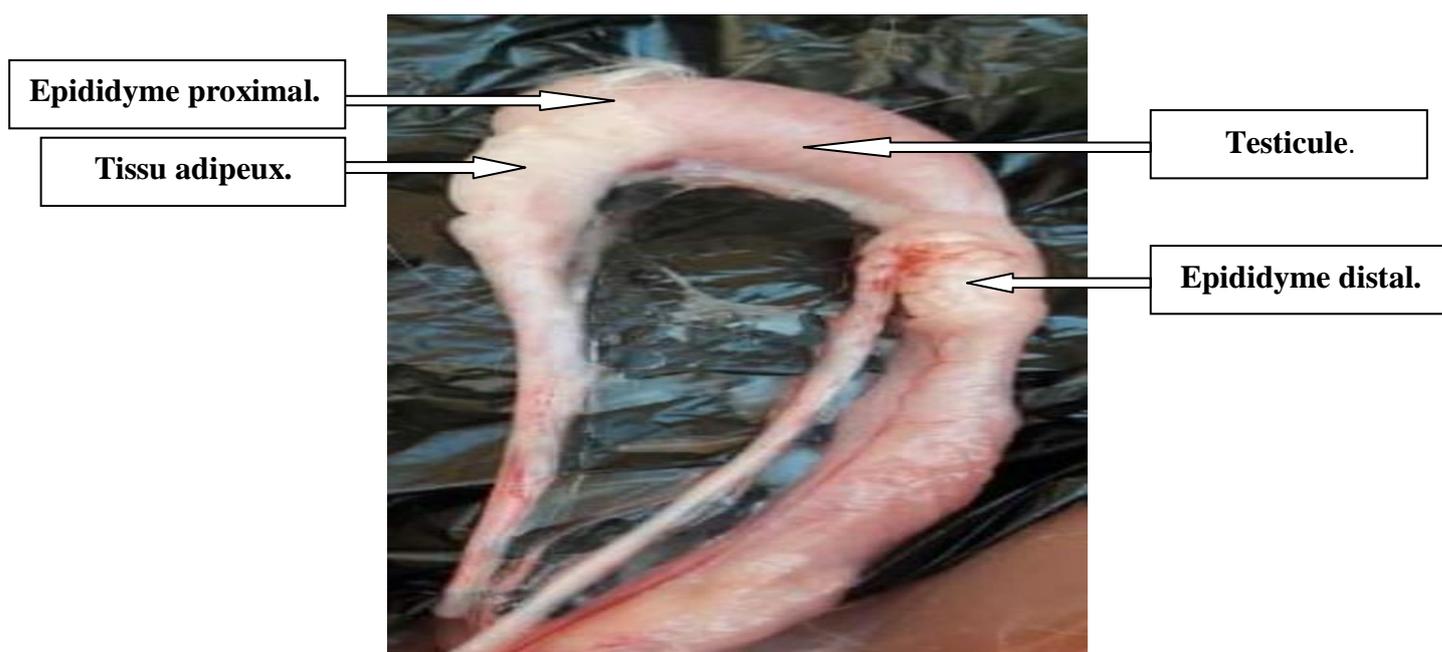


Figure 32: Vues dorsales des gonades mâles. (Originale).

Le volume testiculaire et épidendymaire ont été mesurés dans des tubes gradués, par la mesure du volume d'eau distillée déplacée, le tube gradué étant rempli d'eau à un niveau initial connu, la différence avec le volume obtenu à l'immersion de l'organe correspond au volume de l'organe (Theau-Clement *et al.*, 1995; Iczkowski *et al.*, 1999).

Matériel et méthodes

Les organes prélevés sont plongés directement dans le fixateur c'est-à-dire le formol dilué à 10%, contenu dans des boîtes en verre soigneusement étiquetés.

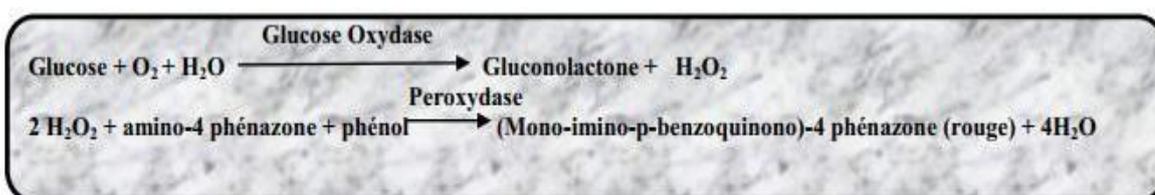
Techniques analytique

I. Dosage des paramètres biochimiques plasmatiques :

I.1. Dosage du glucose sanguin

Le glucose est dosé par la méthode enzymatique colorimétrique selon **Trinder (1969)**.

Le dosage du glucose se résume sous forme de réactions suivantes :



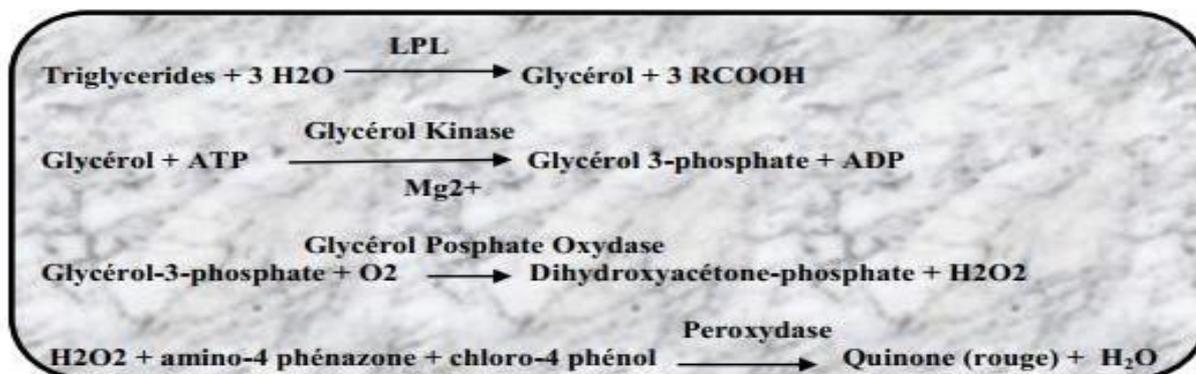
La lecture est effectuée à une longueur d'onde de 500 nm. La concentration du glucose est calculée selon la formule suivante : $G \text{ (g/l)} = (A \text{ échantillon} / A \text{ standard}) \times 1$

I.2. Lipémie

I.2.1. Triglycérides

Le dosage des triglycérides s'effectue par la méthode enzymatique colorimétrique de **Kalpan et al. (1984)**.

Les réactions chimiques sont les suivantes :



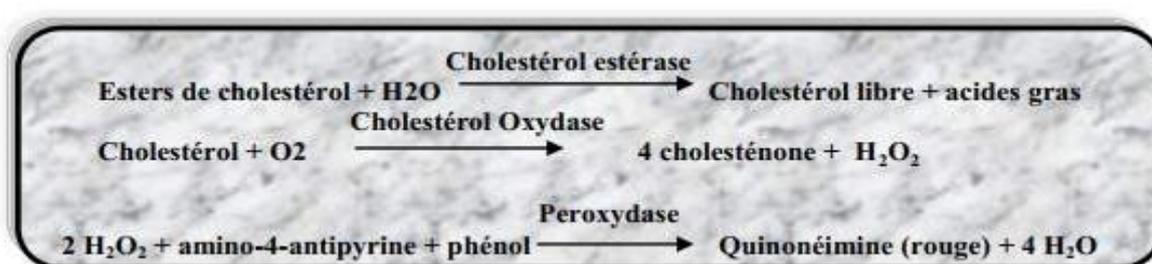
Matériel et méthodes

La lecture s'effectue à l'aide d'un spectrophotomètre, à une longueur d'onde de 505 nm. Le taux de triglycérides s'exprime en g/l, la formule de calcul de la concentration des triglycérides est la suivante : $TG (g/l) = (A \text{ échantillon} / A \text{ standard}) \times$

I.2.2. Cholestérol Total

Le dosage du cholestérol total est réalisé par la méthode enzymatique colorimétrique de **Friedewald et al. (1972)**.

L'intensité de la couleur de ce dernier est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol. Les réactions chimiques sont:



La lecture est effectuée à une longueur d'onde de 505 nm. La formule de calcul de la concentration du cholestérol total est la suivante :

$$CT (g/l) = (A \text{ échantillon} / A \text{ standard}) \times 2$$

I.2.3. HDL cholestérol (HDLc)

Le dosage des HDLc se réalise par la méthode enzymatique colorimétrique. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant, après centrifugation, contient les HDLc. La concentration en HDLc est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du polyéthylène glycol (**Naito, 1984**).

I.2.4. LDL cholestérol (LDLc)

Le taux du LDLc est déterminé par la formule de **Friedewald** : $LDLc (g/l) = \text{cholestérol total} (g/l) - HDLc (g/l) - [Triglycérides (g/l)/5]$.

Matériel et méthodes

II. Dosage des paramètres hormonaux

II.1. Testostérone

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

➤ Le principe de la réaction :

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

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

Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés ; lors de l'étape finale de révélation le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliférol) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

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

III. Analyse statistique :

➤ **Moyenne arithmétique (\bar{X}) :**

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

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

➤ **L'erreur standard à la moyenne ESM :**

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

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

X_i = valeurs individuelles comparées.

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

L'analyse statistique des données obtenues est effectuée à l'aide de logicielle Graph Pad Prism version 8.0.2 (263). La validité statistique des différences est calculée selon deux tests non paramétriques, le premier est le Mann-Whitney, qui s'utilise pour comparer deux échantillons indépendants de petite taille. Le deuxième correspond l'analyse de variance unidirectionnelle de Kruskal-Wallis sur rangs. Ce test est appliqué pour comparer les distributions de plus de deux groupes indépendants.

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

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

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

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

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

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

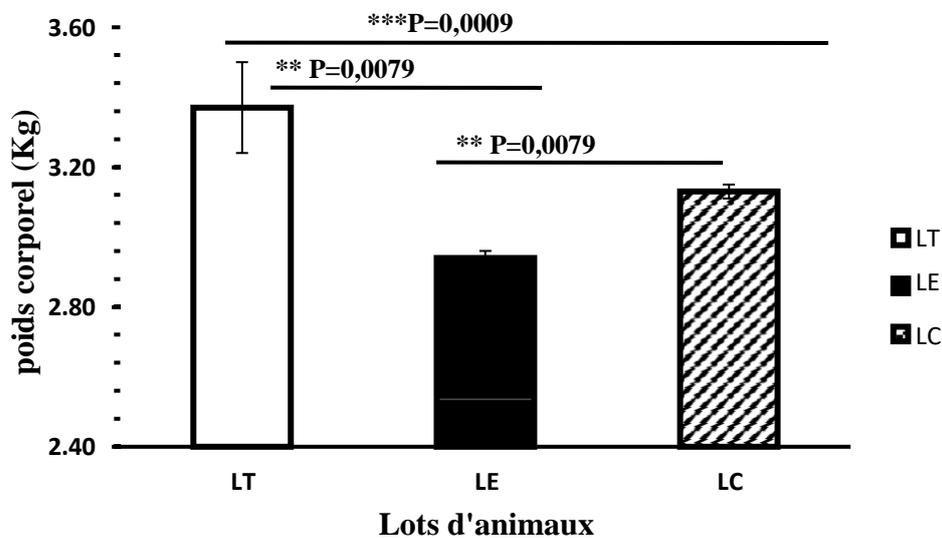
I. Poids et paramètres biochimiques

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

I.1. Poids corporel

Tableau 5 : Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Lots	LT (Témoins) n = 5	LE (Expérimentaux) n = 5	LC (Traités au Curcuma) n = 5
Moyenne du poids corporel (Kg) ±ESM	3,37±0,29	2,94±0,03	3,13±0,04



Les valeurs du tableau représentent la moyenne±ESM

**p<0.01: [LT Vs LE]. **p<0.01: [LE Vs LC] LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot Curcuma.

Figure 33: Poids moyen des animaux témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de Curcuma.

Résultats et Interprétations

A la 19^{ème} semaine, nos animaux soumis à la diète hyperlipidique montrent une diminution pondérale de 12.76 %, celle-ci est très significative ($p \leq 0.01$), la valeur est de $2,94 \pm 0,03$ (Kg), celle des lapins témoins correspond au $3,37 \pm 0,29$ (Kg) (**Tableau 5, Fig. 33**).

