

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
République Algérienne Démocratique et Populaire
Université SAAD DAHLEB Blida -1-



Faculté Des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE *MASTER*

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

Effets thérapeutiques des feuilles de ronces « *Rubus fruticosus L* » sur la lipidémie, la morphologie de la glande thyroïde et du testicule chez le lapin mâle soumis au régime hyperlipidique.

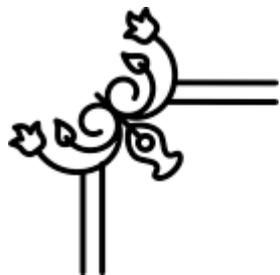
Réalisé par :

- BRAHIM Rayene
- BIATTA Imene

Soutenue publiquement le 14/07/2022 devant le jury d'évaluation composé de :

| | | |
|--------------------------------|-----|-------|
| Présidente : Mme BRADEA M.S. | PR | USDB |
| Examinatrice : Mme CHAICHI W. | MCA | USDB |
| Promotrice : Mme BIREM Z. | MCB | USDB |
| Co-promotrice : Mme CHABANE K. | MCA | USTHB |

Année universitaire : 2021/2022



Remerciement

Avant tout nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté pour bien mener ce modeste travail ;

Notre mémoire a atteint son terme grâce à l'assistance et la collaboration de nombreuses personnes, Nous remercions vivement tous ceux qui ont apporté de près ou de loin leur précieuse aide pour la réalisation de ce travail ;

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

*Madame **BRADEA M.S**, professeure et présidente de jury*

*Madame **CHAICHI W**, Maitre et examinatrice du mémoire*

*C'est avec beaucoup de reconnaissance que nous souhaitons remercier notre promotrice madame **BIREM Z**, docteur à l'**USDB**., pour la formation scientifique de qualité qu'elle nous a donnée et pour nous avoir confié ce sujet intéressant.*

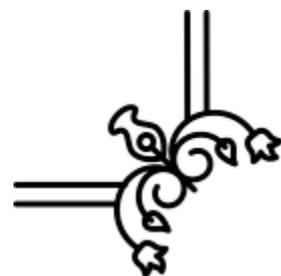
*On tient à remercier sincèrement Madame **CHABANE K**, docteur à l'**USTHB**, de nous avoir fait l'honneur d'être présente en tant que Co-promotrice et pour sa gentillesse et ses conseils.*

*Un merci tout particulier à madame **TARZALI D**, docteur vétérinaire et professeur à l'**USDB**, pour nous avoir beaucoup appris, conseillé et soutenu, surtout pour le travail pratique, nous lui souhaitons Vivement la réussite qu'elle mérite.*

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

*On voudrait remercier Mme **Kenza**, ingénieure de laboratoire de cytopathologie de « parnet », pour nous avoir fait bénéficier de leurs précieuses compétences tout ce qui concerne l'art de l'histologie.*

*On adresse aussi nos plus vifs remerciements ; aux membres de la station expérimentale de l'**USDB**, aux membres de laboratoire d'endocrinologie et aussi aux membres de laboratoire de Bioénergétique et Métabolisme intermédiaire de l'**USTHB**, particulièrement les ingénieurs Asma et Amel, aux membres de laboratoire de biologie des populations et des organismes de l'**USDB**, pour leurs aides.*



Dédicace

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

A MON CHER PAPA RABAH

Ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterne qui éclaire mon chemin, tu m'as donné la volonté, 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. Je t'aime papa.

A MA CHERE MERE RATIBA

A ma maman, qui n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard, m'a soutenu avec ses encouragements jouant une part importante dans la réussite de mes études. QU'ALLAH te garde à moi et te protège de tout mal.

A MA MEILLEURE AMIE AMEL

"Love you to the moon and back"

A MES CHERES SŒURS ET COUSINES

A mes sœurs Selsabil, Malak, Sirine, Ines, Ranim et Hiba, et mes cousines Manel et Hadjer Qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'étude, you've all always been at my hearing. We always gained knowledge throughout debating; Love y'all for that, I hope you'll appreciate this.

*A la mémoire de mes Oncles **BOUALEM ET MOHAMED BRAHIM**, à mon oncle **AHMED MEDJBAR** et A TOUTE LA FAMILLE BRAHIM ET LA FAMILLE MEDJBAR.*

*A mon binôme **IMENE**, et mes chers amis **AICHA** et **MERIEM, REDOUANE ET BOUALEM**, on a vécu tous les bons et mauvais moments ensemble. Aucun mot ne pourrait exprimer la gratitude et l'amour que je porte pour vous tous. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins et je vous remercie pour la merveilleuse année passée ensemble.*

*Without forgetting **HARHOUR ET HALOCHIN**.*

Rayene

Dédicace

Je dédie ce travail à :

*Mes chers parents, nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience Illimitée, leur encouragement continu, leur aide, en Témoignage de mon profond amour et respect pour ses grands sacrifices. Surtout ma **MERE** je la remercie pour tout ce qu'elle fait pour moi, je lui souhaite une bonne santé qu'Allah te protège de tout mal*

*A MON GRAND FRERE **ALI**
A MES SŒURS **SIHAM, AMINA, AYA**
A MA MEILLEURE AMIE **AHLAEM**
"Love y'all"*

*A mon binôme **RAYENE** pour son soutien, sa patience et sa compréhension au long de ce travail thank you for everything*

*TO MY LITTLE CAT **BICHAU***

*A MES CHERES AMIS
AICHA, MERIEM, RADOUANE et BOUALEM*

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

Imene

Résumé

Notre partie expérimentale a été réalisée au niveau de la station expérimentale de l'université de Blida, du laboratoire d'anapathologie de parnet, Hussein Dey, Alger, et en collaboration avec le laboratoire d'analyse médicale de Larbaa, Blida, le laboratoire de neurophysiologie de l'USTHB et le laboratoire de biologie des populations et des organismes de l'USDB. Durant la période allant du 22 février au 25 mai 2022, dans le but d'étudier les effets bénéfiques de *Rubus fruticosus L* sur les désordres lipidiques et les modifications architecturales de la glande thyroïde et de testicule, induit par la diète hyperlipidique chez le lapin mâle de souche synthétique « *Oryctolagus cuniculus* ».

L'expérimentation a été réalisée sur 26 lapins mâles de souche synthétique en bonne santé divisés en trois lots. Le suivi de cette expérimentation concerne : l'évolution pondérale des lapins, le poids de testicule, tissu adipeux et thyroïde, la variation des paramètres biochimiques : **glycémie, cholestérol, triglycérides, HDLc, LDLc**, et l'histopathologie de la glande thyroïde et des testicules.

- Le traitement statistique des données et les présentations graphiques des résultats sont réalisés à l'aide de logiciel **Graph Pad Prism** version 9, selon deux tests non paramétriques : test de **Student** et test **d'Anova**.

Nos résultats montrent que le régime hyperlipidique pendant 12 semaines induit : une augmentation du poids corporel et une obésité viscérale chez les lapins du lot expérimental. Cette dernière a affectée les paramètres biochimiques plasmatiques de ces lapins, induisant une hyperlipidémie. Ces mêmes lapins dévoilent une augmentation non significative du poids relatif des testicules droits et gauches. L'examen histopathologique des testicules des lapins soumis à un régime enrichi en lipide révèle des perturbations structurelles au niveau des tubes séminifères, marquées par une dégénérescence de l'épithélium séminifère ainsi qu'une diminution du nombre des spermatozoïdes. Aussi, la glande thyroïde illustre de gros follicules, déformés, contenant un colloïde très étendu, ce qui indique une hypoactivité glandulaire. Les cellules folliculaires et parafolliculaires apparaissent en hyperplasie, désorganisées, ce qui rend l'espace interfolliculaire presque inexistant, c'est l'endroit où s'observent la fibrose et l'infiltration par les cellules inflammatoires comme les mastocytes.

La poudre de *Rubus fruticosus L* améliore nettement le poids corporel des lapins expérimentaux, révélant un effet antiobésité. Les polyphénols de cette plante exercent aussi un effet antihyperlipidémiant, en diminuant la triglycéridémie, la cholestérolémie et la fraction athérogène **LDL**-cholestérol. Les flavonoïdes de ronce montrent un effet antioxydant, réformant l'architecture cellulaire de la thyroïde et le testicule, diminuant l'inflammation et la fibrose. Cela indique que la ronce pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement de l'infertilité masculine et des pathologies thyroïdiennes comme le goitre.

Mots clés : *Rubus fruticosus L*, huile de noix de coco, lapin *Oryctolagus cuniculus*, testicule, glande thyroïde.

Abstract

Our experimental part was carried out at the level of the experimental station of the university of Blida, of the laboratory of anapathology of paret, Hussein Dey, Algiers. In collaboration with the medical analysis laboratory of Larbaa, Blida, the neurophysiology laboratory of the **USTHB** and the population and organism biology laboratory of the **USDB**. During the period from February **22** to May **25, 2022**, with the aim of studying the beneficial effects of *Rubus fruticosus L* on lipid disorders and architectural modifications of the thyroid gland and testis, induced by the hyperlipidic diet in male rabbits synthetic strain "*Oryctolagus cuniculus*".

The experiment was realised on 26 male rabbits of a synthetic strain in good health divided into three batches. The monitoring of this experiment concerns: the weight evolution of the rabbits, the weight of the testis, adipose tissue and thyroid, the variation of the biochemical parameters: glycemia, cholesterol, triglycerides, **HDLc**, **LDLc**, and the histopathology of the thyroid gland and testicles.

- The statistical processing of the data and the graphic presentations of the results are carried out using the software Graph Pad Prism version 9, according to two non-parametric tests: **Student** test and **Anova** test.

Our results show that the high-lipid diet for 12 weeks induces: an increase in body weight and visceral obesity in the rabbits of the experimental batch. The latter affected the plasma biochemical parameters of these rabbits, inducing hyperlipidemia. These same rabbits reveal a non- significant increase in the absolute weights of the right and left testicles. The histopathological examination of the testicles of rabbits subjected to a diet enriched in lipid reveals structural disturbances at the level of the seminiferous tubules, marked by a degeneration of the seminiferous epithelium as well as a reduction in the number of spermatozoa. Also, the thyroid gland shows large, deformed follicles containing extensive colloid, indicating glandular hypoactivity. The follicular and parafollicular cells appear in hyperplasia, disorganized, which makes the inter-follicular space almost non-existent, this is the place where fibrosis and infiltration by inflammatory cells such as mast cells are observed.

Rubus fruticosus L powder improves the body weight of experimental rabbits. This plant also exerts an antihyperlipidemic effect, by reducing triglyceridemia, cholesterolemia and the atherogenic fraction **LDL**-cholesterol. It also corrects thyroid lesions and testicular inflammation, reducing the volume of the testicles and the thyroid gland. The bramble powder decreases the histological damage caused by the hyperlipidic diet, this one results in the present of normal histological structure of testicles and thyroid. This indicates that the bramble could have a beneficial effect in the treatment of male infertility and some thyroid abnormalities.

Keywords: *Rubus fruticosus L*, high-fat diet, coconut oil, synthetic strain rabbit, testis, thyroid gland.