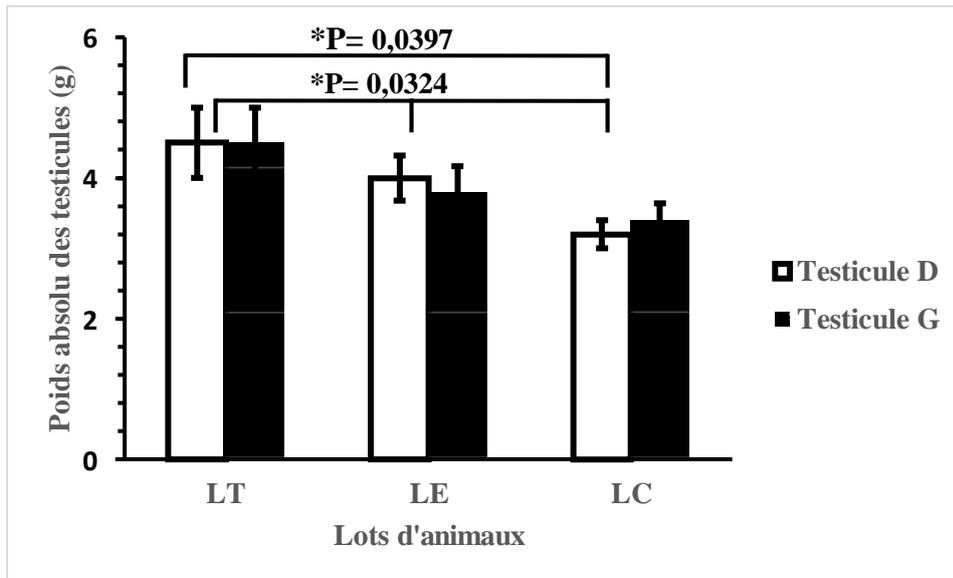
Le test de Mann-Whitney indique une augmentation pondérale moyenne très significative ($p \leq 0.01$) chez les animaux expérimentaux traités à la poudre du *Curcuma longa*, cette augmentation atteint de 6.64 %, la valeur est de $3,13 \pm 0,04$ (Kg). Le test de Kruskal-Wallis révèle une variation pondérale moyenne hautement significative ($p \leq 0.001$) entre les lapins témoin, expérimentaux et traités au *Curcuma* (**Tableau 5, Fig. 33**).

I.2. Morphométrie des testicules et épididymes.

I.2.1. Poids absolu des testicules des témoins, expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*.

Tableau 6: Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*.

Lots	LT (Témoins) n = 5	LE (Expérimentaux) n = 5	LC (Traités au <i>Curcuma longa</i>) n = 5
Moyenne du poids absolu du testicule droit \pm ESM	$4,50 \pm 0,50$	$4,00 \pm 0,32$	$3,20 \pm 0,20$
Moyenne du poids absolu du testicule gauche \pm ESM	$4,50 \pm 0,50$	$3,80 \pm 0,37$	$3,40 \pm 0,24$
Moyenne du poids absolu du testicule droit + gauche \pm ESM	$9 \pm 1,00$	$7,8 \pm 0,58$	$6,6 \pm 0,40$



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

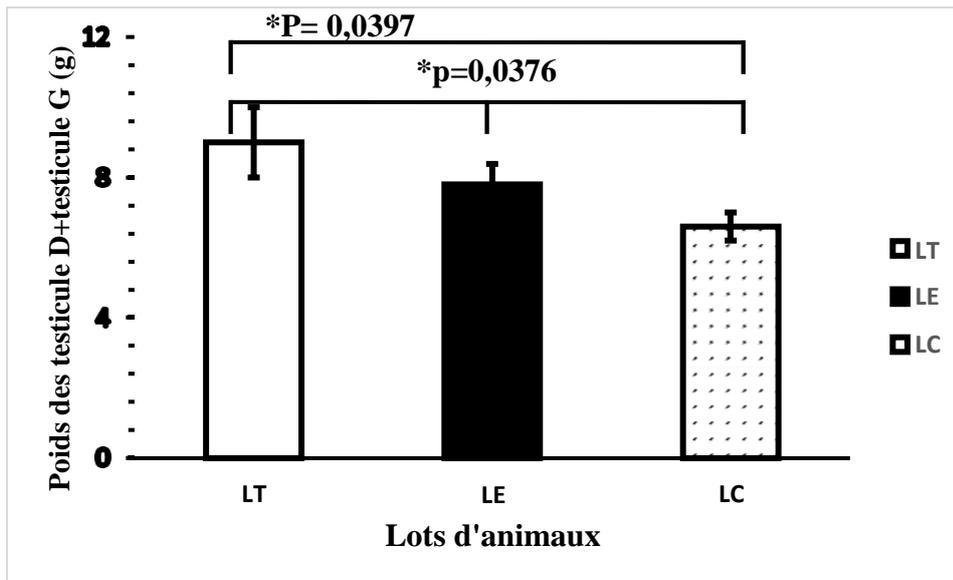
LE Vs LT: * $p > 0.05$. LC Vs LE: * $p > 0.05$. LC Vs LT: * $p < 0.05$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma. D : droit ; G : gauche.

Figure 34 : Poids absolu des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le poids absolu des testicules droits diminue de manière significative ($p < 0.05$) chez les lapins nourris au régime hyperlipidique par rapport aux témoins, cette baisse est d'environ 11.11%. Celui des testicules gauches diminue de 15.56 %, le test de Mann-Whitney indique que cette réduction est non significative (**Tableau 6, Fig. 34**).

Les animaux traités au curcuma présentent une baisse significative ($p < 0.05$) du poids absolu des testicules droits par rapport aux lapins expérimentaux et témoins, ces diminutions sont respectivement : 20% et 28.89%. D'après le test de Kruskal-Wallis, cette diminution est significative ($p < 0.05$) entre les trois lots de lapins (**Tableau 6, Fig. 34**).

Pour ce qui est testicules gauches, le poids absolu diminue de 10.53% par rapport aux animaux LE et de 24.44% par rapport lapins témoins, ces diminutions sont non significatives ($p > 0.05$) (**Tableau 6, Fig. 34**).



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

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

Figure 35: Poids total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

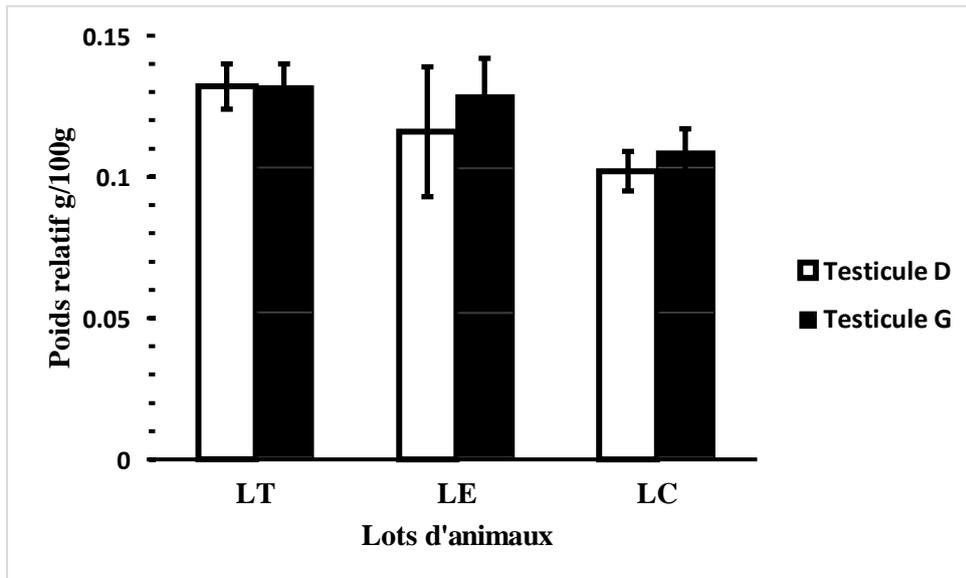
Chez les lapins LE, le poids total diminue de 13.33%, cette diminution est non significative ($p > 0.05$) par rapport aux lapins témoin (**Tableau 6, Fig. 35**).

Les lapins traités au curcuma montrent une réduction d'environ 15.38% de leur poids total. Le test de Mann-Whitney déclare une chute non significative par rapport au groupe d'animaux LE. Par rapport aux lapins LT, cette baisse devient 26.67 % et elle est significative ($p < 0.05$) (**Tableau 6, Fig. 35**).

Le test de Kruskal-Wallis révèle un abaissement significatif entre les trois lots de lapins.

Tableau 7: Poids relatifs des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*

Lots	LT (Témoins) n = 5	LE (Expérimentaux) n = 5	LC (Traités au Curcuma) n = 5
Moyenne du poids relatif du testicule droit ± ESM (g/100g)	0,132±0,008	0,116±0,023	0,102±0,007
Moyenne du poids relatif du testicule gauche ± ESM (g/100g)	0,132±0,008	0,129±0,013	0,109±0,008
Moyenne du poids relatif du testicule droit ± testicule gauche ± ESM (g/100g)	0,264±0,016	0,245±0,034	0,211±0,014



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

Figure 36: Poids relatif des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

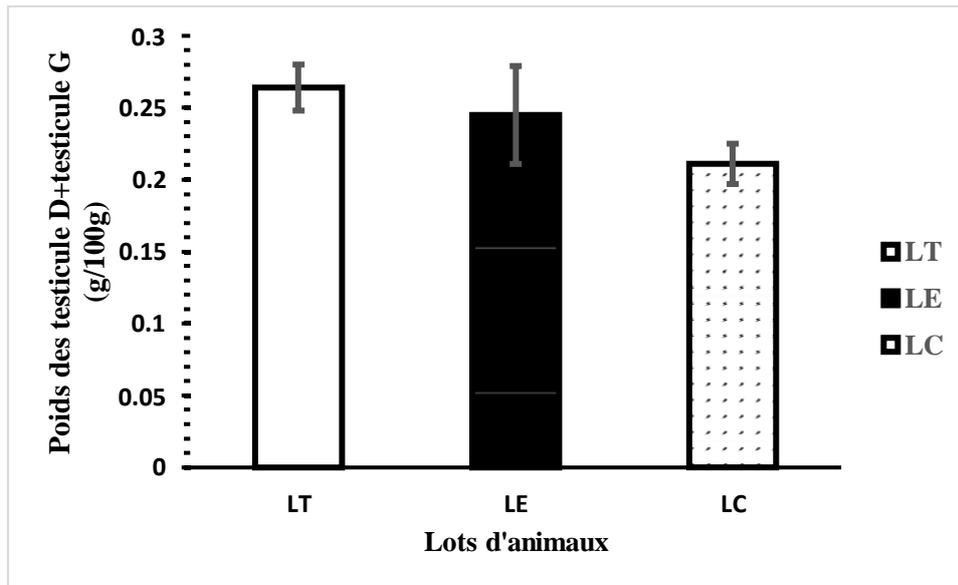
Le poids relatif des testicules droits diminue de 12.12 % chez les lapins soumis au régime hyperlipidique, cette baisse est statistiquement non significative (**Tableau 7, Fig.36**).

La poudre de curcuma diminue de manière non significative le poids relatif des testicules droits par rapport à celui des lapins expérimentaux, la baisse est de 12.07 %. Ces mêmes animaux montrent une réduction de 22.73 %. Par rapport aux témoins, cette réduction est non significative (**Tableau7, Fig. 36**).

Le test de Kruskal-Wallis indique une différence non significative chez les trois groupes d'animaux.

Concernant le poids relatif des testicules gauches, une faible diminution de 2.27 % s'enregistre chez les lapins LE, cette réduction est non significative (**Tableau 7, Fig. 36**).

Ce poids diminue de 15.50 % chez les animaux traités au curcuma par rapport aux expérimentaux, l'examen statistique par le Mann-Whitney révèle une diminution non significative. Par rapport aux témoins, la baisse est de 17.42 % (**Tableau 7, Fig.36**).



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

Figure 37 : Poids relatif total des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le poids relatif total des testicules droits et gauches régresse de 7.20 % chez les animaux soumis au régime hyperlipidique pendant 19 semaines, cette régression est non significative (Tableau 7, Fig. 37).

Par rapport aux expérimentaux et témoins, le traitement par le curcuma induit une baisse qui est respectivement de 13.88 % et de 20.08%, celle-ci est statistiquement non significative (Tableau 7, Fig. 37).

Conclusion

Le poids absolu des testicules droits diminue de manière importante et significative chez les animaux nourris au régime enrichi en l'huile de palme, la régression est de 11.11 %, celui des testicules gauches, la régression est non significative. Le traitement par la poudre de *Curcuma longa* diminue considérablement et significativement le poids absolu des testicules droits, la diminution est de 20%. Celui des testicules gauches, l'abaissement est non significatif.

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

Résultats et Interprétations

La thérapie par le curcuma l'abaisse considérablement et de manière significative, la baisse enregistrée est de 26.67 %.

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

Quant au traitement à la poudre de *Curcuma longa*, le poids relatif des deux testicules régresse de manière non significative.

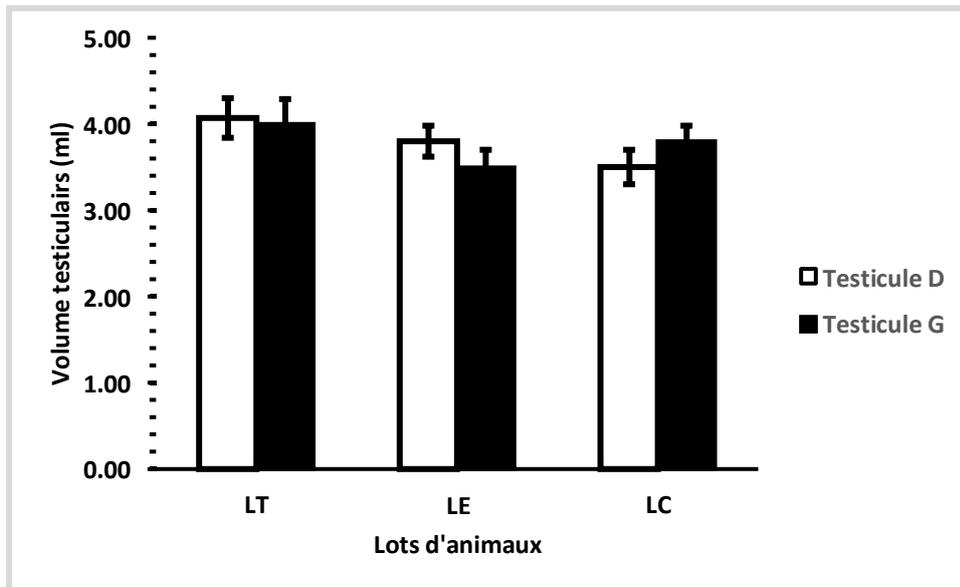
Le poids relatif total des deux gonades s'abaisse non significativement.

Le traitement par la poudre de *Curcuma longa* le diminue de manière non significative.

I.2.2. Volume testiculaire

Tableau 8: Volume des testicules droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*.

Lots	LT (Témoins) n = 5	LE (Expérimentaux) n = 5	LC (Traités au Curcuma) n = 5
Moyenne du volume testiculaire droit ± ESM (ml)	4,07±0,23	3,8±0,18	3,5±0,20
Moyenne du volume testiculaire gauche ± ESM (ml)	4±0,29	3,5±0,20	3,8±0,18



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

Figure 38 : Volume des testicules droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Le volume testiculaire droit diminue de 6.63 % chez les expérimentaux, cette régression est non significative par rapport aux lapins témoins (**Tableau 8, Fig. 38**).

Quant aux animaux traités par la poudre de *Curcuma longa*, ce volume augmente de 7.90 %, cette baisse est statistiquement non significative par rapport aux animaux du lot LE. Par rapport aux témoins, cette diminution atteint 14 % (**Tableau 8, Fig. 38**).

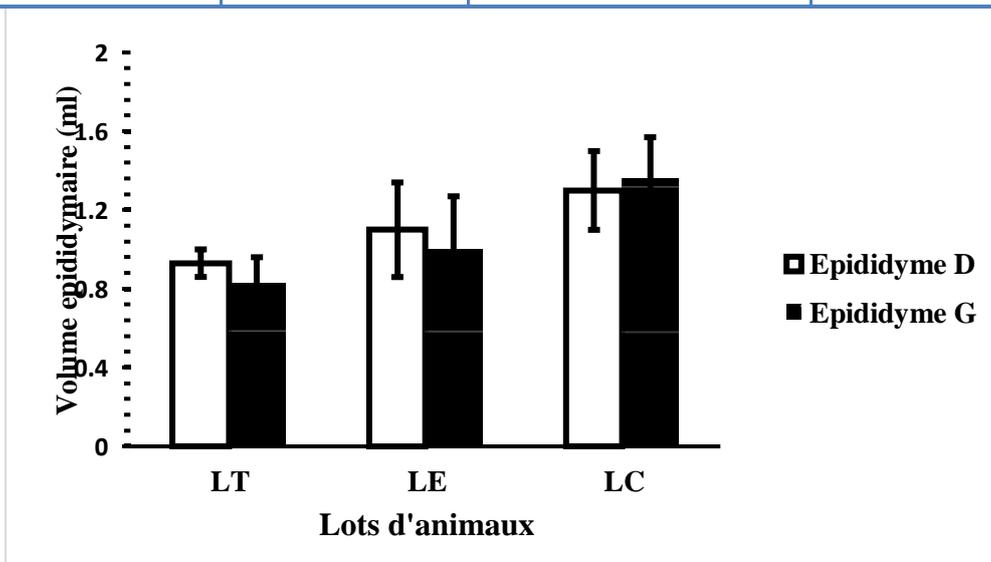
Chez les lapins nourris au régime enrichi en l'huile de palme, le volume des testicules gauches décroît de 12.5 %, cet abaissement est non significatif (**Tableau 8, Fig. 38**).

La thérapie par la poudre de *Curcuma longa* réduit ce volume à 8.57 % et cela par rapport aux animaux expérimentaux. Par rapport aux ceux des témoins, la diminution enregistre 5 % (**Tableau 8, Fig. 38**).

I.2.3. Volume epididymaire

Tableau 9: Volume des épидидymes droits et gauches des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre de *Curcuma longa*.

Lots	LT (Témoins) n = 5	LE (Expérimentaux) n = 5	LC (Traités au Curcuma) n = 5
Moyenne du volume épидидymaire droit ± ESM (ml)	0,93±0,07	1,10±0,24	1,30±0,20
Moyenne du volume épидидymaire gauche ± ESM (ml)	0,83±0,13	1,00±0,27	1,36±0,21



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

Figure 39 : Volume des épидидymes droits et gauches des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Par rapport aux lapins du lot LT, les lapins nourris au régime hyperlipidique révèlent une augmentation de 18.28 % de leur volume épидидymaire droit, cette hausse est non significative (Tableau 9, Fig. 39).

Résultats et Interprétations

Le curcuma augmente ce volume d'environ 18.28 %, celui-ci par rapport aux lapins expérimentaux. Par rapport aux lapins témoins, l'augmentation enregistrée est de 39.78 % (**Tableau 9, Fig. 39**).

Le régime Oriche en graisse augmente le volume épидидymaire gauche de 20.48 % chez les animaux expérimentaux par rapport aux témoins (**Tableau 9, Fig. 39**).

Par rapport aux lapins expérimentaux et témoins, le curcuma élève de manière non significative le volume épидидymaire gauche, ces augmentations sont respectivement de 36 % et de 63.86 % (**Tableau 9, Fig. 39**).

Conclusion

Le volume des deux gonades diminue non significativement chez les lapins expérimentaux.

Le curcuma induit une faible augmentation du volume des testicules droits et une augmentation non significative de celui des testicules gauches.

Le volume des deux épидидymes augmente non significativement.

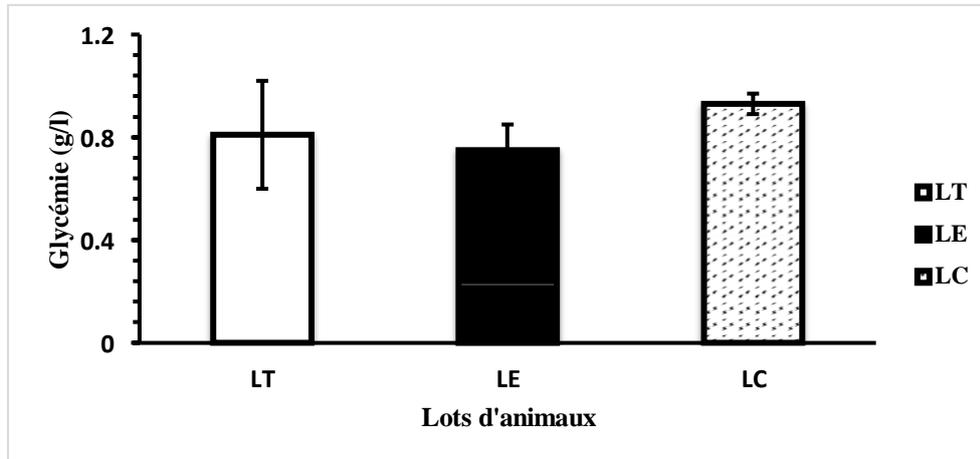
Le traitement à la poudre de *Curcuma longa* augmente de manière non significative.

I.3. Paramètres biochimiques

Tableau 10 : Valeurs moyennes de quelques paramètres biochimiques plasmatiques chez les lapins témoins, nourris au **RHLHP** et traités à la poudre de *Curcuma longa*

Animaux	Témoins n=5	Expérimentaux n=5	Traités au Curcuma n=5
Glycémie (g/l)	0,81±0,21	0,75±0,10	0,93±0,04
Triglycérides (g/l)	0,67±0,09	0,81±0,24	0,5±0,007
Cholestérol (g/l)	<0.50	0,78±0,09	<0.50
HDL-cholestérol	0,12±0,01	0,28±0,05	0,11±0,01 LT et LC
LDL-cholestérol	<0.30	0,27±0,08	<0.30
Moyenne±ESM			

I.3.1. Glycémie



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

Figure 40: Valeurs moyennes de la glycémie (g/l) chez les rats témoins, expérimentaux et expérimentaux traités curcuma.

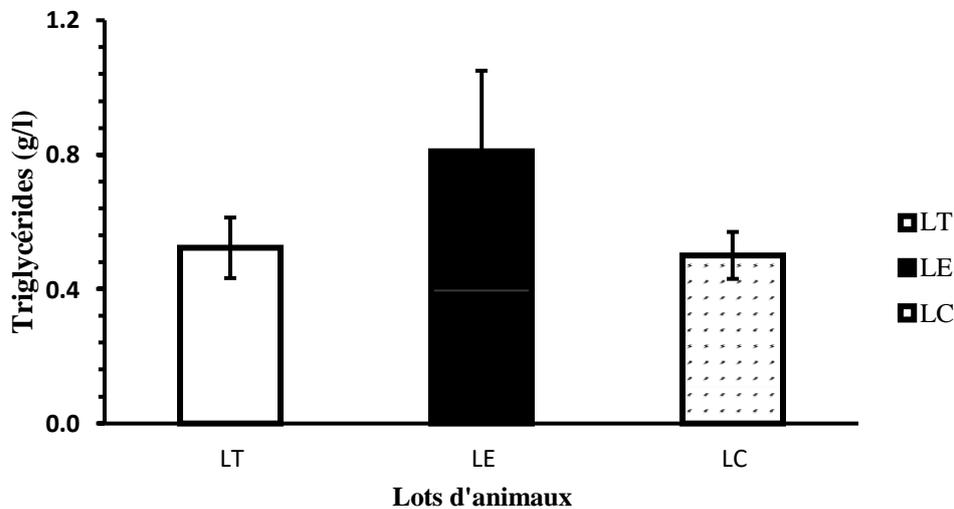
Par rapport aux lapins témoins, la glycémie montre une faible diminution non significative, montrée par le test de Mann-Whitney, cette différence est de 7.41 %, la valeur est de $0,75 \pm 0,10$ (g/l), alors que celle des animaux témoins est de $0,81 \pm 0,21$ (g/l) (**Tableau 10, Fig. 40**).

La glycémie augmente de 24 % chez les lapins traités par la poudre de curcuma. Par rapport aux expérimentaux, cette élévation est non significative, la valeur est de $0,93 \pm 0,04$ (g/l). Par rapport aux témoins, la hausse est de 14.81 %.

Le test de Kruskal-Wallis révèle une différence non significative de la glycémie chez les trois groupes de lapins (**Tableau 10, Fig. 40**).

I.3.2. Statut lipidique

Triglycéridémie



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

Figure 41 : Valeurs moyennes des Triglycérides (g/l) chez les lapins témoins et expérimentaux et expérimentaux traités par le *Curcuma longa*.

La triglycéridémie augmente considérablement chez les lapins **LE**, celle-ci est de 20.90 %, cette augmentation est non significative ($p > 0.05$) par rapport aux animaux témoins. En effet, les animaux **LE** affiche $0,81 \pm 0,24$ (g/l) et ceux du groupe **LT** enregistre $0,67 \pm 0,09$ (g/l) (**Tableau 10, Fig. 41**).