تم إجراء الجزء التجريبي لدينا على مستوى المحطة التجريبية بجامعة البليدة ، بمختبر أناباثولوجيا البارنيت ، حسين داي ، الجزائر العاصمة. بالتعاون مع معمل التحاليل الطبية في أربا والبليدة ومختبر الفسيولوجيا العصبية التابع لـ **USTHB** ومختبر الأحياء السكانية والكائنات الحية التابع لوزارة الزراعة الأمريكية. خلال الفترة من 22 فبراير إلى 25 مايو 2022 ، بهدف دراسة الآثار المفيدة لعقار *Rubus fruticosus* L على اضطرابات الدهون والتعديلات المعمارية للغدة الدرقية والخصية الناتجة عن النظام الغذائي المفرط الدهون في ذكور الأرانب السلالة الاصطناعية " *Oryctolagus cuniculus* ".

- أجريت التجربة على 26 أرنباً ذكراً سليماً من سلالة اصطناعية مقسمة إلى ثلاث مجموعات.

- تتعلق متابعة هذه التجربة بما يلي: تطور وزن الأرانب ووزن الخصيتين ، شكل الأنسجة الدهنية والغدة الدرقية ، واختلاف العناصر البيوكيميائية (جلوكوز الدم ، والكوليسترول ، والدهون الثلاثية) ، وشكل الغدة الدرقية والخصيتين.

أظهرت نتائجنا أن النظام الغذائي عالي الدهون لمدة 12 أسبوعاً يؤدي إلى : زيادة وزن الجسم والنسيج الدهني في أرانب المجموعة التجريبية. أثر هذا الأخير على قياس شكل الخصيتين والغدة الدرقية ، وكذلك المعلمات البيوكيميائية للبلازما لهذه الأرانب ، مما أدى إلى ارتفاع السكر في الدم وفقرط دهون الدم ، وبالتالي ، خللاً في المحور الدرقي الذي يتميز بتضخم الغدة الدرقية ، واختلال وظيفي في محور الغدد التناسلية الذي يتميز به زيادة كبيرة في الوزن المطلق والوزن النسبي للخصيتين.

يكشف الفحص التشريحي لخصيتين الأرانب الخاضعين لنظام غذائي غني بالدهون عن وجود شذوذ في معظم الأنابيب المنوية ، وتتكس في الظهارة المنوية ، وتمزق في الخط الجرثومي ، فضلاً عن انخفاض في عدد الحيوانات المنوية. وتظهر تلك الخاصة بالغدة الدرقية بوجود بصيلات مشوهة ، تتكون من خلايا جرابية غير منظمة في تضخم ومساحة غير موجودة تقريباً بين الجريبات ووجود تليف وخلايا سارية.

يحسن مسحوق أوراق توت العليق وزن جسم الأرانب التجريبية. يمارس هذا النبات أيضاً تأثيراً مضاداً لفقرط شحميات الدم ، عن طريق تقليل الدهون الثلاثية في الدم والكوليسترول. كما أنه يساعد في تقليل حجم الخصيتين والغدة الدرقية. يقلل هذا المسحوق أيضاً الضرر النسيجي الناجم عن النظام الغذائي المشبع بالدهون ، وينتج عن هذا عودة التركيب النسيجي الطبيعي للخصيتين والغدة الدرقية. وهذا يدل على أن ورق توت العليق يمكن أن يكون لها تأثير مفيد في علاج العقم عند الذكور وبعض تشوهات الغدة الدرقية.

الكلمات المفتاحية : مسحوق أوراق توت العليق، نظام غذائي عالي الدهون ، سلالة اصطناعية للأرانب، الخصيتين، الغدة الدرقية.

Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| ABP | Androgen-Binding protein |
| ACG | Acide gras libre |
| AGL | Acides gras libre |
| AGPI | Acide gras polyinsaturé |
| AMH | Hormone antimullérienne |
| CMV | Complément minéralo-vitaminé |
| CRP | C-Reactive Protein |
| CT | La calcitonine |
| DHT | Dihydrotestostérone |
| DIO | Diet Induced Obesity |
| DIT | Di-iodotyrosine |
| DRO | Dérivés réactives de l'oxygène |
| EGCG | Gallate d'épigallocatechine |
| EGF | Epidermal Growth Factor |
| FSH | Follicule Stimulating Hormone |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone |
| H2O2 | Peroxyde d'hydrogène |
| HFSD | High Fat Sucrose Diet |
| IF N-a | Interférons type alfa |
| IGF-1 | Insulin-like growth factor 1 |
| IL-1 | Interleukine-1 |
| IL-13 | Interleukine-13 |
| IL-6 | Interleukine-6 |
| IL-8 | Interleukine-1 |
| LH | Luteinizing Hormone |
| LPO | Peroxyde lipidique |
| MAPK | Mitogen-activated protein kinase |
| MIT | Monoiodotyrosine |
| NEFA | Non-esterified fatty acids |
| NF-κB | Nuclear Factor-kappa B |
| NO | Oxide Nitrique |
| PA | Activation du plasminogène |
| POMC | La pro-Oiomelanocortene |

Liste des abréviations

| | |
|-------------------------------|--|
| RE | Réticulum endoplasmique |
| REL | Réticulum Endoplasmique Lisse |
| RHL | Régime hyperlipidique |
| ROS | Reactive oxygen species |
| SED | Système neuroendocrine diffus |
| SOD | Superoxide Dismutases |
| TCT | Thyrocalcitonine |
| TG | Thyroglobuline |
| TGF-β | Transforming Growth Factor Beta |
| TPO | ThyroPérOxydase |
| TRH | Thyrotropine Releasing Hormone |
| TSH | Thyroid Stimulating Hormone |
| TTF-1 | Thyroid transcription factor-1 |

| | |
|-----------------------------|---|
| Introduction Générale | 1 |
|-----------------------------|---|

Partie I : Rappels bibliographiques

Chapitre 1 : ronce « *Rubus fruticosus L* »

| | |
|---|---|
| I. Origine de la plante | 2 |
| II. Terminologie..... | 2 |
| 1. Noms communs..... | 2 |
| 2. Etymologie..... | 2 |
| III. Systématique..... | 2 |
| IV. Répartition géographique..... | 3 |
| V. Description botanique..... | 3 |
| VI. Valeur nutritionnelle et énergétique du <i>Rubus fruticosus L</i> | 4 |
| VII. Phytochimie de la ronce | 4 |
| VIII. Propriétés pharmacologiques | 5 |
| 1. Principe actif « Les polyphénols »..... | 5 |
| 2. Mode d'action des polyphénols | 6 |
| 3. Intérêts thérapeutiques des polyphénols..... | 7 |
| 3.1. Activité antioxydante et anticancéreuse..... | 6 |
| 3.2. Activité anti-inflammatoire | 7 |
| 3.3. Activité cardiovasculaire..... | 7 |
| 3.4. Activité antidiabétique | 8 |
| 3.5. Autres pathologies | 8 |
| 4. Autres activités de <i>Rubus fruticosus</i> | 8 |

Chapitre 2 : testicule et glande thyroïde

Partie 1

| | |
|--|----|
| I. Testicule | 10 |
| I.1. Rappel anatomique du testicule | 10 |
| I.2. Rappel histologique du testicule | 11 |
| I.2.1. Le testicule exocrine | 11 |
| I.2.2. Le testicule endocrine | 13 |
| I.3. Physiologie de la fonction testiculaire..... | 14 |
| I.3.1. Spermatogenèse..... | 14 |
| I.3.2. Stéroïdogénèse | 14 |
| I.4. Régulation hormonal de la fonction testiculaire | 14 |

Partie 2

| | |
|---|----|
| II. La glande thyroïde | 16 |
| II.1. Organogenèse thyroïdienne..... | 16 |
| II.2. Anatomie de la glande thyroïde..... | 16 |
| II.3. Histologie de la glande thyroïde..... | 17 |
| II.3.1. Cellules folliculaires ou thyrocytes..... | 18 |

Sommaire

| | |
|---|----|
| II.3.2. Cellules parafolliculaires ou cellule C | 18 |
| II.4. Physiologie thyroïdienne..... | 19 |
| II.4.1. Follicule thyroïdien..... | 19 |
| II.4.2. Hormones thyroïdiennes | 19 |
| II.4.2.1. Structure des hormones thyroïdiennes | 19 |
| II.4.2.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes | 20 |
| II.4.2.3. Effets Biologiques des hormones thyroïdiennes | 22 |
| II.5. Régulation de la fonction thyroïdienne..... | 22 |
| II.6. Disfonctionnement de la thyroïde..... | 23 |

Partie II : partie expérimentale

Matériel et méthodes

| | |
|---|----|
| I. Période et lieu d'expérimentation..... | 25 |
| II. Matériel biologique..... | 25 |
| 1. Lapins..... | 25 |
| 2. Conditions d'élevage | 25 |
| 3. Alimentation | 25 |
| 4. Constitution des lots..... | 26 |
| III. Matériel non biologique | 27 |
| IV. Matériel végétal | 27 |
| 1. Huile de noix de coco | 27 |
| 1.1. Composition de l'huile de la noix de coco | 27 |
| 2. Poudre de ronce | 30 |
| 2.1. Méthodes d'études | 30 |
| V. Comportement des animaux..... | 31 |
| VI. Techniques opératoires | 32 |
| 1. Suivi du poids corporel | 32 |
| 2. Prélèvement des échantillons biologiques tissulaires et sanguins | 32 |
| 2.1. Prélèvement sanguin... .. | 32 |
| 2.2. Prélèvement d'organes | 33 |
| VII. Techniques analytique..... | 34 |
| 1. Dosage des paramètres biochimiques plasmatiques | 34 |
| 2. Analyse statistique | 35 |
| VIII. Etude histologique..... | 36 |
| 1. La macroscopie | 36 |
| 2. Circulation | 36 |
| 3. Inclusion et confection des blocs de paraffine..... | 37 |
| 4. Confection des coupes et collage..... | 38 |
| 5. Coloration | 38 |
| 5.1. Etapes préparatoires à la coloration | 38 |
| 5.2. Coloration à l'azan de Heindenhain..... | 39 |
| 5.3. Montage et observation | 39 |

Résultats et discussion

| | |
|--|----|
| I. Poids et paramètres biochimiques..... | 40 |
| 1. Poids corporel..... | 40 |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 2. Poids relatif du tissu adipeux..... | 41 |
| 3. Poids relatif des testicules et thyroïde..... | 43 |
| 3.1. Poids relatif des testicules | 43 |
| 3.2. Poids relatif de la thyroïde..... | 46 |
| 4. Paramètres biochimiques..... | 48 |
| 4.1. Glycémie..... | 49 |
| 4.2. Bilan lipidique sanguin..... | 49 |
| 5. Etude histologique..... | 52 |
| 5.1. Etude histologique du testicule | 52 |
| 5.2. Etude histologique de la glande thyroïde | 58 |
| Conclusion et perspectives | 65 |
| Références bibliographiques..... | 66 |
| Annexes | |

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La phytothérapie a existé depuis l'antiquité, les plantes par leur métabolisme secondaire synthétisent des métabolites de nature variée où plusieurs études scientifiques ont démontré leurs effets bénéfiques (**Katalinic et al., 2006**).

La ronce est très utilisée comme plante médicinale pour ses propriétés pharmacologiques. Cette plante vivace qui fait partie de la famille des Rosaceae de l'espèce *Rubus Fruticosus L*, originaire d'Asie et d'Europe est une plante spontanée qui se trouve dans les terrains incultes, le long des haies, clairières des bois, bords des chemins, lisière et coupe forestière, possède de nombreuses composés tel que les vitamines, les minéraux ainsi que des métabolites bioactifs qui lui confère ses actions thérapeutiques (**Rameau et al., 2008**).

Les feuilles du murier sont couramment utilisées en phytothérapie car elles possèdent de nombreuses vertus antidiabétiques, anti-inflammatoires, et anticancéreuses, elles sont dotées aussi de propriétés anti diarrhéiques et surtout antioxydantes (**Zia-Ul-Haq et al., 2014**).

L'huile de coco est considérée comme une huile saturée, elle contient environ **90%** d'acides gras saturés, et seulement environ **10%** d'acides gras insaturés (**Kappally et Shirwaikar, 2015**).

Le testicule est une glande amphicrine qui assure deux fonctions : la spermatogenèse et la stériodogénèse qui est la synthèse des androgènes, principalement la testostérone qui joue un rôle dans le maintien de la spermatogenèse (**Dadoune et al., 2001**).

Des études épidémiologiques montrent que l'obésité a un impact négatif sur la fertilité masculine, en interférant avec l'axe gonadotrope et thyroïdienne (**Thomas et al., 2015**). L'adoption d'un régime hyperlipidique est essentiellement à l'origine de la surcharge pondérale. Chez l'homme, comme chez l'animal, des études montrent une relation entre un excédent lipidique et une augmentation de la masse adipeuse (**West et York, 1998 ; Ailhaud, 2007**). Cette dernière a un rôle essentiel dans le stockage et la mobilisation de l'énergie contribuant ainsi à la régulation du métabolisme lipidique et lipoprotéique. Par contre, un excès de tissu adipeux, peut altérer le métabolisme lipidique et lipoprotéique en modifiant leurs taux plasmatiques et leurs compositions conduisant à des conséquences très importantes.

Les hormones thyroïdiennes favorisent la production hépatique du glucose. Le métabolisme lipidique est modifié avec une diminution du LDL-cholestérol et du cholestérol total par augmentation de leur dégradation. Au niveau protéique, les hormones thyroïdiennes peuvent augmenter la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant (**Wémeau, 2010**). Ils sont considérés comme des régulateurs essentiels des fonctions reproductives masculines et jouent un rôle vital dans le développement des gonades masculines (**Alahmar et al., 2019**).

C'est dans ce contexte que se situe l'objectif de notre travail dans lequel nous voulons étudier les effets thérapeutiques des feuilles de ronce «*Rubus fruticosus L* » sur la lipidémie et la morphologie de la glande thyroïde et du testicule chez le lapin mâle soumis à un régime hyperlipidique à base d'huile de coco, riche en acides gras saturés.

**RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES**

CHAPITRE 1 :

RONCE

« *Rubus fruticosus L* »

I. Origine de la plante :

Les espèces de *Rubus* furent une source de nourriture et une plante médicinale pour les peuples autochtones après l'ère glaciaire (Connolly, 1999). Le genre *Rubus* appartient à la famille des Rosaceae, il est originaire du Caucase, en Asie Mineure. L'histoire de la mûre reste tout de même peu connue. Sa naissance daterait de plus de 2000 ans.

II. Terminologie :

II.1. Noms communs :

La ronce porte plusieurs appellations, depuis ces dernières on trouve : Ronce commune, Ronce, Ronce arbrisseau, Aronce, Catimuron, Mûrier sauvage, Mûrier des haies, Mûrier de renard, Mûron, Mûre, baies. (Becker et al., 1982).

II.2. Etymologie :

L'origine étymologique du « Ronce » dérive du latin *rumicem*, accusatif de *rumex*, *rumicis*, signifiant « dard » : effectivement, ces arbrisseaux sont couverts d'aiguillons (et non d'épines) acérées comme des dards.

Le nom botanique de la ronce est *Rubus* : il désignait ces arbrisseaux chez les Romains et provient du latin *ruber*, rouge, car certaines espèces ont des fruits de cette couleur (Couplan, 2012).

L'espèce de ronce la plus commune est la ronce arbrisseau, *Rubus fruticosus*. L'épithète de son nom est dérivée de *frutex*, *fruticis*, qui signifie « arbrisseau ».

III. Systématique :

D'après Bock (2013), la classification de la ronce est présentée dans le **tableau I**.

Tableau I : Classification systématique de *Rubus fruticosus* L (Bock, 2013).

| | |
|----------------|---------------------------|
| Règne | Plantae |
| Classe | Magnoliopsida |
| Ordre | Rosales |
| Famille | Rosaceae |
| Genre | <i>Rubus</i> |
| Espèce | <i>Rubus fruticosus</i> L |

IV .Répartition géographique :

La répartition de *Rubus fruticosus* L s'étend sur toute l'Europe, l'Afrique du Nord (Atlas), l'Afrique australe, le Sud-est de l'Australie, la Nouvelle-Zélande, les Etats-Unis et le Chili. La Ronce est également présente plus près de l'Equateur (**Figure 01**), mais à des altitudes plus élevées qui atteignent plus de 2000 m) (**Wehrle, 1985**).

En Algérie, elle se trouve dans les régions côtières méditerranéennes comme Bejaïa. On la retrouve aussi dans les hauts plateaux et certaines régions comme : Blida, Constantine, Tizi ouzou, etc....

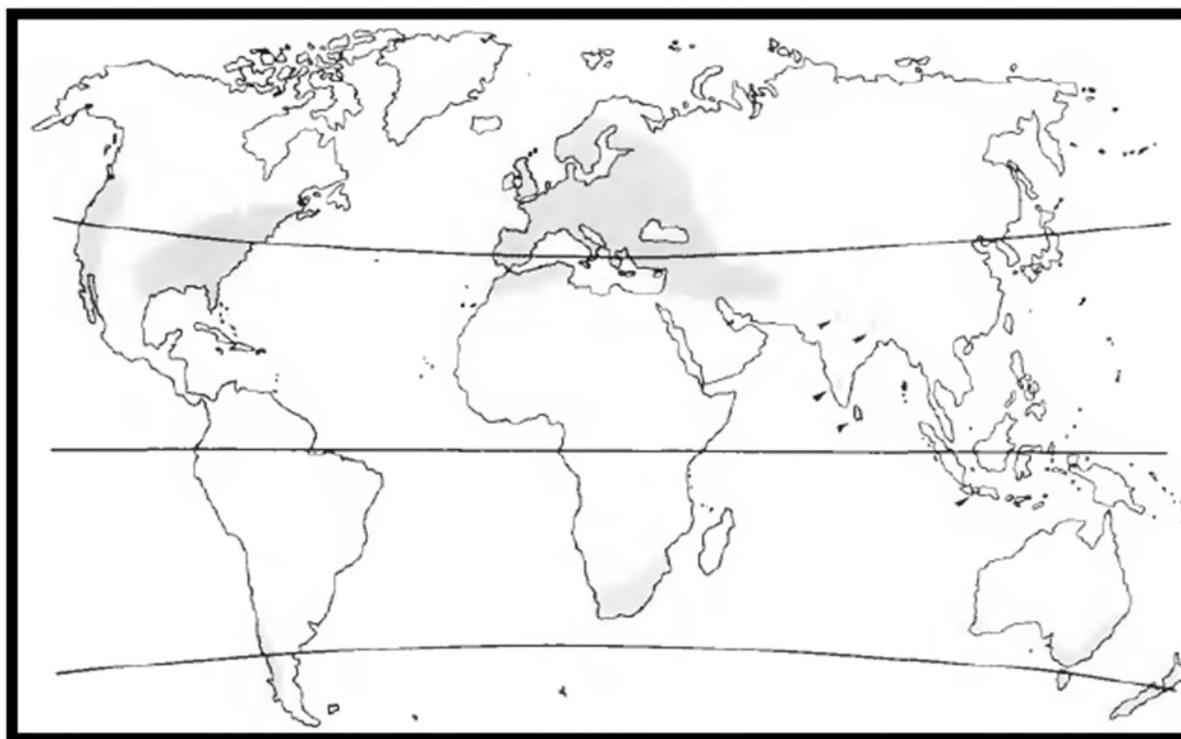


Figure 1 : Aire de répartition mondiale de *Rubus fruticosus* L (**Wehrle, 1985**).

V. Description botanique :

Sous-arbrisseaux vivaces, plus ou moins épineux, dont la souche ligneuse produit de longs rejets d'une longueur moyenne de 3 m, appelés turions ou sarments, à section anguleuse. Ces rejets sont bisannuels et sont munis d'aiguillons droits ou crochus plus ou moins nombreux.

Les feuilles sont alternes et caduques, mais elles peuvent persister sur les turions jusqu'en fin d'hiver. Elles présentent 3 à 5 folioles à bord denté, disposées en éventail. La surface supérieure des feuilles est verte et glabre ou légèrement pileuse ; la surface inférieure, plus claire, peut-être de peu à très pileuse.

Les fleurs sont hermaphrodites et régulières, d'un diamètre moyen de 2 cm. Le calice comporte 5 sépales verts, renversés après la floraison.

Les pétales sont au nombre de 5, sont alternés avec les sépales. Ils sont étalés et de couleur pouvant varier du blanc au rosé foncé.

Les fruits sont bleus foncés à noirs, appelés communément : mûres ou baies. Le diamètre d'un fruit peut varier de 0,5 à 3 cm. Il est fréquent de trouver jusqu'à 30 mûres par rameau fructifère (Wehrle, 1985).

Les racines se trouvent dans les 20 premiers cm du sol, mais quelques-unes ont jusqu'à 1 m de profondeur (Parsons, 2001).

VI. Valeur nutritionnelle et énergétique du *Rubus fruticosus L* :

Le tableau suivant résume la valeur nutritionnelle et énergétique calculée pour 100 g de *Rubus fruticosus L* et qui est de 43 kcals.

Tableau II: Valeur nutritionnelle et énergétique du *Rubus fruticosus L* pour 100 g (Zia-Ul-Haq et al., 2014)

| (valeur nutritive pour 100 g) Energie ~ 43 Kcals | | | |
|--|----------|------------------|---------|
| Hydrate de carbone | 9.61g | Vit. B9 (Folate) | 25µg |
| Protéines | 1.39g | Vit. C | 21mg |
| Lipides | 0.49g | Vit. E | 1.17mg |
| Fibres alimentaires | 5.3g | Sodium | 01 mg |
| Cholestérol | 0mg | Calcium | 29 mg |
| Vit. B1 (thiamine) | 0.020 IU | Magnesium | 20 mg |
| Vit. B3 (niacine) | 0.646mg | Potassium | 162 mg |
| Vit. B5 (Ac. pantothénique) | 0.276mg | Fer | 0,62 mg |
| Vit. B6 (PYRIDOXINE) | 0.030g | Zinc | 0,53 mg |

VII. Phytochimie de la ronce :

Actuellement, il est largement reconnu que le monde végétal constitue une source potentielle de molécules candidates grâce à la richesse en produits dits « métabolites secondaires » ou « principe actifs ». Il s'agit de substances végétales actives présentes à faibles doses dans les plantes et qui permettent de les contrôler dans leurs environnements et procurent des propriétés curatives appréciables qu'aucune chimie synthétique ne peut nous offrir (Szablocs, 2004).

Plusieurs études phytochimiques réalisées sur la plante *Rubus fruticosus* ont permis d'identifier certains composants bioactifs auxquels sont attribuées les activités pharmacologiques de cette plante, dont les plus importants sont les acides phénoliques comme l'acide ellagique, l'acide gallique, l'acide caféique, l'acide p-coumarique et les flavonoïdes comme la quercétine, le kaempferol, la myricétine, la catéchine, l'epicatéchine, l'epicatéchine gallate, la cyanidine-3-O-glucoside et la quercétine-3-D-glucoside (Gudej et Tomczyk, 2004 ; Radovanović et al., 2013 ; Milivojevic et al., 2011).