Les lapins traités à la poudre de *Curcuma longa* dévoilent une baisse des taux de triglycérides par rapport aux lapins soumis à la diète hyperlipidique et animaux témoins, cette dernière enregistre respectivement 38.27 % et 25.37 %. Le test de Mann-Whitney confirme que celle-ci est non significative ($p > 0.05$), la valeur enregistrée de $0,5 \pm 0,007$ (g/l) (**Tableau 10, Fig. 41**).

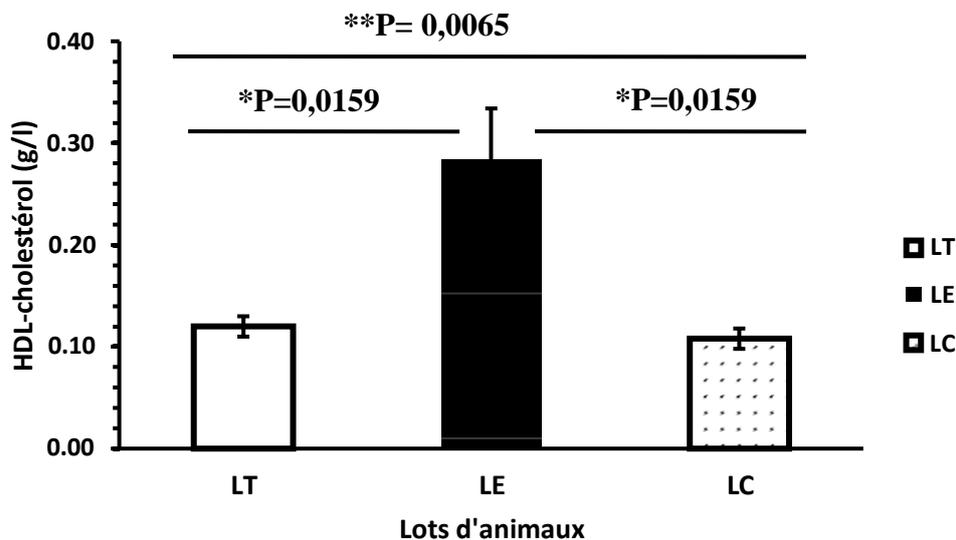
Cholestérolémie

Les taux moyens du cholestérol chez les lapins nourris par un régime enrichi en l'huile de palme indique une hausse considérable à la 19^{ème} semaine de l'expérimentation, la valeur est

Résultats et Interprétations

de $0,78 \pm 0,09$ (g/l), celle des animaux témoins, la valeur enregistrée est inférieure à 50 (g/l) (**Tableau 10**).

La thérapie par le *Curcuma longa* rétablit la cholestérolémie chez les lapins soumis au régime enrichi en lipides. La valeur est identique à celle des lapins témoins, correspondant à une valeur inférieure à 50 (g/l) (**Tableau 10**).



Les valeurs du tableau représentent la moyenne \pm ESM

LE Vs LT : * $p < 0,05$; LE Vs LC : * $p < 0,01$; LT Vs LE Vs LC : ** $p < 0,001$. LT : lot témoin ; LE : lot expérimental. LC : lot curcuma

Figure 42 : Valeurs moyennes des HDLc (g/l) chez les lapins témoins et expérimentaux et expérimentaux traités par le *Curcuma longa*.

Taux des HDL-cholestérol

Le taux moyen des HDLc augmente significativement (* $p < 0,05$) chez les lapins expérimentaux à la 19^{ème} semaine de la diète hyperlipidique, l'augmentation enregistrée est de 133,33 %, la valeur atteint $0,28 \pm 0,05$ (g/l). Chez les animaux témoins la valeur marquée est de $0,12 \pm 0,01$ (g/l) (**Tableau 10, Fig. 42**).

En effet, nous marquons une régression significative (* $p < 0,05$) des taux moyens des HDLc chez les lapins traités par la poudre de *Curcuma longa* par rapport aux lapins du lot LE, la baisse est de 154,55 % avec une valeur de $0,11 \pm 0,01$ (g/l). Par rapport aux témoins, la diminution marquée est de 8,33 %. Le test de Kruskal-Wallis révèle une différence très significative (** $p <$

0.001) des taux moyens des HDL-cholestérol chez les trois lots de lapins (**Tableau 10, Fig. 42**).

Taux des LDL-cholestérol

Par rapport aux lapins témoins, les taux moyens des LDL-cholestérol augmentent de manière non significative (* $p > 0.05$) à la fin de la diète enrichie en l'huile de palme. Chez ces lapins, la valeur atteint $0,27 \pm 0,08$ (g/l). La valeur des LDL-cholestérol est inférieure à < 0.30 chez les animaux témoins (**Tableau 10**).

Le traitement par la poudre de *Curcuma longa* diminue les taux moyens des LDL-cholestérol plasmatiques chez les lapins **LE** (**Tableau 10**).

Conclusion

Les lapins nourris au régime standard enrichi en l'huile de palme présentent une perte de poids, une glycémie normale, une hyperlipémie marquée par une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie et une augmentation de la fraction cardioprotectrice HDL-cholestérol et la fraction athéro-thrombogène LDL-cholestérol.

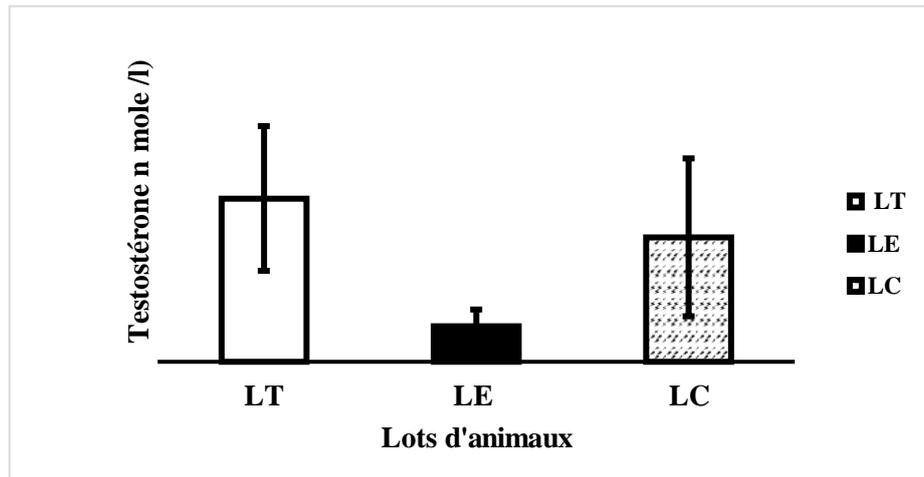
La poudre par le curcuma améliore le poids corporel des lapins expérimentaux. Cette plante exerce aussi un effet antihyperlipidémiant, en diminuant la triglycémie, la cholestérolémie et la fraction athérogène LDL-cholestérol (**Tableau 10**).

I.4. Statut hormonal

I.4.1. Testostéronémie

Tableau 11 : Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano mole / l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Lots	LT (Témoins) n = 5	LE (Expérimentaux) n = 5	LC (Traités auCurcuma) n = 5
Moyenne de la testostéronémie ±ESM	20,36±9,03	4,42±2,09	15,50±9,85



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

Figure 43: Valeurs moyennes des taux plasmatiques de la testostérone (nano mole / l) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de *Curcuma longa*.

A la 19^{ème} semaine de la diète hyperlipidique, la testostéronémie diminue considérablement, marquant 78.29 % chez les lapins expérimentaux, la valeur est de $4,42 \pm 2,09$ (nano mole / l).

Le test de Mann-Whitney indique que cette chute est non significative ($p > 0.05$). Les animaux témoins présentent une valeur de $20,36 \pm 9,03$ (nano mole / l) (**Tableau 11 Fig. 43**).

Le traitement par le curcuma élève la concentration plasmatique de la testostérone d'environ 250.68 %, cette élévation est non significative par rapport aux animaux du lot LE, la valeur correspond à $15,50 \pm 9,85$ (nano mole / l) (**Tableau 11, Fig. 43**).

Conclusion

Il ressort des résultats de notre étude que les lapins nourris au régime hyperlipidique présentent une régression du poids corporelle, une hyperlipémie. Aussi une dysfonction de l'axe gonadotrope marquée par une hypotestostéronémie.

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

DISCUSSION

Discussion

Au terme de cette investigation qui a duré 19 semaines, nous avons analysé l'impact de la poudre de la *Curcuma longa* sur l'hyperlipidémie, la testostéronémie, la morphométrie des testicules et des épидидymes, chez le lapin male soumis au régime standard enrichi en l'huile de palme.

Poids corporel

Nos lapins consommant une nourriture riche en l'huile de palme présentent une baisse pondérale moyenne ($2,94 \pm 0,03 \text{Kg}$) très significative par rapport aux lapins témoins ($3,37 \pm 0,29 \text{Kg}$). Cette diminution atteint 12.76 %.

Nos résultats ne rejoignent pas ceux de **Dungel et al. (2009)**, **Singha et al. (2009)**, qui ont rapporté une forte augmentation de poids corporel chez les lapins Néo-Zélandais et Angora soumis au régime hyperlipidique pendant 10 semaines. Cela indique que nos lapins expérimentaux appartenant à la souche synthétique ne montrent pas une prise de poids par rapport aux témoins.

Chez le porc conventionnel adulte, le RHL entraîne des désordres métaboliques sans modifier le poids corporelle (**Blat et al., 2014**).

Cette chute pondérale marquée chez nos lapins expérimentaux pourrait être expliquée aux effets anorexigènes de l'acide palmitique de l'huile de palme, qui devrait induire une inhibition de la prise alimentaire et par la suite une perte de poids. Elle pourrait être aussi liée aux modèles animaux utilisés, selon les souches au sein d'une même espèce.

Nos lapins traités à la poudre de *Curcuma longa* révèlent une amélioration pondérale de $3,13 \pm 0,04$ (Kg). Elle est très significative ($P=0,007 < 0,01$) par rapport à celle des lapins soumis au régime hyperlipidique ($2,94 \pm 0,03 \text{Kg}$), cette hausse correspond à 6,41%.

Paramètres biochimiques plasmatiques chez les animaux témoins, expérimentaux, expérimentaux traités à la poudre du curcuma

Glycorégulation

La glycémie diminue de manière non significative chez nos lapins soumis au RHL par rapport aux témoins. De ce fait, ces animaux expérimentaux présentent un taux de glycémie ne

dépassant pas les limites de référence ou valeurs normales, cela nous permet d'éliminer une résistance à l'insuline et le diabète lié à l'obésité pour le moment.

Contrairement aux travaux antérieurs, effectué sur les lapins Néozélandais nourris au régime enrichi en lipides, qui ont rapporté une hyperglycémie (**Clay et al., 1989 ; Taylor et Fan, 1997**).

Statut lipidique

Dans la présente étude, le régime enrichi en huile de palme conduit à une élévation des teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol chez les lapins soumis au RHL par rapport aux lapins témoins. Des résultats similaires sont observés chez des personnes qui consomment un repas enrichi en l'huile de palme (**Wansi et al., 2009**) et chez des rats soumis au régime hyperlipidique (**Storlien et al., 2000**).

L'hyperlipidémie observée chez nos lapins expérimentaux peut être expliquée par la forte teneur en lipide dans l'alimentation (**Fernandez et al., 1996**) et **en particulier les acides gras saturés**. De nombreux travaux ont rapporté que **l'acide palmitique, constituant principal de l'huile de palme**, peut provoquer une hypercholestérolémie (Wansi et al., 2009), une élévation des taux plasmatiques de cholestérol-LDL (**Denke et Grundy, 1996**), modifiant ainsi la composition des lipoprotéines plasmatiques, en augmentant notamment la portion d'esters de cholestérol dans les VLDL et LDL, ces modifications de la composition des lipoprotéines sont associées à une augmentation des activités 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase hépatique (enzyme impliquée dans la synthèse de cholestérol), ACAT (Acyl-Coa Cholestérol Acyl Transférase) hépatique ainsi que LCAT (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase) plasmatique (**Fernandez et al., 1996**).