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires, d'un poids moléculaire élevé (Haslam, 1993), ils se trouvent dans un certain nombre de plantes agricoles et médicinales (Psotova et al., 2003). En plus des composants mentionnés, les terpénoïdes, les stéroïdes, les caroténoïdes sont d'autres constituants de la ronce.

Tableau III : Les principaux composants de la ronce :

| | | |
|----------------------------------|--------------------------|--|
| Les polyphénols | Les acides phénoliques | L'acide néochlorogénique, l'acide caféique, l'acide gallique, p-acidecoumarique, l'acide ellagique (Ferlemi et al., 2016). |
| | Les flavonoïdes | La quercitrine, hyperoside, kaempferol, myricétine, (+)-catéchine, (-)-épicatéchine, gallate d'épicatéchine, procyanidine B1 et quercétine-3- D -glucoside (Carlsen et al., 2003; Milivojevic et al., 2011; Radovanović et al., 2013). |
| | Les tanins | Les tanins hydrolysables tels que les ellagitannins et les gallotannins (Bhuyan et Dutta, 2021). |
| | Les lignanes | Sécoisolaricirésinol et matairésinol (Kaume et al., 2012). |
| Autres composants phytochimiques | Les terpénoïdes | Les Triterpènes acides comme l'acide rubutique, rubinique et 2- α -Hydroxyursolique ont été isolés à partir de <i>Rubus fruticosus</i> (Zia-Ul-Haq et al., 2014), ils ont des propriétés antiseptiques et cicatrisantes (Wichtl et Anton ,2003). |
| | Les stérols | Desmethylsterols, campesterol, tigmasterol, β -sitosterol (Hoed et al., 2009) : ce sont des graisses végétales qui ont une structure semblable à celle du cholestérol, il se peut qu'elles ralentissent son absorption et réduisent la quantité de cette substance dans l'organisme. Elles pourraient aussi jouer un rôle important dans le bon état du fonctionnement du système immunitaire (Sean et Timothy, 2005). |
| | Les caroténoïdes | Lutéine, zéaxanthine, α -carotène et β -carotène (Rutz et al., 2012) : c'est un groupe important de colorants naturels solubles dans la graisse, et qui sont censés posséder diverses propriétés immunité-amplifiantes et favorisant leur effets sur la santé (Marinova et Ribarova, 2007). |
| | Les composés aromatiques | Ils sont toujours présents dans les plantes comme métabolites secondaires. L'arôme du fruit de ronce est dû à la présence de 5-hydroxyméthylfurfural (Turemis et al., 2003). |

VIII. Propriétés pharmacologiques :

VIII.1. Principe actif « Les polyphénols » :

Les polyphénols dits aussi les composés phénoliques sont des composés organiques, très abondants dans les fruits et les feuilles de mûres sauvages, qui jouent également un rôle sur la physiologie des plantes (Marhoune et Boulebtina, 2017).

- On distingue :

- a- **Les acides phénoliques** : le terme d'acide-phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique (Bruneton, 2009). Ils sont représentés par deux sous-classes : les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque et de l'acide hydroxycinnamique (Bruneton, 2008).

b- Les flavonoïdes : ce sont des composés polyphénoliques qui entrent dans la composition de nombreux pigments végétaux. Ils ont une large gamme d'effets pharmacologiques et possèdent plusieurs vertus médicinales : antivirales, anti-inflammatoires, ils sont connus principalement pour leur activité antioxydante (**Bruneton, 1999 ; Rajnarayana et al., 2001 ; Chira et al., 2008**). Dans la plante *Rubus fruticosus L* ces métabolites sont localisés dans les feuilles (**Meziti, 2018**) et le fruit (**Issaadi, 2010**).

Les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules dont les plus importantes sont les flavones, les flavanols, les flavanones, les isoflavones, les anthocyanes (**Manach et al., 2004**).

c- Les tanins: ce sont des polymères phénoliques complexes solubles dans l'eau. Leur intérêt médical réside essentiellement dans leur caractère astringent. Les drogues riches en tanins sont employées contre les inflammations, les hémorroïdes et les diarrhées (**Raven et al., 2003**).

On distingue deux grands groupes de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés. Les tanins hydrolysables tels que les ellagitannins et les gallotannins représentent la classe majeure des composés phénoliques de *Rubus fruticosus L* (**Bhuyan et Dutta, 2021**).

d- Les lignanes: ce sont des composés biphenoliques reconnus comme des phytoestrogènes et jouent un rôle important dans la prévention des cancers hormono-dépendants et d'autres affections telles que les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose (**kaume, 2012**).

VIII.2. Mode d'action des polyphénols :

Contrairement aux composés pharmacologiques qui agissent spécifiquement via un récepteur ou une voie de signalisation, les polyphénols ont des modes d'action multi-cibles.

De nombreuses études *in vitro* montrent que les flavonoïdes pourraient affecter leurs cibles biologiques en modulant certaines activités enzymatiques, l'expression de gènes ou bien la signalisation cellulaire, en interagissant avec des récepteurs membranaires ou cellulaires, ou via des régulations épigénétiques. La diversité de ces mécanismes d'action potentiels explique le large spectre d'activités biologiques des flavonoïdes observées *in vivo*. Parmi celles-ci, des activités anti-angiogéniques, antiprolifératives, antioxydantes et anti-inflammatoires ; ces activités sont potentiellement intéressantes en participant aux effets santé associés à la consommation de produit végétal ou de plantes médicinales (**Morand et Milenkovic, 2014 ; Pavlova et al., 2016**).

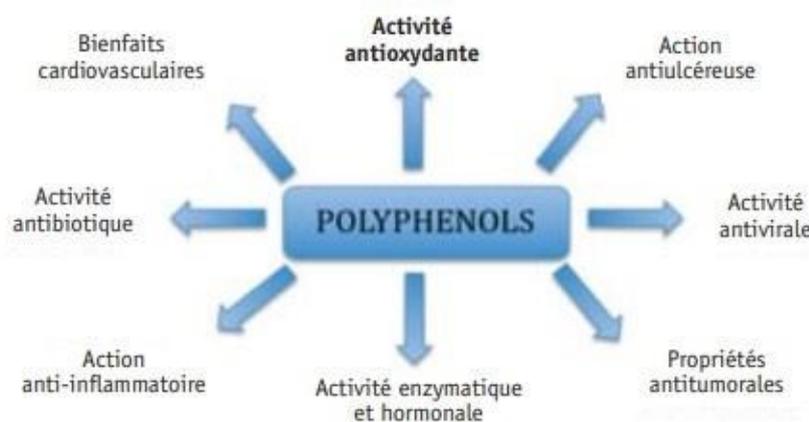


Figure 2: Propriétés des polyphénols (**Uthurry et al., 2011**).

VIII.3. Intérêts thérapeutiques des polyphénols :

VIII.3.1. Activité antioxydante et anticancéreuse :

Les mûres ont des quantités élevées d'anthocyanines, de phénols et de flavonols, qui agissent donc comme des inhibiteurs de radicaux libres (**Jiao et Wang, 2000**). En général, les contenus phénoliques et flavonoïdes sont responsables de l'activité antioxydante des plantes. Un extrait de feuilles de mûres a été testé et le résultat a indiqué qu'il avait une activité antioxydante élevée, soit de 60,1 à 71,4 % (**Buricova et al., 2011**).

L'effet des polyphénols sur les lignées de cellules cancéreuses humaines est fréquemment protecteur et induit une réduction du nombre de tumeurs et de leur croissance (**Scalbert et al., 2005**).

Plusieurs mécanismes d'action ont été identifiés : activité oestrogénique ou antioestrogénique, effets antiprolifératifs, induction de l'arrêt du cycle cellulaire ou de l'apoptose, prévention du stress oxydant, activité anti-inflammatoire, modification de la signalisation cellulaire (**Garcia-Lafuente et al., 2009**).

VIII.3.2. Activité anti-inflammatoire :

Les propriétés antioxydantes des polyphénols ont longtemps été considérées comme étant le principal phénomène expliquant leurs effets protecteurs. Cependant, De nombreuses études ont pu montrer que les polyphénols et leurs métabolites agissaient également comme des modulateurs des voies de signalisation de l'inflammation. Les études menées chez l'homme sain ont montré que le suivi d'un régime riche en fruits était inversement corrélé aux marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6) dans le plasma (**Salas-Salvado et al., 2008**), que la consommation d'anthocyanes était associée à la diminution du taux de cytokines (IL-8, IL-13 et IFN- α) circulantes (**Karlsen et al., 2007**) ou encore que l'augmentation du pouvoir antioxydant du plasma dû à une consommation de jus de fruits concentré était associée à une diminution des cassures de brins d'ADN (**Nantzet al. 2006**).

L'inflammation est la réponse immunitaire de l'organisme à une agression par des agents pro-inflammatoires d'origine virale, bactérienne ou autre (par exemple, les lipoprotéines oxydées, marqueurs du stress oxydant). L'inflammation est précisément régulée afin de limiter les altérations des biomolécules de l'hôte. Cependant, une régulation inappropriée de ce phénomène peut conduire à un état inflammatoire chronique (**Bengmark, 2004**) et la plupart des pathologies chroniques, possèdent une composante inflammatoire (**Hotamisligil, 2006**).

Les différentes études menées sur les effets protecteurs des polyphénols dans ces contextes pathologiques ont montré que ceux-ci diminuaient les marqueurs de l'inflammation (**Gonzalez-Gallego et al., 2010**) et agissaient sur de nombreuses cibles moléculaires au centre des voies de signalisation de l'inflammation (**Santangelo et al., (2007)**).

VIII.3.3. Activité cardiovasculaire :

Diverses études épidémiologiques ont montré l'existence d'une corrélation inverse entre la consommation de polyphénols ou d'aliments riches en polyphénols et le risque de développement de maladies cardiovasculaires. Ainsi une méta-analyse basée sur 7 études cas-témoins et 10 études en cohortes suggère une réduction du risque d'infarctus du myocarde de 11% lors de la consommation de trois tasses de thé par jour (**Peters et al., 2001**).

VIII.3.4. Activité antidiabétique :

R. fruticosus a une activité antidiabétique. L'extrait à 70 % de ses feuilles à l'aide d'eau et de butanol s'est révélé actif pour le traitement et la prévention du diabète non insulino-dépendant (Xu et al., 2006).

L'administration aiguë ou chronique de polyphénols chez des modèles animaux a montré des effets sur la glycémie : les polyphénols agissent par différents mécanismes dont l'inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal (Dembinska-Kiec et al., 2008), ou encore son assimilation dans les tissus périphériques (inhibition de la gluconéogenèse, de la stimulation adrénergique, de l'absorption du glucose ou stimulation de la libération de l'insuline par les cellules β du pancréas) (Scalbert et al., 2005).

VIII.3.5. Autres pathologies :

Les polyphénols ont montré des effets protecteurs dans d'autres pathologies, telle que la sclérose en plaque (Gonzalez-Gallego et al., 2010), l'ostéoporose (Scalbert et al., 2005) et les pathologies liées au

vieillesse cérébral (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson...) (Spencer, 2010). Les composés phénoliques peuvent aussi atténuer les infections d'origine virale ou bactérienne (Ghedira., 2005).