Les niveaux élevés de TG dans la présente étude peuvent être dus à une inhibition de l'activité de 7alpha-hydroxylase (**Beigneux et al., 2002**). Également, ces taux élevés trouvés chez les lapins soumis à la diète hyperlipidique, peuvent être attribués à une régulation de la baisse des récepteurs LDL par le cholestérol et les acides gras saturés inclus dans l'alimentation (**Mustad et al., 1997**), de plus, cette augmentation du taux de LDL-c après un régime riche en lipides, peut être expliquée via l'implication de deux enzymes à savoir le cholestérol ester hydrolase et le cholestérol ester synthétase. Ces enzymes équilibrent le taux de cholestérol dans le

Discussion

sang. Par conséquent, c'est logique de supposer que l'élévation du taux plasmatique de cholestérol est médié par une augmentation ou renouvellement du cholestérol influencée par l'équilibre relatif entre l'ester de cholestérol hydrolase et l'ester de cholestérol synthétase activité. Avec une activité d'estérification accrue (lorsque l'ester de cholestérol hydrolase: cholestérol l'ester synthétase est abaissé), le cholestérol sera être principalement sous sa forme ester (comme dans LDL-c) et peut conduire au développement et progression de l'athérosclérose (**Shanmugasundaram et al., 1986**).

La poudre du *Curcuma longa* a induit un effet hypolipémiant chez nos lapins nourris au régime enrichi en lipides, cela est révélé par une baisse des taux plasmatiques des triglycérides, du cholestérol, de la fraction athérogène LDL-cholestérol.

Nos résultats sont cohérents avec ceux de **Hussein et al. (2014)**, qui ont rapporté l'effet thérapeutique de l'administration de la curcumine sur l'hypercholestérolémie provoquée chez le rat soumis au régime alimentaire riche en cholestérol. Ces résultats suggèrent que la curcumine peut être efficace pour contrôler le statut cholestérolémique et améliorer la dyslipidémie.

D'après **Feng et al. (2010)**, la curcumine révèle un effet hypocholestérolémiant, qui pourrait diminuer l'absorption du cholestérol, en augmentant l'activité de l'enzyme cholestérol-7 α hydroxylase. Selon **Babu et Srinivasan (1997)**, cette molécule bioactive peut stimuler l'enzyme cholestérol-7 α -hydroxylase hépatique, intervenant dans la régulation du catabolisme de cholestérol. **Murugan et Pari, (2006)**, a également signalé que cette même molécule peut moduler ou diminuer l'activité de l'enzyme HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-enzyme coenzyme A réductase), en diminuant les taux de cholestérol, triglycérides et les acides gras libres.

De nombreuses études ont démontré une diminution des taux de triglycérides (**Meydani et Hasan, 2010 ;Zohran A et al., 2019**) et de cholestérol LDL dans le sang, chez les patients atteints d'une dyslipidémie, consommant une dose de 100mg/ jour de la poudre du rhizome de *Curcuma longa*, pendant 8 semaines (**Zohran A et al., 2019**).

Cet effet hypolipémiant bénéfique pourrait être expliqué par la présence de la curcumine, principe actif de la poudre du curcuma, montrant à la fois des effets antioxydants et pro-oxydants, en réagissant avec les radicaux libres de l'oxygène. Dépendamment des conditions

expérimentales, elle peut agir comme un piègeur des radicaux hydroxyles, ou comme catalyseur, intervenant dans la formation des radicaux hydroxyles. Les effets antioxydants de la curcumine sont déterminés par le piégeage des radicaux libres, cette capacité est aussi exprimée par une inhibition de la peroxydation lipidique (**Javanovic et al. , 1999**).

Statut hormonal

Testostéronémie chez les lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la *Curcuma longa*

Notre étude a mis en évidence une chute de la testostéronémie chez nos lapins soumis au **RHL** par rapport aux lapins témoins, celle-ci enregistre **78,29%**.

Nos résultats rejoignent ceux de **Yang et al. (2005)** ;**Wang et al. (2005)** ;**Vigueras et al. (2010)**, qui ont démontré une diminution des taux plasmatiques de la testostérone et une augmentation de l'œstradiol, chez le rat soumis au régime hyperlipidique. Des résultats similaires sont indiqués par **(2016)**, chez les rats soumis au régime hyperlipidique pendant 8 semaines, ces memes animaux montrent aussi une baisse des taux sériques de FSH et LH, et des taux sériques accrus de leptine et E2. Pareillement, les travaux de **Lu Cui et Qing-Bo Guam (2016)**, rapportent chez le rat nourris par un régime enrichi en lipides pendant 16 semaines, une diminution de la testostéronémie, une baisse des enzymes liées à la biosynthèse de la testostérone, une réduction du nombre des cellules de Leydig, une faible expression de Ect2 (Oncogène de la séquence 2 de transformation des cellules épithéliales).

L'augmentation des taux d'œstradiol peut résulter de l'aromatation des androgènes, aboutissant à la réduction du taux de la testostérone et diminue l'activité de l'axe gonadotrope chez le male (**Glass et al. , 1977** ;**Amatrude et al. , 1978** ;**Shneider et al. , 1979** ;**Kley et al. , 1980** ;**Strain et al., 1982** ; **Zumoff et al. , 1990**).

D'après **Zitzmann (2008)**, une altération des taux sériques de LH et de FSH peuvent provoquer une détérioration des taux sériques de la testostérone qui induit certains changements dans la spermatogenèse. Egalement, les variations du profil endocrinien affectent la spermatogenèse (**Jarow et Zirkin, 2005**).

Pareillement, le désordre du métabolisme lipidique induit une baisse de la biosynthèse de la testostérone et une diminution de la capacité de prolifération des cellules de Leydig. Le

mécanisme potentiel expliquant la chute hormonale est l'inhibition de l'activité de certaines protéines et enzymes, impliquées dans la biosynthèse de la testostérone, telles que la protéine STAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein), l'enzyme P450scc (Cytochrome P450 cholesterol side chain cleavage) et aussi une baisse de l'expression d'Ect2 (Oncogène de la séquence 2 de transformation des cellules épithéliales), impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire.

Jung J *et al.* (2020) indiquent que les lipoprotéines de basse densité oxydées, circulantes, comme l'ox LDL, forme oxydée de LDL, signalée comme un facteur de risque indépendant de la réduction des taux sériques de la testostérone. Ces auteurs ont montré la localisation spécifique des oxLDL et les dommages structuraux mitochondriaux au sein des cellules de Leydig, des souris nourries par un régime riche en lipides *in vivo*. Ces mêmes chercheurs ont également constaté que l'oxLDL réduisait le potentiel de la membrane mitochondriale (MMP), en perturbant la chaîne de transport des électrons, en inhibant les protéines et les enzymes liées à la synthèse de la testostérone telles que STAR, P450Scc et 3 β -HSD (3 β -Hydroxy-Steroid Dehydrogenase), conduisant finalement à un dysfonctionnement mitochondrial et une diminution de la synthèse de la testostérone au niveau des cellules de Leydig.

D'autres études ont démontré que l'oxLDL favorisait l'absorption des lipides et le dysfonctionnement mitochondrial, en induisant la transcription de CD36. Pendant ce temps, l'oxLDL facilite l'expression de COX2 (Cyclooxygenase-2) à travers la voie de signalisation p38 MAPK au niveau des cellules de Leydig. En effet, le blocage de COX-2 atténue l'action de l'oxLDL sur la protéine STAR et l'enzyme P450Scc (**Levitan *et al.*, 2010 ; Yamamot *et al.* , 2015 ; Di Pietro *et al.*, 2016**).

Jung J *et al.* (2020) révèlent que l'oxLDL représente un facteur régulateur négatif de la fertilité masculine. Celui-ci se lie au récepteur CD36, présent sur les cellules de Leydig du testicule et endommage la biosynthèse de la testostérone, en affectant la fonction mitochondriale et la voie de signalisation p38 MAPK/COX-2. des résultats cliniques ont indiqué une augmentation du taux sérique d'oxLDL, qui peut être liée à la baisse de la testostéronémie circulante, reflétant la fonction des cellules de Leydig (**Lu *et al.* , 2016**). Cependant, les taux sériques d'oxLDL n'étaient pas corrélés aux caractéristiques du sperme. De ce fait, l'oxLDL sérique ne traverse pas la barrière hémato-testiculaire et par conséquent la spermatogenèse ne serait pas affectée. Cela suggère que l'oxLDL peut être utilisé comme

Discussion

nouveau biomarqueur métabolique, indiquant un diagnostic d'hypogonadisme acquis chez l'homme, en raison d'un métabolisme lipidique anormal.

Chez l'homme, des résultats cliniques ont indiqué une augmentation du taux sérique d'oxLDL, qui peut être liée à la baisse de la testostéronémie circulante, reflétant la fonction des cellules de Leydig (**Lu et al ., 2016**). Cependant, les taux sériques d'oxLDL n'étaient pas corrélés aux caractéristiques du sperme. De ce fait, l'oxLDL sérique ne traverse pas la barrière hémato-testiculaire et par conséquent la spermatogenèse ne serait pas affectée. Ceci suggère que l'oxLDL peut être utilisé comme un nouveau biomarqueur métabolique, indiquant un diagnostic d'hypogonadisme acquis chez l'homme, en raison d'un désordre du métabolisme lipidique.

L'étude de **Jung J et al. (2020)** révèle que l'oxLDL est un régulateur négatif de la fertilité masculine. Cette interaction est médiée par oxLDL, qui se lie au récepteur CD36, présent sur les cellules de Leydig du testicule et endommage la biosynthèse de la testostérone, en affectant la fonction mitochondriale et la voie de signalisation p38 MAPK / COX-2.

Le traitement par la poudre de curcuma améliore considérablement la concentration plasmatique de la testostérone, marquant 250.68 %, cette hausse notable n'est pas significative par rapport aux lapins témoins.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de **Mu et al. (2016)**, qui rapportent que le traitement à la curcumine rétablit clairement les taux d'hormones sériques de testostérone, FSH et LH, de leptine et E2, chez les rats males nourris par une diète riche en lipides et traités à la poudre de *Curcuma longa*.

Selon **Wang et al. (2019)**, ont démontré qu'un tau élevé de testostérone est essentiel pour les séminifères tubules, la spermatogenèse et la maturation du sperme.

Selon **Fakher et al., (2009)** ;**Madihi et al., (2013)** , les plantes médicinales montrent des effets bénéfiques, en stimulant la fertilité, corrigeant les différents troubles tels que l'inflammation de la prostate, l'oligospermie, la faible mobilité des spermatozoïdes, le déséquilibre hormonal, l'impuissance et varicocèle.

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

Poids et volume des testicules des lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la *Curcuma longa*

Chez nos lapins soumis à la diète supplémentée de l'huile de palme, le poids absolu des testicules droits diminue considérablement et de manière significative ($p < 0.05$), notant une baisse 11.11%. Quant aux testicules gauches, la baisse atteint 15.56 %.

Le poids relatif des testicules droits diminue légèrement 12.12 % chez ces mêmes lapins, notant aussi une faible baisse de 2.27 % marquée au niveau des testicules gauches.

Le volume des deux gonades diminue légèrement chez nos lapins expérimentaux. Les baisses marquent 6.63 % pour les testicules droits et de 12.5 % concernant les testicules gauches.

Il n'existe aucune différence entre le poids et le volume des testicules chez nos animaux de différents lots. Ces résultats concordent avec ceux de **Oliveira et al. (2019)**, démontrant les mêmes résultats obtenus chez les rats Wistar adultes nourris par une alimentation riche en lipides et glucides simples.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Mu et al. (2016)**, rapportant une baisse importante et significative du poids relatif testiculaire chez les rats soumis à la diète enrichie en lipides pendant 8 semaines par rapport aux témoins. De même, les travaux de **Wang et al. (2019)**, ont montré une régression du poids relatif des testicules chez les rats Sprague Dawley soumis au régime riche en lipides pendant 13 semaines.

Similairement, **Asma SAIHIA et al. (2015)** démontrent une diminution du poids des testicules chez les rats consommant l'éthanol de manière chronique. De même les travaux de **Emanuele et Emanuele (2001)** rapportent des résultats identiques chez l'homme lors de l'ingestion chronique d'alcool éthylique.

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

Discussion

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

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

Au sein des testicules, le stress oxydatif a été déjà considéré comme puissant inducteur de l'apoptose cellulaire.35. De nombreuses études ont révélé que l'apoptose excessive des cellules germinales joue un rôle clé dans dysfonctionnement du système reproducteur masculin, provoqué par un régime hyperlipidique (**Erdemir et al., 2012 ; Bisht et al., 2017**). L'équilibre entre la prolifération et la mort cellulaire est important pour le déroulement de la spermatogenèse. En tant que type de mort cellulaire, l'apoptose des cellules germinales testiculaires est un mécanisme physiologique important dans la régulation de la population de cellules germinales (**Allan et al., 1992 ; Hikim et al., 1995**). Une augmentation de l'apoptose des cellules germinales a été observée au sein des lésions testiculaires, induites par les stimuli (**Lee et al., 1999- Hasegawa et al., 1998**), ainsi l'apoptose des cellules germinales contribue à l'atrophie testiculaire et l'infertilité masculine (**Maneesh et al., 2005**).

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

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

L'obésité et le régime riche en graisses provoque des effets indésirables sur les paramètres de

Discussion

la reproduction, ceux-ci sont largement documentés dans la littérature (**Bakos et al., 2011; Guerin et al., 2003**).

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

La poudre de la *Curcuma longa* diminue significativement le poids absolu des testicules droits, la baisse marque 20%. Les testicules gauches subissent une légère régression, correspondant à 10.53%.

Cette même plante abaisse légèrement et de manière non significative le poids relatif des testicules droits et gauches, notant respectivement 12.07 % et 15.50 %.

La thérapie par la *Curcuma longa* augmente faiblement le volume des testicules droits, celui-ci note une hausse de 7.90 %, pour ce qui est testicules gauches, ce volume régresse légèrement et note une régression de 8.57 %.

Nos résultats rejoignent ceux de **El-Sweedy (2007)**, rapportant une baisse du poids des testicules chez les rats cafétéria traités la dose de 25 mg/kg des feuilles de la *Curcuma longa* (Turmeric), pendant 35 jours.

Au contraire, les résultats de **Mu et al. (2016)** ont révélé que le traitement à la curcumine améliorait les testicules atrophiés, se manifestant par une augmentation du poids testiculaire, une augmentation du diamètre des tubules séminifères et une augmentation du nombre de cellules spermatogénétiques et interstitielles. De plus, le traitement à la curcumine a amélioré les taux hormonaux déréglés. Dans l'ensemble, la curcumine a des effets protecteurs, permettant de corriger le dysfonctionnement de la spermatogenèse, provoquée par une diète hyperlipidique.

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

Discussion

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

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

En plus, chez nos animaux traités à la poudre de *Curcuma longa*, l'observation macroscopique des testicules révèle une disparition de l'inflammation. De ce fait, ce type de traitement semble avoir des effets remarquables et bénéfiques sur les dommages oxydatifs testiculaires engendrés par les radicaux libres. Cependant, le curcumin, est un principe actif naturel dérivé du rhizome de la *Curcuma longa*, révélant d'autres effets bénéfiques comme antioxydants, antimutatifs, anti-inflammatoires et antitumorogènes (**Li et al., 2007 ; Shen et al., 2007**).

Les causes de l'infertilité sont largement diverses, comprenant des infections telles que la tuberculose génitale, ainsi que l'inflammation, les désordres hormonaux, la faible quantité des spermatozoïdes, la stérilité, des facteurs congénitaux, médicaments, traumatismes et troubles endocriniens. Le mécanisme par lequel ces plantes augmentent les chances de la fertilité n'est pas clair. Cependant, les plantes médicinales contiennent des composés phénoliques, en particulier des flavonoïdes qui sont tous deux révélés posséder des activités antimicrobiennes et anti-inflammatoires (**Asgary et al., 2014 ; Bahmani et al., 2016**).

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

Volume des épидidymes des lapins soumis au régime hyperlipidique et traités à la *Curcuma longa*

Chez nos lapins nourris de la diète enrichi en l'huile de palme, le volume de l'épididyme droit augmente légèrement et non significativement, l'augmentation est de 18.28 %, celui de l'épididyme gauche, la hausse enregistre 20.48 %.

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

La thérapie par la poudre de la *Curcuma longa* augmente le volume des épидidymes droits et gauches, notant une respectivement 18.28 % et 36 %.

Nos résultats concordent avec ceux de **Wang *et al.* (2019)**, indiquant une élévation du poids des épидidymes chez les rats traités à l'extrait de proanthocyanidine de pépins de raisin.

Cette amélioration pourrait être expliquée aux effets antioxydants des molécules bioactives de la poudre de la *Curcuma longa*

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

Les différents examens effectués chez nos lapins, appartenant à la souche synthétique, soumis au régime standard de laboratoire enrichi en l'huile de palme pendant 19 semaines, mettent en évidence :

- Des perturbations métaboliques, reflétant une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie et une augmentation des taux des fractions athérogène LDL-c et des HDL-c.
- Une diminution de la concentration plasmatique de la testostérone.
- Une baisse significative du poids absolu des testicules droits.
- Chez nos lapins nourris de la diète hyperlipidique, le désordre hormonal ou hypotestostéronémie, l'atrophie et l'inflammation testiculaire sont des indices ou indicateurs de l'infertilité.
- La thérapie par la poudre du *Curcuma Longa* a révélé un effet hypolipémiant et anti-athérogéniques puissants en diminuant les taux plasmatiques de cholestérol et de la fraction athéro-thrombogène, **LDLc**. Ces deux propriétés bénéfiques s'utilisent comme un moyen thérapeutique de soutien contre l'athérosclérose. Cet effet bénéfique puissant indique l'influence et l'efficacité des molécules bioactives de cette plante sur les mécanismes cellulaires, contrôlant le métabolisme des lipides.
- Aussi, les principes actifs de la *Curcuma longa* comme la curcumine réparent nettement le fonctionnement de l'axe gonadotrope, en améliorant la sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig.
- De plus, la curcumine, biomolécule active de la poudre de la *Curcuma longa*, a révélé une propriété anti-inflammatoire au niveau testiculaire, en inhibant libération des cytokines proinflammatoires, cette amélioration se voit par une disparition de l'inflammation au sein des testicules.

En perspectives, il serait intéressant d'approfondir ce travail pour mettre en évidence les principaux mécanismes, expliquant les effets bénéfiques observés chez ces lapins. Par conséquent, notre étude pourrait être complétée par l'isolement et l'identification des composés bioactifs de la *Curcuma longa*, possédant les effets hypolipémiant et antioxydants chez les lapins soumis au régime hyperlipidique.

Conclusion et perspectives

- Un dosage des hormones hypophysaires comme LH, FSH pour étudier la corrélation avec la testostérone.
- La quantification des taux des protéines apoptotiques comme Fas, Bax et de caspase clivée 3 et aussi les protéines antiapoptotiques telles que la Bclx au niveau du testicule.
- Un dosage de quelques marqueurs de l'inflammation tels que le TNF- α , l'IL-6, MCP1 et le NF-kB.
- La mesure des taux de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), générés par les ROS au sein du tissu testiculaire.
- La mesure des taux de MDA (malondialdéhyde), marqueur de la peroxydation lipidique, formé dans les membranes cellulaires.
- Un dosage des antioxydants cellulaires, tels que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD), glutathion peroxydase, glutathion réductase, permettant l'évaluation de l'activité antioxydante de la Curcuma longa au niveau du tissu testiculaire.

A

- **Aboua YG., Brooks N., Mahfouz RZ., Agarwal A., du Plessis SS. (2011).** A red palm oil diet can reduce the effects of oxidative stress on rat spermatozoa. *Andrologia*. p: 1-9.
- **Aggarval BB., Kumar A., Bharti AC. (2003).** Anticancer potential of curcumin : preclinical and clinical studies. *Anti-cancer Res.* 23:363-98.
- **Akram M., uddinS., afzale A., usmanghanK., Abdul H., mohiuddinE., Asif M. (2010).** *Curcuma longa* and curcumin, ROM. *J Bioplant Biol.* 55(2): 65-70.
- **Alizon M. (1997).** Recepteur de chimiokines et entrée du VIH.
- **Allan DJ ., Harmon BV and Roberts SA. (1992).** Spermatogonial apoptosis has three morphologically recognizable phases and shows no circadian rhythm during normal spermatogenesis in the rat. *Cell Prolif.* 25: 241-250.
- **Alqubaty ARA. (2013).** Serum testosterone level in hyperlipidemic Yemeni individuals. *Yemeni J Med Sci.* 7 p: 8-13.
- **Alvarino M.R. (1993).** control de la reproduction en el conejo. 1er éd., IRYDA, mundi prensa 137p.
- **Amatruda JM., Harman SM., Pourmotabbed G., Lockwoodf DH. (1978).** Depressed plasma testosterone and fractional binding of testosterone in obese males. *J clin endocrinol Metab.* 47: 268-71.
- **ANGEL G R., VIMALA B., Nambisan B. (2013).** Antioxidant and anti-inflammatory activities of proteins isolated from eight *Curcuma* species. *Phytopharmacology.* 4(1), 96-105.
- **Araujo CLL. (2001).** Biological activities of L.Inst Oswal docruz, 96(5),723-728.
- **Asgary S., Rafieian-Kopaei M., Shamsi F., Najafi S., Sahebkar A. (2014).** Biochemical and histopathological study of the antihyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of cornelian cherry (*Cornus mas L.*) in alloxan-induced diabetic rats. *J Complement Integr Med.* 11(2):63-9.

B

- **Babu PS., Srinivasan K. (1997).** Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* 166: 169-175.

- **Bacetti B., La Marca A., Piomboni P., Capitani S., Bruni E., Petraglia F., De Leo V. (2002).** Insulin dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Repro.*17 (10): 2673-2677.
- **Bahmani M., Sarrafchi A., Shirzad H., Rafieian-Kopaei M. (2016).** Autism: Pathophysiology and promising herbal remedies. *Current Pharmaceutical Design.* 22(3): 277-285.
- **Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. (2011).** The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int J Androl.* 34: 402–10.
- **Baradaran A., Nasri H., Nematbakhsh M., Rafieian-Kopaei M. (2014).** Antioxidant activity and preventive effect of aqueous leaf extract of Aloe Vera on gentamicin-induced nephrotoxicity in male Wistar rats. *Clinica Therapeutica.* 165(1):7-11.
- **Barone R. (2001).** Anatomie comparée des mammifères domestiques.Tome 4 : Splanchnologie2.Edition Vigot Frères: 241-516.
- **Barone R. (1984).** Anatomie comparée des mammifère.
- **Barzegar A., Ali A. (2011).** Intracellular ROS Protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Curcumin. *Plos One.* 6 (10); e26012.
- **Battistini R., Jouannic C., Mauge L. A., Casellato, G., Vernier E. (1975).** Morphologie et sédimentologie du canyon sous-marin de l'Onilahy (Sud-Ouest de Madagascar).
- **Beigneux A., Hofmann AF., Young SG. (2002).** Human CYP7A1 deficiency: progress and enigmas. *J Clin Invest.* 110:29-31.
- **Benson MK., Devi K., Fattepur SR. (2010).** Effect of saturated faty acid rich-dietary vegetable oils on profil, antioxidant enzymes and glucose tolerance in diabetics rats. *Indian J Pharmacol.* 42(3):142-145.
- **Berson SA and Yallow RS.(1968).** Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J of ClinInvestig.* 47,2725-2751.
- **Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. (2017).** Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol.* 14: 470–485.
- **Blat S., Lorieau L., Le Bourgot C ., Ferret-Bernard S ., Boudry G., Cahu A ., Le Normand L., Le Huerou-Luron. I. (2015).** Un régime hyperlipidique entraine des désordres métaboliques sans modification de la composition corporelle chez le porc conventionnel adulte. *Nutrition Clinique et Métabolisme.*

- **Bonnes G., Desclaude J., Drogoul C., Gadoud R., Jussiau R., Le Loc'h A., Montémas L., Robin G. (2005).** Reproduction des animaux d'élevage. 2^{ème} Ed Educagri :407p.
- **Boussit (1989).** :Reproduction et insémination artificielle en cuniculture.
- **Brunetti L, Leone S., Chiavaroli A., Orlando G., Recinella L, et al. (2010).** Cafeteria diet increases prostaglandin E2 levels in rat prostate, kidney and testis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23: 1073–8.

C

- **Campfield LA., Smith FJ and Burn P. (1996).** The OB protein (leptin) pathway—a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res.* 28: 619-632.
- **Cano P., nez-Ortega VJ., Larrad A., Carlos F., Toso R., Daniel P., Cardinali., Ana I., Esquifino. (2008).** Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid-stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocr.* 33: 118–125.
- **Caprio M., Fabbrini E., Isidori AM., Aversa A and Fabbri A. (2001).** Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 12: 65-72.
- **Carillon J, Romain C, Bardy G, Fouret G, Feillet-Coudray C et al. (2013).** Cafeteria diet induces obesity and insulin resistance associated with oxidative stress but not with inflammation: improvement by dietary supplementation with a melon superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med.* 65: 254–61.
- **Castetbon K. (2016).** Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants, *Lancet.* 387:1377–1396.
- **Chavez JA., Knotts TA., Wang LP., Li G., Dobrowsky RT., Florant GL., Summers SA. (2003).** A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids. *J Biol Chem.* 278: 10297–10303.
- **Cheikh AZ. (2013).** Études chimiques et biologiques d'Aframomum sceptrum (Zingiberaceae) et de *la curcumine* .Thèse pour l'obtention du grade de docteur de l'université, 161p.