VIII .4. Autres activités de *Rubus fruticosus* :

D'après Milošević et al., (2012), les feuilles et les bourgeons du mûrier sauvage ont servi à soigner plusieurs maladies :

- L'hémoptysie, les hémorroïdes, les saignements et les hémorragies de toutes sortes;
- La diarrhée, la dysenterie, les oliguries ;
- Divers troubles menstruels et les leucorrhées - traitement d'appoint contre la blennorragie ;
- Les maladies de la peau (dartres, acné, eczéma), les abcès et les furoncles.

En bain de bouche et en gargarisme, elles soignent l'angine, la gingivite, la glossite, la pharyngite, la laryngite, les névralgies dentaires et les plaies atones (Milošević et al., 2012).

La décoction concentrée (50 à 100 gr de feuilles fraîches pour un litre d'eau) aide à soulager les aphtes et les gencives enflammées (Milošević et al., 2012).

Concernons le fruit, il a été rapporté que les fruits de la mûre sauvage se caractérisent par la richesse vitaminique (Pantelidis et al., 2007; Wang, 2007):

- **En bêta-carotène** qui est un précurseur de la vitamine A, c'est la vitamine de l'œil et de la croissance ;
- **En vitamine E**, qui intervient dans la fertilité et possède des pouvoirs antioxydants qui protègent les cellules du vieillissement ;
- **En vitamine C**, aux propriétés anti-infectieuses et antioxydantes.

Elles fournissent, de manière générale, de nombreux minéraux comme (Pantelidis et al., 2007) :

- **Potassium**, qui participe au bon fonctionnement neuromusculaire et cardiaque ;

- **Calcium**, constituant du squelette ;
- **Magnésium**, qui intervient dans la transmission de l'influx nerveux et la contraction musculaire.

CHAPITRE 2 :

Gonade mâle « testicule »

&

Glande thyroïde

Partie 1 : gonade mâle « testicule »

I. Le testicule :

Les testicules se développent près des reins, dans la paroi dorsale de la cavité péritonéale. Migrent vers le canal inguinal pour se loger dans le scrotum à la périphérie du corps, afin que sa température soit de quelques degrés inférieurs à celle du corps, condition indispensable à la production des **spermatozoïdes** féconds (Thibault et Levasseur, 1991).

I.1. Rappel anatomique du testicule :

Les testicules sont deux organes pairs ovoïdes ; aminci aux extrémités avec un pôle caudal plus pointu, mesurant 3 à 3,5 cm de longueur, 1 à 1,5 cm de largeur, 1 à 1,3 cm d'épaisseur et pesant 1,5 à 2 g , protégés et soutenus par une enveloppe épaisse appelé **scrotum**, parcourue par les vaisseaux testiculaires : tissu conjonctif fibreux possédant quelques fibres musculaires lisses dans la partie postérieure : l'**albuginée** (Kohler, 2011). Les testicules sont nourris par les artères spermatiques internes.

Les testicules présentent (Barone, 1984) :

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

Les enveloppes du testicule sont au nombre de sept (en dehors de l'albuginée). De la superficie à la profondeur on trouve :

- **Le scrotum** : La peau pigmentée, fine, et élastique, elle présente de nombreux plis transversaux (Plissée).
- **Le dartos** : C'est une membrane rougeâtre composée de fibres musculaires lisses, élastiques et conjonctives, jouant le rôle de muscle peaucier.
- **La tunique celluleuse sous-cutanée** : Contenant les vaisseaux et nerfs superficiels.
- **Le fascia spermatique externe** : C'est une lame très fragile et mince.
- **Le fascia crémasterique (la tunique musculaire)** : Elle forme une nappe de fibres musculaires striées qui proviennent de l'épanouissement du muscle crémaster.
- **Le fascia spermatique interne (tunique fibreuse profonde)** : Il est mince au niveau du canal inguinal et plus résistant dans le scrotum.
- **La tunique vaginale** : C'est la tunique la plus profonde des bourses. Elle est formée de deux feuillets : un pariétal et un viscéral adhérent à l'albuginée.

Le cordon spermatique suspend le testicule et l'épididyme, contenu dans une tunique fibreuse, et il est centré par le vestige du processus vaginal. Le cordon spermatique comprend les éléments efférents ou afférents de la bourse : le canal déférent, l'artère spermatique, les plexus veineux, les vaisseaux lymphatiques et le ligament de Cloquet ou canal péritonéo-vaginal.

I.2. Rappel histologique du testicule :

Selon **Vacheret (1999)** et **Siffroi (2001)**, l'albuginée s'épaissit et s'enfonce dans la profondeur du testicule pour former le corps de **Highmore**. Des cloisons conjonctives partent du corps d'**Highmore**, constituant des **septa testis**, qui délimitent 200 à 300 lobules intra-testiculaires qui peuvent communiquer entre eux. Chaque lobule contient 2 à 3 **tubes séminifères** ou séminipares très longs qui débouchent par de courts segments rectilignes : les tubes droits, dans le **rete testis**. Le **rete testis** est drainé par des canaux pelotonnés : les cônes efférents qui se prolongent par le canal de l'épididyme (**figure3**) (**Pellestor, 2009**).

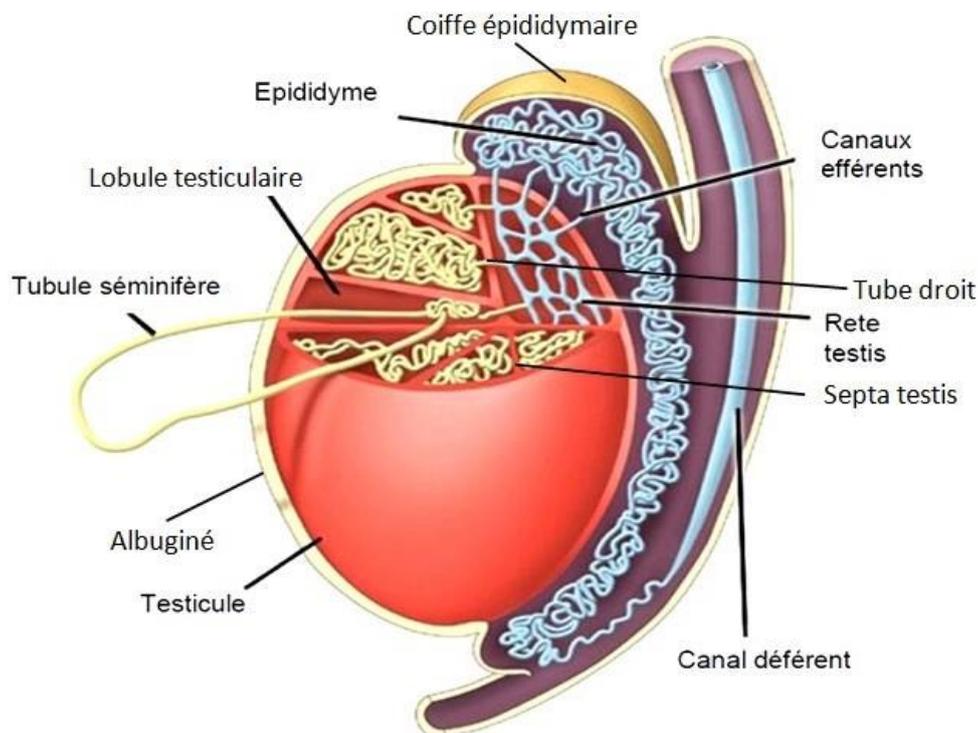


Figure 3 : Schéma des structures intra-testiculaires (**Mandon, 2015**).

I.2.1. Le testicule exocrine :

A. Les tubes séminifères :

Le tube séminifère est l'unité fonctionnelle du testicule, est très long, flexueux et pelotonné et peut atteindre 70 mètres chez le lapin. 2 à 3 de ces tubes forme un lobule et ils se jettent dans les tubes droits qui s'anastomosent au niveau du corps de **Highmore** et forment le « **rete testis** », d'où partent une dizaine de canaux efférents qui traversent l'albuginée pour former la tête de l'épididyme (**Alvarino, 1993**).

La paroi de chaque tube est constituée par un épithélium séminifère de revêtement pluristratifié, qui comprend essentiellement de cellules germinales à des stades de développement variés (**spermatogonies, spermatocytes, spermatides**) et des cellules de **Sertoli** qui reposent sur une membrane basale. Ce tube renferme un liquide qui assure le transport des **spermatozoïdes** dans la lumière (**Figure 04**) (**Frend et al., 1973 ; Barone, 2001 ; Thibault et Levasseur, 2001**).

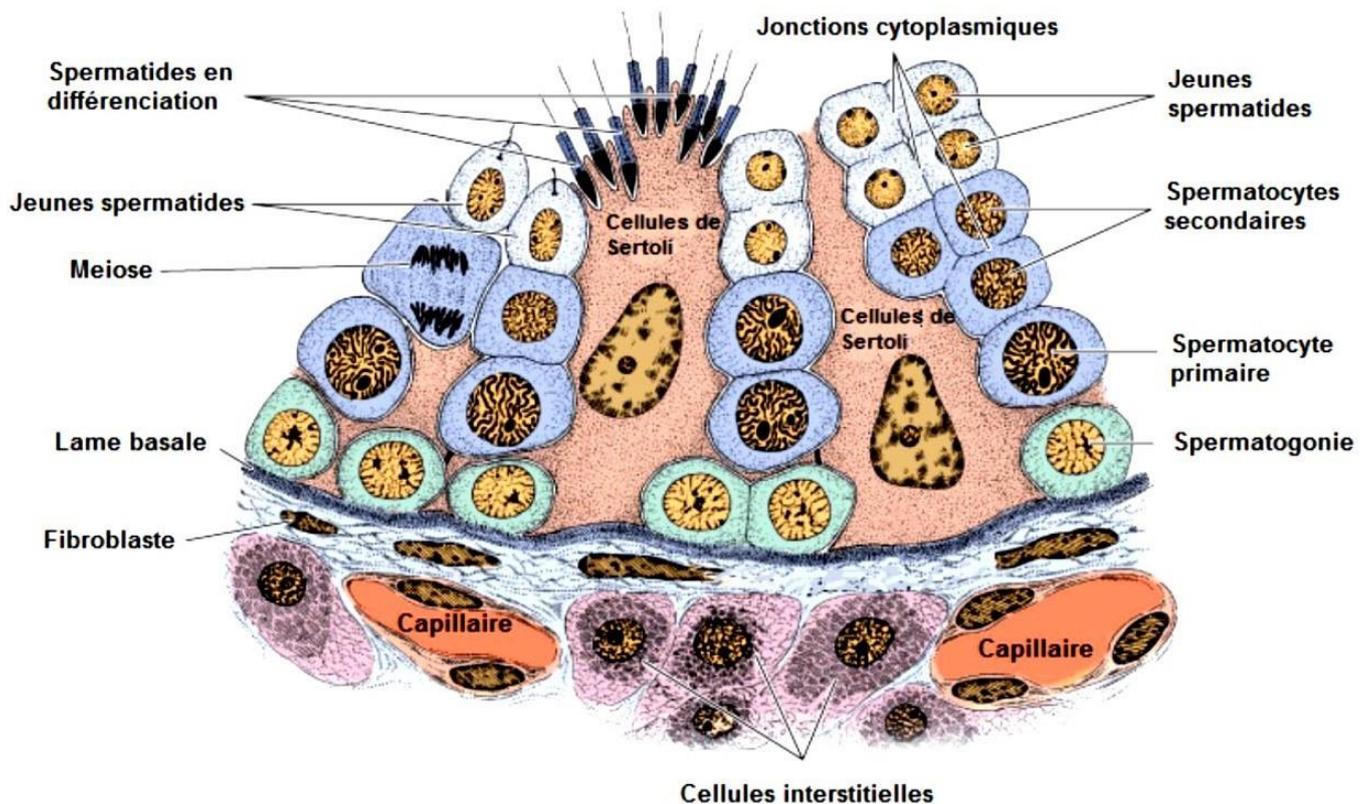


Figure 04 : Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin (Junqueira et Carneiro, 2007).