- **Cook PS. (1996).** Thyroid hormone and the regulation of testicular development. *Anim Reprod Sci.* 333-341.

D

- **Dadoune et Demoulin. (2001).** Structure et fonctions du testicule. With 38 Reads.
- **Dalton G N ., De Siervi A., Cuasnicú P S., Cohen D J., Da RosVG. (2019).** Association between high-fat diet feeding and male fertility in high reproductive performance mice. *Scientific Reports* .9:18546.
- **Damalas CA. (2011).** Potential uses of turmeric (*curcuma longa*) products as alternative means of best management in crop production .*Plant Omics Journal* ,4(3),136-141.ISSN:1836-3644.
- **Dauqan E., Sani HA., Abdullah A., Kasim ZM. (2011).** Effect of different vegetable oils (red palmolein, palm olein, corn oil and coconut oil) on lipid profile in rat. *Food Nutr Sci.*2: 253–258.
- **Denke MA., Grundy SMM. (1992).** Comparison of effects of lauric and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr.* 56,895-8.
- **Dhungel S., Sinha R., Sinha M., Paudel BH., Bhattacharya N., Mandal M., Mandal MB. (2009).** High fat diet induces obesity in british Angora rabbit: a model for experimental obesity, Indan J Physiol testicular development in bull calves. *Domest Anim Endocrinol.* 5(4):307-16.

E

- **Edem DO (2002).** Palm oil: biochemical, physiological, nutritional, hematological and toxicological aspects: A review: *Plant foods Hum Nutr.* 57: 317-41.
- **El-Sweedy M., Abdel-Hamid N., El-Moselhy M. (2007).** The role of a mixture of green tea, turmeric and chitosan in the treatment of obesity-related testicular disorders. *J Appl Biomed (De Gruyter Open).* 5:131–8.
- **Elin RJ, Winters SJ. (2004).** Current controversies in testosterone testing: Aging and obesity. *Clin Lab Med;*24:119-139. 13
- **Emanuele MA., Emanuele N. (2001).** Alcohol and male reproductive system. *Alcohol Res Health.*25(4): 282-287.
- **Erdemir F., Atilgan D., Markoc F., Boztepe O., Suha-Parlaktas B. Sahin S. (2012).** The effect of diet induced obesity on testicular tissue and serum oxidative stress parameters. *Actas Urol Esp.* 36: 153–159.

- **Ergün A, Köse SK, Aydos K, Ata A, Avci A. (2007).** Correlation of seminal parameters with serum lipid profile and sex hormones. *Arch Androl.* 53: 21-23.

F

- **Fakher R., Ghasem S., Majid. (2009).**The Effect of *Centella asiatica* alcoholic extract on the serum levels of testosterone FSH and LH in male Wistar rat. *Sabzevar Uni Med Sci J.* 16(1): 6-11
- **FengD., Ohlsson L., Duan RD. (2010).** Curcumin inhibits cholesterol uptake in Caco-2 cells by down-regulation of NPC1L1 expression. *Lipids Health Dis.* 9:40.
- **Fernandez ML., Vergara-Jimenez M., Conde K., AbdeL-Fattah G. (1996).** Dietary carbohydrate type and fat amount alter VLDL and LDL metabolism in guinea pigs. *J Nutr.* 126: 2494-2504.
- **Friedewald WT., Levy RI., Fredrickson DS.(1972).** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18(6), 499–502.
- **Fui MN., Dupuis P and Grossmann M. (2014).** Lowered testosterone in male obesity: Mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl.* 16: 223-231.

G

- **Gacem M., Zerrouki N., Lebas F., Bolet G. (2008).** Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: creation and selection of a synthetic strain. 9th World Rabbit Congress - June 10-13, 2008 - Verona - Italy, 85- 89.
- **Gil-Cardoso K., Ginés I., Pinent M., Ardévol A., Terra X et al. (2017).** A cafeteria diet triggers intestinal inflammation and oxidative stress in obese rats. *Br J Nutr.* 117: 218–29.
- **Glander HJ., Lammert A., Paasch U., Glasow A and Kratzsch J. (2002).** Leptin exists in tubuli seminiferi and in seminal plasma. *Andrologia.* 34: 227-233.
- **Glass AR., Swerdloff RS., Bray GA., Dahms WT., Atkinson RL. (1977).** Low serum testosterone and sex- hormone-binding-globulin in massively obese men. *J clin endocrinol Metab.* 45:1211-9.
- **Gromadzka-Ostrowska J., Przepiorcka M., Romanowicz K. (2002).** *Reprod Biol.* 2: 277–293.

- **Godswill N., Tsomboh- N., Likeng-Li-Ngue B et al. (2016).** Effects of dietary fatty acids on human health: Focus on palm oil from *Elaeis guineensis* Jacq and useful recommendations. *Food Public Health*. 6: 5–85.
- **Gómez-Elías M D ., Rainero Cáceres T S., Giaccagli1 M M., Guazzone VA., Dalton GN ., De Siervi A., Cuasnicu PS., Cohen DJ. (2019).** Association between high-fat diet feeding and male fertility in high reproductive performance mice. *Scientific Reports*. 9:18546.
- **Guerin M., Huntley ME., Olaizola M. (2003).** Haematococcus as taxanthin: applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol*. 21: 210–6.
- **Gujjala S., Putakala M., Gangarapu V., Nukala S., Bellamkonda R., Ramaswamy R. and Desireddy S. (2016).** Protective effect of *Caralluma umbriata* against high-fat diet induced testicular oxidative stress in rats. *Biomed Pharmacother*. 83: 167–176.

H

- **Hamon R., Thepot N et Salaun. (1999).** Structure génétique des ignames cultivées du complexe *Dioscorea cayenensis-rotundata* et domestication des ignames en Afrique de l'Ouest.
- **Hasegawa M., Zhang Y., Nübe H., Terry NH and Meistrich ML. (1998).** Resistance of differentiating spermatogonia to radiation-induced apoptosis and loss in p53-deficient mice. *Radiat Res*. 149: 263-270.
- **Hazard et Perlimuter. (2000).** Principales and Practice of endocrinology and Metabolism, Kenneth L.Becker, page 957.
- **Hikim AP., Wang C., Leung A., Swerdloff RS. (1995).** Involvement of apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology*. 136: 2770-2775.
- **Hombourger C. (2010).** Le Curcuma, de l'épice au médicament. Thèse de Doctorat en Pharmacie.

I

- **Idris NA., Samsuddin S. (1993).** Developments in food uses of palm oil: a brief review. *Palmas*. 15(3):66-69.
- **Isidori AM ., Caprio M., Strollo F., Moretti C., Frajese G., Isidori A Fabbri A. (1999).** Leptin and androgens in male obesity: Evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 84: 3673-3680.

J

- **Jarow JP ., Zikrin BR. (2005).** The androgen microenvironment of the human testis and hormonal control of spermatogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1061:208-2200.
- **Jayaprakasha GKL., Jagan MR. (2005).** Chemistry and biological activities of *C. longa*. *Trends in Food Science and Technology.* 533-548.
- **Jensen TK., Andersson AM., Jørgensen N., Andersen AG., Carlsen E., Petersen JH and Skakkebaek NE. (2004).** Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 82: 863-870.
- **Jeong GS., Oh GS., Pae HO., Jeong SO., Kim YC., Shin MK., Seo BY., Han SY., Lee HS., Jeong JG. (2006).** Comparative effects of curcuminoids on endothelial heme oxygenase-1 expression. Ortho-methoxy groups are essential to enhance heme oxygenase activity and protection. 38; 393–400.
- **Jing, J., Ding, N., Wang Det al. (2020).** Oxidized-LDL inhibe la biosynthèse de la testostérone en affectant la fonction mitochondriale et la voie de signalisation p38. MAPK / COX-2 dans les cellules de Leydig. *Cell Death Dis.* 11 : 626.
- **Johnson AR., Wilkerson MD., Sampey BP., Troester MA., Hayes DN et al. (2016).** Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose. *Biochim Biophys Res Commun.* 473: 545–50.
- **Jovanovic SV., Steenken S., Boone CW., Simic MGH. (1999).** Atom Transfer Is a Preferred Antioxidant Mechanism of Curcumin. *Journal of the American Chemical Society.* 121 (41): 9677–9681.
- **Jurenka JS. (2009).** Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*. A review of preclinical and clinical research, *Altern Med Rev.*

K

- **Kaplan NM. (1989).** The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 149(7): 1514-1520.
- **Kley HK., Deselaers T., Peerenboom H., Kruskemper HL. (1980).** Enhanced conversion of androstenedione to estrogens in obese males. *J clin endocrinol Metab.* 51:1128-32.

L

- **Laurent M** Enseignement physiologie endocrinologie moléculaire. *APBG*. 24-10-07. p14.
- **Lebas F., Coudert P., De Rochambeau H., Thébault R G. (1996)**. 6th world Rabbit congress, Toulouse. 1: 217-222. □ □
- **Lee J., Richburg JH., Shipp EB., Meistrich ML and Boekelheide K .(1999)**. The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis, is differentially up-regulated in Sertoli cell versus germ cell injury of the testis. *Endocrinology*. 140: 852-858.
- **Levitan I., Volkov S., Subbaiah. (2010)**. PV LDL oxydé: diversité, modèles de reconnaissance et physiopathologie. *Antioxyde Signal redox*. 1 : 39–75.
- **Li M., Zhang Z., Hill DL., Wang H., Zhang R. (2007)**. Curcumin, a dietary component, has anticancer, chemosensitization and radiosensitization effects by down-regulating the MDM2 oncogene through the PI3K/mTOR/ETS2 pathway. *Cancer Res*. 67: 1988-1996.
- **Liu L., Shang Y., Li M., Han X., Wang J., Wang J. (2015)**. Curcumin ameliorates asthmatic airway inflammation by activating nuclear factor-E2-related factor 2/haem oxygenase (HO)-1 signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 42: 520–529.
- **Loap S. (2008)**. Curcuma (partie II). *Phytothérapie*. 6(2): 136-143.
- **Lu C., Qing-Bo G. (2016)**. Regulation of lipid metabolism in rat leydig cells testosterone synthesis and proliferation. 1Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, China; 2The People's Hospital of Binzhou City, Binzhou 256610, China. *Equal contributors.
- **Lu, JC et coll. (2015)**. L'indice de masse corporelle, le rapport taille-hanches, le tour de taille et le rapport taille-taille ne peuvent pas prédire la qualité du sperme masculin: un rapport de 1231 hommes chinois peu fertiles. *Andrologia*. 47 : 1047–1054 .
- **Lu JC et coll. (2016)**. Relation entre les taux de lipides du sérum et du plasma séminal et les paramètres du sperme chez 631 hommes chinois hypofertiles. *PLoS ONE*. 11 : e0146304.
- **Lu JC et coll. (2015)**. L'indice de masse corporelle, le rapport taille-hanches, le tour de taille et le rapport taille-taille ne peuvent pas prédire la qualité du sperme masculin: un rapport de 1231 hommes chinois peu fertiles. *Andrologia*. 47 : 1047–1054.
- **Lu ZH., Mu YM., Wang BA., Li XL., Lu JM., Li JY., Pan CY., Yanase T., Nawata H. (2003)**. *Biochem Biophys Res Commun*. 303: 1002–1007.

- **Ma Y., Chen B., Wang H., Hu K., Huang Y. (2011).** Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: Leptin is a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod.* 26: 294-298.
- **Madihi Y., Merrikhi A., Baradaran A., Ghobadi S., Shahinfard N., Ansari R., Karimi A. Mesripour A., Rafeian-Kopaei M. (2013).** Bioactive components and the effect of hydroalcoholic extract of *Vaccinium myrtillus* on postprandial atherosclerosis risk factors in rabbits. *Pak J Med Sci.* 29(1): 384-389.
- **Mah PM., Wittert GA. (2010).** Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocr.* 316:180-186.
- **Maneesh M., Jayalekshmi H., Dutta S., Chakrabarti A., Vasudevan DM. (2005).** Role of oxidative stress in ethanol induced germ cell apoptosis. *Indian J Clinic Biochem.* 20(2): 62–67
- **Manna PR., Chandrala SP., Jo Y., Stocco DM. (2006).** cAMP-independent signaling regulates steroidogenesis in mouse Leydig cells in the absence of StAR phosphorylation. *J Mol Endocrinol.* 37:81–95.
- **Maran RR., Arunakaran J., Aruldas MM. (2000).** T3 directly stimulates basal and modulates LH induced testosterone and oestradiol production by rat Leydig cells in vitro. *Endocrine Journal.* 44:417–428.
- **Martinez M., Macera S., Assis GF., Pinheiro PF., Almeida CC., Tirapelli LF. (2009).** Structural evaluation of the effects of chronic ethanol ingestion on the testis of *Calomys callosus*. *Tissue Cell.* 41(3): 199–205.
- **Martínez-Martos JM., Arrazola M., Mayas MD., Carrera-González MP., García MJ et coll. (2011).** Induite par l'alimentation hypercholestérolémie altérée testiculaire stéroïdogenèse chez la souris via le système rénine-angiotensine. *Gen Comp Endocrinol.* 173: 15-19.
-
- **McEwan IJ., Brinkmann AO. (2016).** Androgen Physiology : Receptor and Metabolic Disorders. jun 12. In : De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, Mclachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotexte).
- **Menon V., Sudheer AR. (2007).** Antioxydant and anti-inflammatoire propriétés de curcumine. *Adv Exp Med Biol.* 595; 105-25.
- **Meydani M., Hasan ST. (2010).** Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients.* 2:737–51.