A.1. Cellule de Sertoli :

La cellule de **Sertoli** est une grande cellule pyramidale qui s'étend sur toute la hauteur de l'épithélium séminifère dont la forme et le volume varient au cours du cycle de l'épithélium séminal. Le cytoplasme de ces cellules renferme de nombreux organites : mitochondries, gouttelettes lipidiques, grains de sécrétion, ribosomes, microfilaments et microtubules (Barone, 2001).

Le corps cellulaire repose sur la lame basale de la gaine périvitubulaire et chaque cellule est reliée aux cellules adjacentes via des jonctions intercellulaires particulières (des jonctions serrées), ce qui délimitent deux compartiments au sein du tubule séminifère : le compartiment basal, siège de la spermatocytogenèse, et le compartiment adluminal qui contient les **spermatocytes secondaires**, les **spermatides** et les **spermatozoïdes**.

Les différentes potentialités des cellules de Sertoli :

- Contrôlent la maturation et la migration des cellules germinales ;
- Assurent la phagocytose des cellules germinales dégénérantes ;
- Participent à des sécrétions bidirectionnelles tubulaires et interstitielles ;
- Sont impliquées dans les synthèses stéroïdiennes et protéiques ;
- Jouent un rôle protecteur contre les réactions immunitaires.

A.2. Les cellules de la lignée germinale :

Avant la puberté, elles ne sont représentées que par les spermatogonies souches. Elles ne se différencieront qu'après la puberté pour donner toutes les cellules de la lignée germinale jusqu'aux spermatozoïdes matures. Les spermatogonies subissent une combinaison de division et de différenciation cellulaire. Schématiquement nous avons :

-**Les spermatogonies** situées à la périphérie des tubes séminifères entre les cellules de **Sertoli**.

-**Les spermatocytes I ou premier ordre** situés à distance de la membrane propre du tube séminifère et sont très nombreux.

-**Les spermatocytes II ou deuxième ordre** qui se divisent rapidement (la division constitue la méiose équationnelle ou deuxième division de la méiose). Ainsi chaque **spermatocyte II** donne naissance à deux **spermatides** haploïdes (n).

-**Les spermatides** : les quatre spermatides nées de la division des **spermatocytes I** se transforment chacun en un **spermatozoïde** par le biais de la spermiogénèse (**Bujan L ,1988**).

I.2.2. Le testicule endocrine :

A. Le tissu interstitiel :

Le tissu interstitiel est un tissu conjonctif lâche présent entre les tubes séminifères et il comporte des vaisseaux sanguins, lymphatiques et nerfs, ainsi que des îlots de cellules endocrines, les cellules de **Leydig** produisant la **testostérone** et d'autres cellules libres (macrophages, lymphocytes et fibroblastes) (**Frend et al., 1973**).

A.1. Cellule de Leydig :

Ce sont des cellules polygonales, elles sont soit isolées, soit groupées en amas autour des capillaires sanguins, présentant un noyau rond avec un nucléole volumineux, un cytoplasme riche en citernes de REL et quelques mitochondries qui sont de taille variables (**Dadoune et Demoulin, 2001**).

Leur rôle principal est la synthèse et la sécrétion d'hormones stéroïdiennes qui vont participer à la régulation de l'activité de l'épithélium spermatogène, de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des glandes sexuelles accessoires (**Amann, 1993**).

La **testostérone**, la **dihydrotestostérone** et le **17- β -œstradiol** sont des stéroïdes testiculaires synthétisés par la cellule de **Leydig** issues d'un précurseur commun qui est le cholestérol lors de la régulation de la fonction de reproduction (**Amann, 2011**).

Les cellules de **Leydig** produisent par ailleurs, un grand nombre de facteurs bioactifs (peptides ou protéines), impliqués dans les régulations paracrines et autocrines du testicule (**Johnson et Everitt, 2002**).

B. Liquide des compartiments intra-testiculaire :

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

Selon **Hocherau de Reviers et Royere (1996)**, le liquide contenu dans les tubes séminifères contribue au transport des spermatozoïdes ainsi qu'à leur nutrition. C'est un liquide riche en minéraux, principalement en potassium, en magnésium, en phosphore, en calcium et en chlore. Il est très riche en Androgen Binding Protein (**ABP**) et pauvre en autres protéines. Tandis que le liquide de *rete testis* est d'une composition remaniée, probablement dû aux échanges avec les veines testiculaires et il contient des protéines et des peptides spécifiques : **ABP, inhibine** et **hormone antimüllérienne**.

III. Physiologie de la fonction testiculaire :

Le testicule a deux fonctions ; l'une est **exocrine** qui correspond à la sécrétion la spermatogénèse, l'autre est **endocrine**, se caractérise par la stéroïdogénèse, correspond à la synthèse d'hormones sexuelles mâles telles que les androgènes, dont le principal est la testostérone.

a. Spermatogénèse

La spermatogénèse débute à la puberté, et dure toute la vie, elle se déroule dans le testicule, plus particulièrement au niveau des tubes séminifères et elle correspond à la fabrication continue de spermatozoïdes sous le contrôle de la testostérone et de la **FSH**. Une éjaculation contient entre 100 à 250 millions de spermatozoïdes. Elle est constituée de **3** grandes étapes : la prolifération des spermatogonies (cellules germinales souches diploïdes) ; la méiose, au cours de laquelle un spermatocyte donne quatre spermatides haploïdes, et la différenciation des spermatides en spermatozoïdes, ou spermiogénèse (**Danong et al., 2012**).

b. Stéroïdogénèse

La stéroïdogénèse se fait par les cellules de **Leydig** et est constituée de plusieurs étapes, le point de départ est le cholestérol. Les androgènes sont des hormones stéroïdes à 19 atomes de carbones (**Ader et Carre, 2003**). On compte parmi eux :

-**La testostérone** qui est le représentant principal : Chez le mâle 95% de la testostérone est secrétée par le testicule.

-La 5 alpha-dihydrotestostérone (**DHT**) et les **17-céto-stéroïdes**.

Ces élaborations hormonales multiples tiennent sous leur dépendance la morphologie et le fonctionnement d'un certain nombre d'organes ou de tissus. Plusieurs de ces organes sensibles à l'action des hormones mâles ou **androgènes** apparaissent comme des caractères sexuels secondaires, ainsi ; ces hormones mâles déterminent à un certain moment de la vie une transformation morphologique du mâle (**Blanc et al, 2002**).

I.4. Regulation hormonal de la fonction testiculaire :

La régulation hormonale de la spermatogénèse et de la production d'androgènes testiculaires fait intervenir des interactions entre l'**hypothalamus**, l'**adénohypophyse** et les **testicules** ; il s'agit de l'axe **cérébro-testiculaire** (**Ader et al, 2003**). Le tableau suivant représente la succession des phénomènes qui forment cet axe.

Tableau IV : succession des phénomènes qui forment l'axe cérébro-testiculaire (Elaine et Marieb, 2005).

| Glande | Hormone | Effet |
|------------------|---------------------|--|
| L'hypothalamus | GnRH | La gonadolibérine GnRH régit la libération par l'adénohypophyse des gonadotrophines FSH et LH . |
| L'adénohypophyse | FSH | La gonadotrophine FSH stimule la spermatogenèse et la production par les cellules de Sertoli , d' inhibine (une hormone protéique sécrétée par les épithéliocytes de soutien), et d' ABP (androgen binding protein). |
| | LH | La gonadotrophine LH stimule la synthèse d'androgènes par les cellules de Leydig . |
| Le testicule | Testostérone | Une régulation par feed-back de la testostérone inhibe la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus. La testostérone agit directement sur l'adénohypophyse pour inhiber la sécrétion de la FSH et la LH . |
| | L' inhibine | Lorsque la numération des spermatozoïdes est élevée, la sécrétion d' inhibine augmente, ce qui inhibe directement la libération de FSH par l'adénohypophyse et de GnRH par l'hypothalamus. |

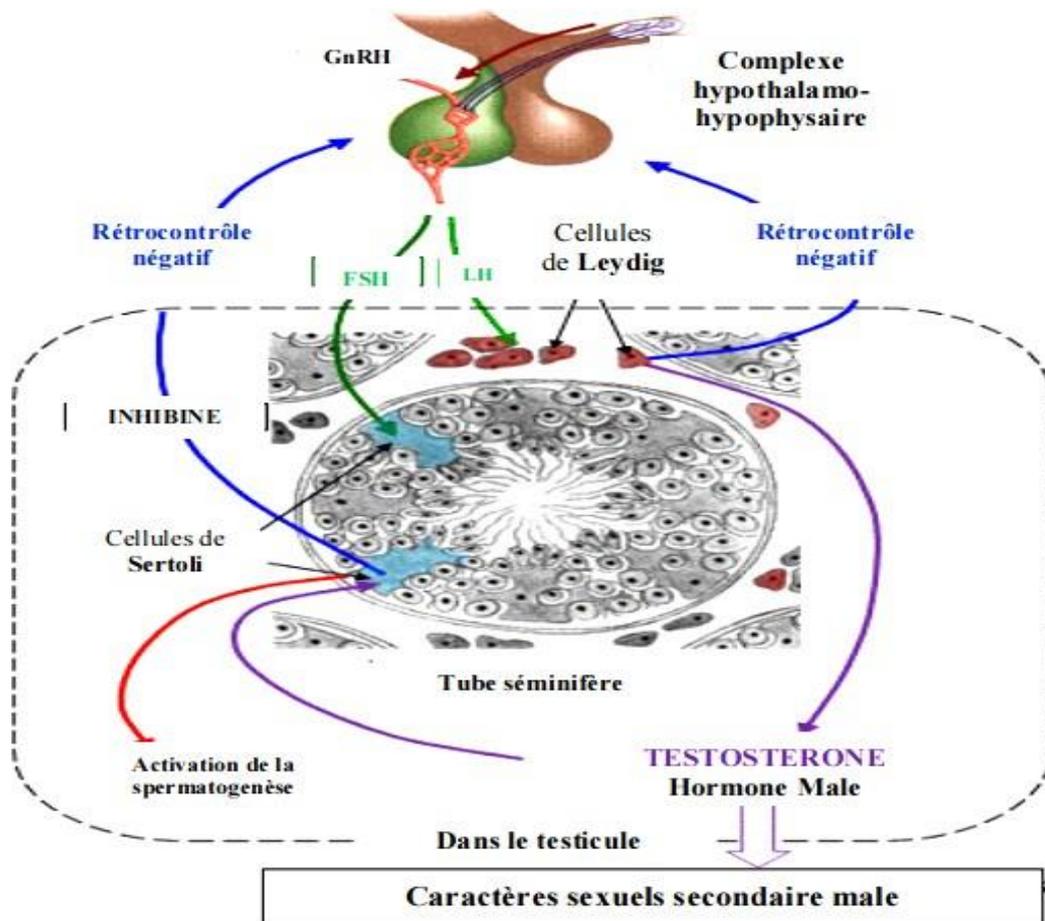


Figure 5 : Régulation de l'axe hypothalamus-hypophyso-testiculaire chez le lapin maladulte (Carpino et al, 1998).

Partie 2 : glande thyroïde

II. La glande thyroïde :

La glande thyroïde (du grec «thyreoeides», qui signifie « en forme de bouclier ») est l'une des plus grosses glandes endocrines, c'est-à-dire un organe qui produit des hormones, substances transportées dans le sang et qui diffusent dans toutes les parties du corps. C'est la première structure endocrine reconnaissable durant le développement foetal (**Sanlaville et Bensilon., 2012**).

La thyroïde est un organe, présent chez tous les vertébrés. Son importance s'explique à la fois par ses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles et par son rôle essentiel dans le métabolisme de l'iode (**Braun, 2002**).

Elle sécrète principalement 2 hormones : T3 (triiodothyronine) et T4 (thyroxine ou tétraïodothyronine). Ces hormones interviennent dans le développement du système nerveux et elles contribuent au bon fonctionnement de nombreux organes (**Schlumberger et Amandine., 2017**).

II.1. Organogenèse thyroïdienne :

La thyroïde dérive de deux ébauches embryonnaires bien distinctes :

✓ *Une ébauche médiane : l'ébauche thyroïdienne principale* : qui se développe à partir de l'intestin pharyngien sur la ligne médiane, c'est donc une dérivée **entoblastique**.

✓ *Deux ébauches latérales : les ébauches thyroïdiennes accessoires* : chacune provient du corps ultimo branchial CUP qui sera colonisé ultérieurement par les cellules de la **crête neurale**.

Donc la glande thyroïde est d'origine **entoblastique et neurectoblastique**. (**Tourniaire et al., 1994**).

II.2. Anatomie de la glande thyroïde :

La thyroïde est une glande **endocrine** impaire et médiane située à la partie antéro-inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux trachéaux, sous le cartilage thyroïde. La glande thyroïde est de consistance ferme, de couleur brune rougeâtre, friable, enveloppée par une capsule fibreuse qui lui adhère. Le poids normal de la thyroïde d'un animal adulte est de 12 grammes (**Guyot et al., 2007**).

La thyroïde a la forme d'un papillon avec deux lobes latéraux réunis par un **isthme**. Les lobes latéraux ont la forme d'une pyramide arrondie et sont plaqués contre la trachée (**figure 6**). On peut trouver au-dessus de l'isthme, sur la ligne médiane, un vestige de la migration des cellules thyroïdiennes lors de l'embryogenèse : la pyramide de **Lalouette** (**Léon et Jean, 2003**).

La vascularisation de la glande thyroïdienne est assurée par l'**artère thyroïdienne supérieure** (première branche de la carotide externe), l'**artère thyroïdienne inférieure** (issue du tronc thyro-cervical de l'artère sous-clavière) et parfois de l'**artère thyroïdienne médiane**. Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne (**Wémeau, 2014**).

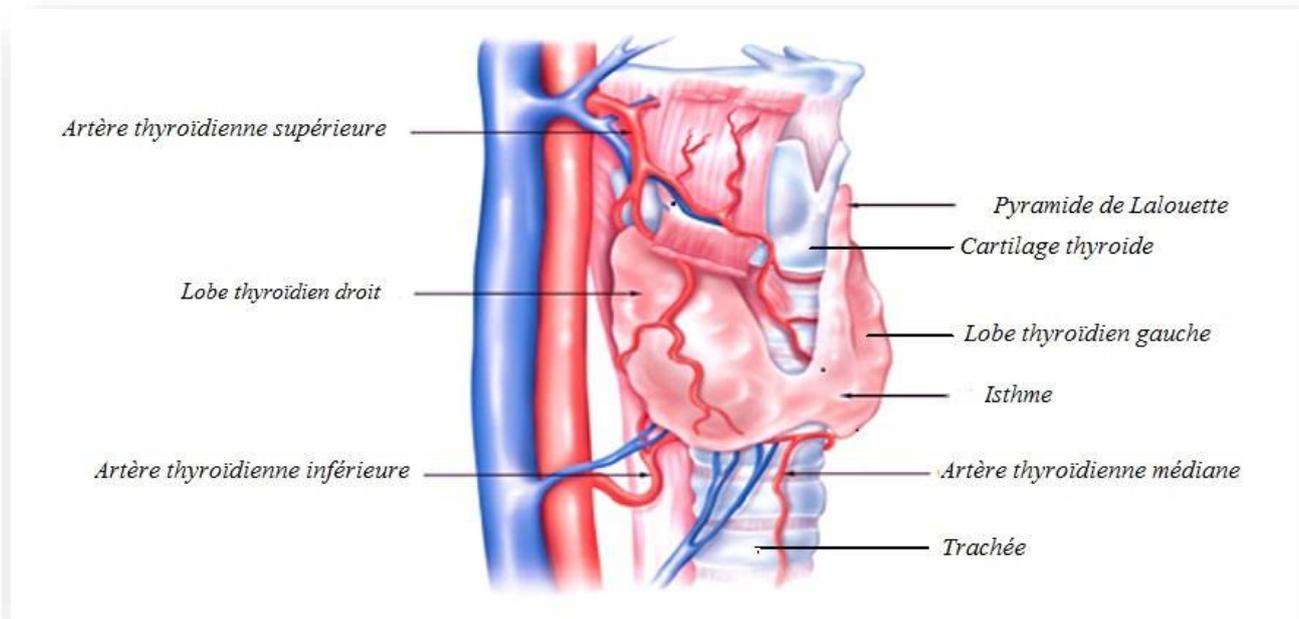


Figure 6 : Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires (Wémeau, 2014).

II.3. Histologie de la glande thyroïde :

La thyroïde est constituée de **lobules**, eux-mêmes divisés en 20 à 40 **follicules**. Le follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle de la thyroïde. Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée **colloïde**.

Deux types de cellule composent l'épithélium : **Les cellules folliculaires** ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes et les **cellules C** ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine (Brouet C., 2011).

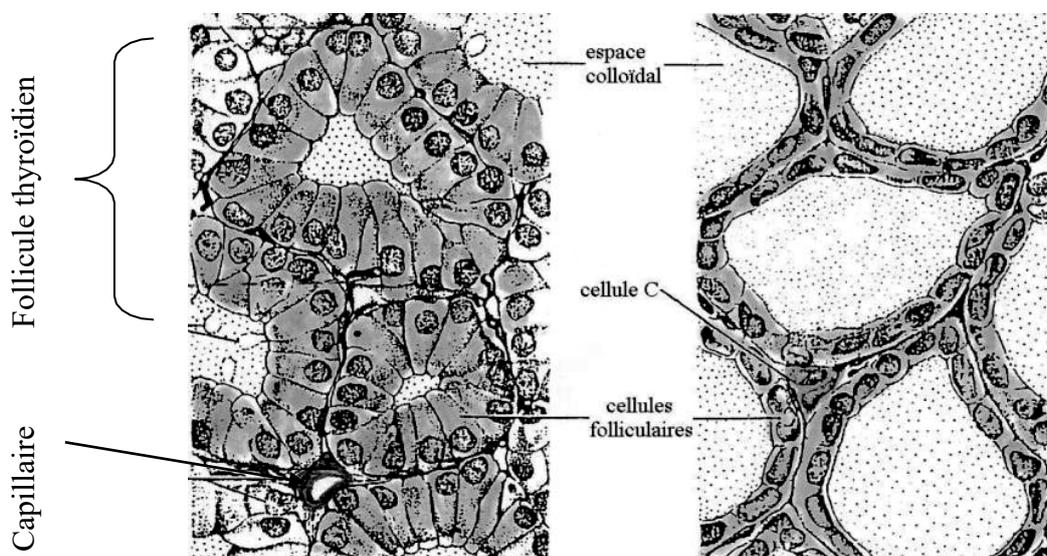


Figure 7 : Histologie de la thyroïde d'un mammifère (Marchiset *et al.*, 2001).

II.3.1. Les cellules folliculaires ou thyrocytes :

Sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique : le **follicule** (ou vésicule), contenant la **colloïde**. Ces cellules représentent 99% du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la **thyroglobuline** (Ryndak-Swiencz, 2010).

Le pôle apical des **thyrocytes** projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la **colloïde** : Une substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine via le pôle basolatéral. Lui-même en contact avec les **capillaires**. Les faces sont réunies entre elles par des complexes de jonction.

L'aspect des **thyrocytes** varie selon leur état d'activité. Au repos les cellules sont aplaties avec une **colloïde** abondante devenant très acidophile. A l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance **colloïde** se raréfie et se colore moins vivement

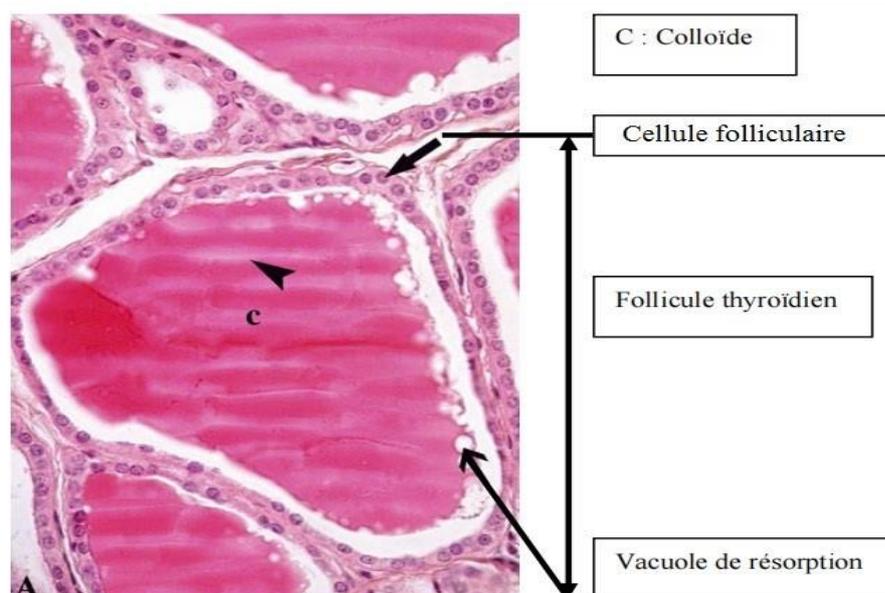


Figure 8 : Coupe histologique du parenchyme de la thyroïde (Arnaudies, Odile, 2009).

II.3.2. Les cellules parafolliculaires ou cellule C :

Ces cellules font partie du **système neuroendocrine diffus (SED)**, elles représentent 1% du parenchyme et sont concentrés à la jonction du tiers moyen de chaque lobe. Elles sont situées entre la membrane basale et les cellules vésiculaires, n'ayant donc pas de contact direct avec la substance **colloïde**.

Ce sont des cellules de taille et de forme variable avec un cytoplasme clair. Facilement observées après marquage immuno-histochimique (Dadoun JP., 2007).

II.4. Physiologie thyroïdienne :

II.4.1. Le follicule thyroïdien :

L'unité structurale et fonctionnelle de base de la thyroïde est le follicule thyroïdien. Les follicules sont formés d'une couche de cellules épithéliales cuboïdes, les thyrocytes ou thyrocytes, entourant un espace acellulaire contenant la substance colloïde. Cette substance est principalement constituée de thyroglobuline (TG), une glycoprotéine impliquée dans le stockage des hormones thyroïdiennes (**Marmoiton, 1991 ; Chabanas, 2005**).