- **Min KJ., Um HJ., Cho KH., Kwon TK. (2013).** La curcumine inhibe l'expression de CD36 induite par l'oxLDL et la formation de cellules spumeuses par l'inhibition de la phosphorylation de p38 MAPK. *Food Chem Toxicol.* 58: 77–85.
- **Miao XL., Gao GM., Jiang L., Xu R., Wan DP. (2018).** Asiatic acid attenuates high-fat diet-induced impaired spermatogenesis. *Exp Ther Med.* 15: 2397–2403.
- **Morel J.M. (2008).** Traité pratique de Phytothérapie, Curcuma longa. 211-212.
- **Mu Y., Yan W J., Yin T L., Yang J. (2016).** Curcumin ameliorates high-fat diet-induced spermatogenesis dysfunction. *Molecular Medicine Reports.* 14: 3588- 3594.
- **Muanda F.N. (2010).** Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat. Université Paul Verlaine-Metz.
- **Muharis SP., Top AG., Murugan D., Mustafa MR. (2010).** Palm oil tocotrienol fractions restore endothelium dependent relaxation in aortic rings of streptozotocin-induced diabetic and spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res.* 30(3): 209-216.
- **Murugan P., Pari L. (2006).** Effect of tetra hydrocurcumin on lipid peroxidation and lipids in streptozotocin nicotinamide induced diabetic rats. *Basic Clin Pharmacol. Toxicol.* 99: 122-127.
- **Murugan P., Pari L. (2006).** Effect of tetra hydrocurcumin on lipid peroxidation and lipids in streptozotocin nicotinamide induced diabetic rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 99: 122-127.
- **Mustad VA., Etherton TD., Cooper AD., Mastro AM., Pearson TA., Jonnalagadda SS., Kris-Etherton PM. (1997).** Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL-receptors on mononuclear cells in healthy men and women. *J Lipid Res.* 38: 459-468.
- **Mustad VA., Etherton TD., Cooper AD., Mastro AM., Pearson TA., Jonnalagadda SS., Kris-Etherton PM. (1997).** Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL-receptors on mononuclear cells in healthy men and women. *J Lipid Res.* 38: 459-468.
- **Lima N., Cavaliere H., Knobel M., Halpern A., Medeiros-Neto G., Int J. (2000).** *Obes Relat Metab Disord.* 24: 1433–1437.

O

- **Oguntibeju OO., Esterhuyse AJ., Truter EJ. (2010).** Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. *J Med Plant Res.* 4(3): 188-196.
- **Oliveira FA., Costa WS., Sampaio FJB., Gregorio BM .(2019).** Resveratrol attenuates metabolic, sperm, and testicular changes in adult Wistar rats fed a diet rich in lipids and simple carbohydrates. *Asian Journal of Andrology.* 21: 201–207.

P

- **Perrone J. (2015).** Biological and therapeutic activities and anticancer properties of curcumin. *Exp Ther Med.* 10(5): 1615–1623.
- **Pietro D., Formoso N., Pandolfi GA. (2016).** Physiologie et physiopathologie de l'absorption d'oxLDL par les cellules de la paroi vasculaire dans l'athérosclérose. *Vasc Pharmacol.* 84:1–7.
- **Prog U., Tostain J., Rossi D., Martin PM. (2004).** Physiologie of androgens in adulte men. 14(5):639-60.

R

- **Raffieian-Kopaie M., Baradaran A. (2013).** Plants antioxidants: From laboratory to clinic. *J Nephrothol.* 2(2): 152-153.
- **Ramirez-Tortosa MC., Mesa MD., Aguilera MC., Quiles JL., Baro L., Ramirez-Tortosa CL., MartinezVictoria E., Gil A. (1999).** Oral administration of aturmericextract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 147: 371-378.
- **Rong JX., Shen L., Chang YH., Richters A., Hodis HN., Sevanian A. (1999).** “Cholesterol oxidation products induce vascular foam cell lesion formation in hypercholesterolemic New Zealand White rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:2179-88.
- **Rouhi-Boroujeni H., Heidarian E., Rouhi-Boroujeni H., Deris F., Raffieian-Kopaei M. (2017).** Medicinal Plants with multiple effects on cardiovascular diseases: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 23(7): 999 – 1015.
- **Russell LD., Chiarini-Garcia H., Korsmeyer SJ Knudson CM. (2002).** Bax-dependent spermatogonia apoptosis is required for testicular development and spermatogenesis. *Biol Reprod.*66: 950–958.

S

- **Saihla A., Khelili K., Boulakoud KMS. (2015).** Effets d'éthanol sur la fertilité du lapin mâle adulte *Oryctolagus cuniculus*. *Int J Biol Chem Sci.* 9(4): 1910-1917.
- **Samy A., Hussein YA., El-Senosi MR. Ragab MMF., Hammad. (2014).** Hypolipidemic effect of curcumin in hyper-cholesterolemic rats. Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Benha University.
- **Sebokova E., Garg ML., Clandinin MT. (1988).** *Am. J. Physiol.* 254, E708–E712.
- **Schneider G., Kirschner MA., Berkowitz R., Ertel NH . (1979).** Increased estrogen production in obese men. *J clin endocrinol Metab.* 48 :633-8.
- **Shahide N. (2016).** Valeurs thérapeutique de curcuma. Laboratoire phytomisan France.
- **Shanmugasundaram K R., Visvanathan A., Dhandapani K., Srinivasan N., Rasappan P., Gilbert R., Alladi S., Kancharla S., Vasanthi N. (1986).** Effect of high-fat diet on cholesterol distribution in plasma lipoproteins, cholesterol esterifying activity in leucocytes, and erythrocyte membrane components studied: importance of 288 body weight. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 44:805-15.
- **Sharafati-Chaleshtori R., Shirzad H., Rafieian-Kopaei M., Soltani A. (2016).** Melatonin and human mitochondrial diseases. *J Res Med Sci.* 21:138.
- **Shen SQ., Zhang Y., Xiang JJ and Xiong CL. (2007).** Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes. *World J Gastroenterol.* 13: 1953-1961.
- **Shishodia S., Sethi G., Aggarwal BB. (2005).** Curumin: getting back to the roots. *1056: 206-17.*
- **Singha R., Dhungel S., Sinha M \$., Paude BH., Bhattacharya N., Mandel MB. (2009).** Obesity attenuates formalin-induced tonic pain in British Angora rabbit. *Ind J Physiol Pharmacol.* 53 (1) :83-87.
- **Singha R., Dhungel S., Sinha M., Paude BH., Bhattacharya N., Mandel MB. (2009).** Obesity attenuates formalin-induced tonic pain in British Angora rabbit. *Ind J physiol pharmacol.* 53 (1) :83-87.
- **Sopher DE. (1964).** Indigenous uses of turmeric (*Curcuma domestica*) in Asia and Oceania *Anthropos.* (H. 1./2): 93-127.
- **Strain GW., Zumoff B., Kream J., Strain JJ., Deucher R., Rosenfeld RS. (1982).** Mild hypogonadotropic hypogonadisme in obese men *.Metabolism.* 31: 871-5.

T

- **Taghikhani A., Afrough H., Ansari-Samani R., Shahinfard N., Rafieian-Kopaei M. (2014).** Assessing the toxic effects of hydroalcoholic extract of *Stachys lavandulifolia* Vahl on rat's liver. *Bratisl Lek Listy*. 115(3):121-4.
- **Tanaka M., Nakaya S., Kumai T., Watanabe M., Matsumoto Net al. (2001).** Fonction testiculaire altérée chez les rats présentant une hypercholestérolémie d'origine alimentaire et /ou le diabète sucré induit par la streptozotocine. *Endocr Res*. 27: 109-11.
- **Thibault et Levasseur. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme, De Charles Thibault, Marie-Clair Levasseur.
- **Trinder P. (1969).** Determination of glucose in blood using glucose oxydase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*. 6: 24-27.
- **Tumova J., Andel M., Trnka J. (2016).** Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. *Physiol Res*. 65: 193-207.

V

- **Vermeleun A., Kaufman JM., Deslypere J.P., Thomas G. (1993).** Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 76:1140-1146.
- **Vignon F., Koll-Back MH., Clavert A., Cranz C.(1989).** Lipid composition of human seminal plasma. *Arch Androl*. 22: 49-53.
- **Vigueras RM ., Rojas JC., Saldana MC ., Pérez OG ., Cruz MG ., Alpuche OC., Romero MM ., Zambrano E. (2010).** Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in the rats. *Acta Histochemica* .México.

W

- **Walrand S., Fisch F., Bourre JM. (2010).** Tous les acides gras saturés ont-ils le même effet métabolique. *Nutr Clin Metab*. 24(2) : 63-75.
- **Wang EH., Zeng AB., Yu L., Yong A., Bu J, Peng A., Xu W., Jin A., Xia Y.**

- **Wang S., Wang G., Barton B., Murfy TF., Hwang HF. (2005).** Impaired sperm function after spinal cord injury in the rat is associated with altered cyclic adenosine monophosphate signaling .*J Androl.* 26 :592-600.
- **Watson JL., Hill R., Yaffe PB., Greenshields A., Walsh M., Lee PW., Giacomantonio CA., Hoskin DW. (2010).***Cancer Lett.* 297: 1-8.

Y

- **Yamamoto K et coll. (2015).** Le LDL oxydé (oxLDL) active le récepteur de l'angiotensine II de type 1 en se liant au récepteur oxLDL de type lectine. *FASEB J.* 29 : 3342–3356.
- **Yang AJ., Cui H., Cui Y., Ye HC., Li Y. (2005).** Effects on development of the testicle in diet-induced obesity rats.*Wei Sheng Yan Jiu.* 34 :477-9.
- **Yang MU ., Wen-Jie Yan., Tai-Lang Yin ., Jing Yang. (2016).** Curcumin ameliorates high fat diet induced spermatogenesis dysfunction.
- **Yan WJ., Mu Y., Yu N., Yi TL., Zhang Y., Pang XL., Cheng D., Yang J. (2015).** Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by highfat diet. *J Assist Reprod. Genet.* 32: 1097–1104.
- **Youssef L.(2016).** Fonctionnalisation de biopolymères extraits de macroalgues pour encapsuler des principes actifs hydrophobes. Thèse de Doctorat en biochimie.
- **Yuan M., Huang G., Li J., Zhang J., Li F., Li K, Gao B., Zeng L., Shan W., Lin P .Huang L. (2014).** Hyperleptinemia directly affects testicular maturation at different sexual stages in mice and suppressor of cytokine signaling 3 is involved in this process. *Reprod Biol Endocrinol.* 12: 15.

Z

- **Zappalla FR, Gidding SS. (2009).** Gestion des lipides chez les enfants. *Endocrinol*
- **Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman JM. (1994).** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372: 425-432.
- **Zhang Z., Yu Y., Xu H., Wang C., Ji M., Gu J., Yang L., Zhu J., Dong H., Wang SL. (2017).** *Toxicol Appl Pharmacol.* 15: 323:1-8.
- **Zitzmann M. (2008).** Effects of testosterone replacement and its pharmacogenetics on physical performance and metabolism. *Asian J Androl.* 10(3): 364- 72.

Référence bibliographique

- **Zmuda JM., Cauley JA., Kriska A. (1997).** Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemio.* 146: 609-617.
- **Z Adab., S Eghtesadi ., Vafa M R., Heydari I., Shojaii A., Haqqani H., Arablou T., Eghtesadi M. (2019).** Dans Phytotherapy research.
- **Zumoff B ., Strain G., Miller L.K., Rosner W., Senie R., Seres DS. (1990).** Plasma free and non sex-hormon-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J clin endocrinol Metab.* **71** :929-31.