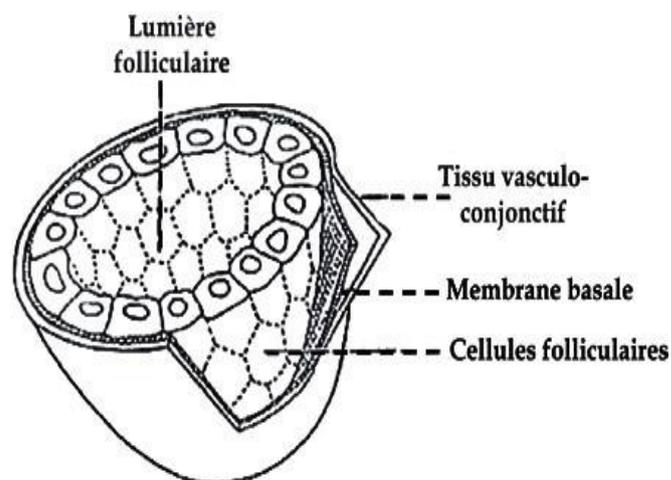


Figure 9 : Structure histologique de follicule thyroïdien (**Marchiset *et al.*, 2001**).

II.4.2. Hormones thyroïdiennes :

Les principales hormones thyroïdiennes élaborées par la thyroïde sont les deux hormones actives : la tétra-iodothyronine ou thyroxine (**T4**) et la tri-iodothyronine (**T3**) et l'hormone inactive : la reverse T3 (**rT3**) (**Pérez-Martin, 2007**).

La calcitonine (**CT**) ou thyrocalcitonine (**TCT**) est un peptide de 32 acides aminés, synthétisé par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde. La synthèse et la sécrétion sont stimulées par le taux de calcium ionisé. Physiologiquement, la calcitonine régule le métabolisme phosphocalcique, en inhibant la résorption osseuse et en stimulant l'excrétion urinaire du calcium et des phosphates (**Hag *et al.*, 2011**).

La plus grande part de la **T3** (environ 80%) provenant de la **T4** par désiodation au niveau de tissus périphériques, en particulier le foie, les reins et le muscle. La **T3** est 3 à 4 fois plus active que la **T4** (**William et Stephen, 2005**).

II.4.2.1. Structure des hormones thyroïdiennes :

Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes **T3** et **T4**. Ces hormones ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes **d'iode** qu'elles portent, elles possèdent une structure

organique commune : la **thyronine**, qui dérive de l'acide aminé **tyrosine** et comprend deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther (**Wémeau, 2010**).

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

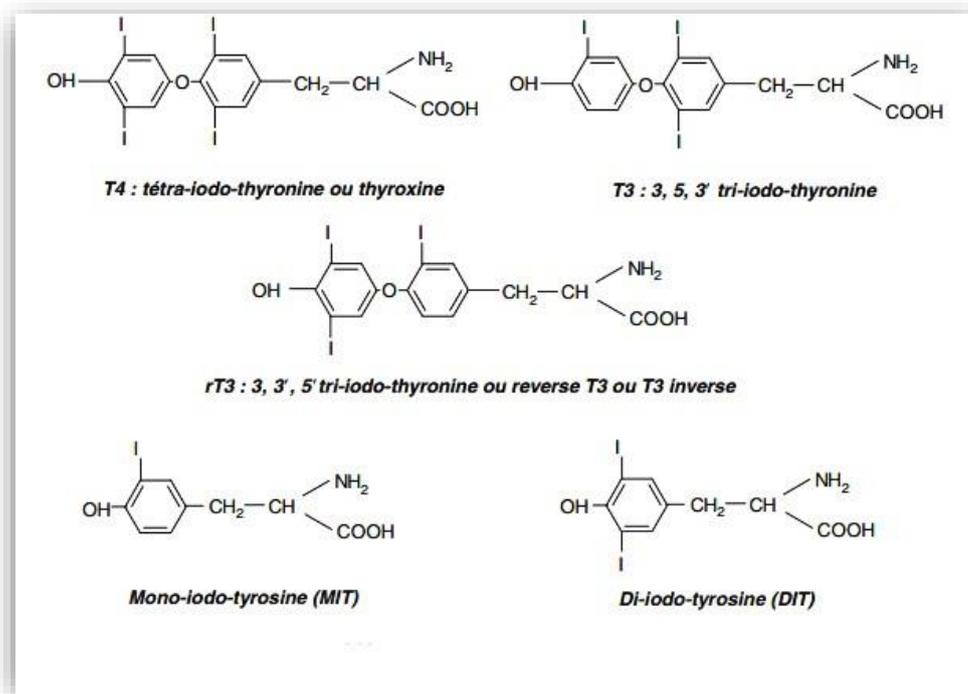


Figure 10 : Structure des hormones thyroïdiennes (**Friesmaec , Janenj et al., 2008**).

II.4.2.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

La biosynthèse hormonale s'effectue dans la thyroïde par étapes successives régulées par la TSH et l'apport iodé. Elle comprend plusieurs étapes (**Massart et Corbineau, 2006**) :

- a) **La capture et le transport de l'iodure dans la thyroïde** : au niveau du pôle basolatérale, la cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire d'un transporteur d'ions Γ^- (le symporteur Na^+/Γ^- ou NIS) sous l'effet d'un gradient sodique généré par une ATPase membranaire dépendante du Na^+ et du K^+ .
- b) **L'organification de l'iode** : l'organification ou l'oxydation de l'iodure se fait par une enzyme spécifique : la **thyroperoxydase (TPO)** située au pôle apical des thyrocytes, cette réaction nécessite un apport de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) généré par un système **NADPH-oxydase**. L'iode organifié peut alors lier sur les résidus tyrosyles de la **thyroglobuline (Tg)** au niveau du colloïde, donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : la **monoiodotyrosine (MIT)** et la **di-iodotyrosine (DIT)**.

- c) **Le couplage des précurseurs MIT et DIT** : La thyroïde peroxydase intervient également dans le couplage des précurseurs des hormones thyroïdiennes. Un résidu de **monoiodotyrosine (MIT)** et de **diiodotyrosine (DIT)** se combinent pour former la **triiodothyronine (T3)** ou la T3 reverse et deux résidus de **diiodotyrosine** se combinent pour former la thyroxine (**T4**). Les hormones thyroïdiennes ainsi synthétisées restent fixées sur la thyroglobuline.
- d) **Stockage** : La thyroïde est une glande fortement concentrée en iode car le colloïde permet le stockage de l'ensemble des molécules iodées suivante : la **thyroglobuline** associée à la **T3** et à la **T4**, la **MIT** et la **DIT**.
- e) **Libération des hormones thyroïdiennes** : La libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine met en jeu une microendocytose de la thyroglobuline du colloïde vers la cellule épithéliale. Il se forme des gouttelettes de colloïde contenant la thyroglobuline iodée. Ces gouttelettes fusionnent avec des lysosomes, dans lesquels l'hydrolyse par des enzymes protéolytiques permet la libération des hormones thyroïdiennes **T3** et **T4**.
- 80% des **T3** libérées provient de la transformation de **T4** en **T3** par désiodation sous l'influence de la 5'-**désiodase**, l'iodure ainsi libéré peut être récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale. Le recyclage de l'iodure est régulé par les besoins périphériques en hormones thyroïdiennes. Enfin, la **T3** et la **T4** diffusent à travers la membrane basale pour rejoindre la circulation générale, où elles sont transportées par des protéines plasmatiques, pour atteindre les tissus cibles périphériques.

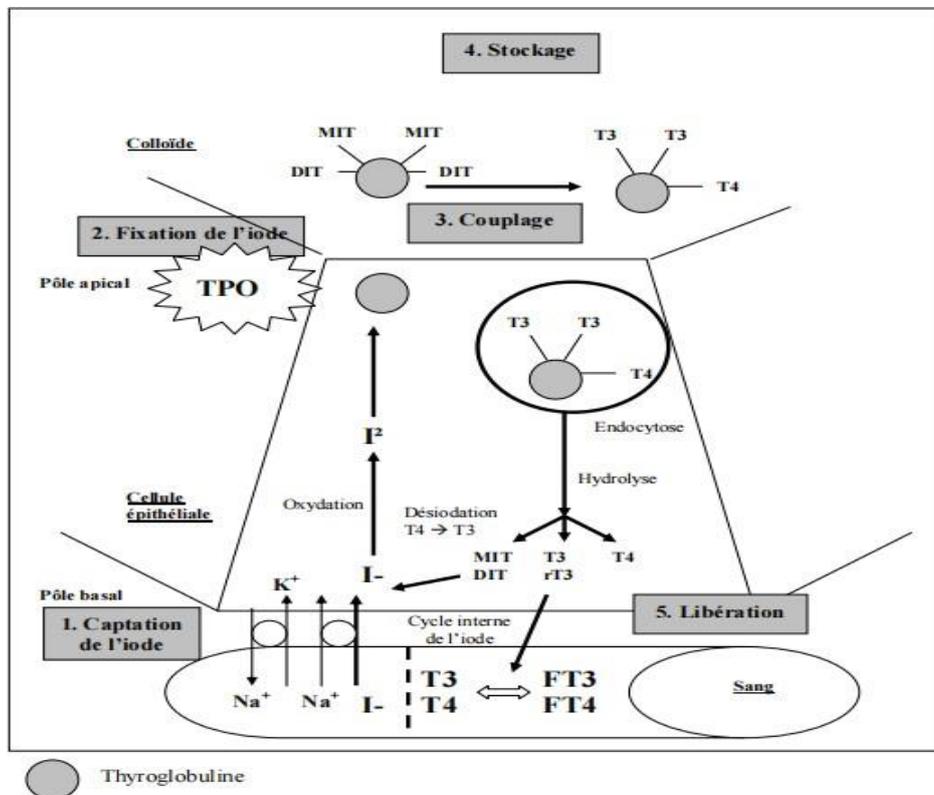


Figure 11 : Représentation schématique des différentes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Arnaudies et Odile, 2009).

II.4.2.3. Effets Biologiques des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes ont des effets multiples, métaboliques et tissulaires. Elles régulent le développement et la différenciation de l'organisme (MARIEB, 1999). Le tableau ci-dessous (Tableau V) résume l'effet des hormones thyroïdiennes sur l'organisme.

Tableau V : Effets des hormones thyroïdiennes sur les différents systèmes de l'organisme (Marieb, 1999) :

| Processus / Système | Effets physiologiques |
|---|--|
| Métabolisme basal / Régulation de la température | - Stimulent la consommation d'oxygène et accélèrent le métabolisme basal. - Augmentation de la production de chaleur. - Facilitent les effets du système nerveux sympathique . |
| Métabolisme des glucides, des lipides et des protéines | - Favorisent le catabolisme du glycose . - Mobilisent les lipides . - Essentielles à la production d'énergie pour la synthèse des protéines et facilitent la synthèse hépatique du cholestérol . |
| Système nerveux | - Favorisent le développement du système nerveux chez le foetus . - Nécessaires au fonctionnement du système nerveux chez l'adulte . |
| Système musculaire | - Favorisent le développement et le fonctionnement musculaire . |
| Système osseux | - Favorisent la croissance et la maturation du squelette . |
| Système digestif | - Favorisent la motilité et le tonus gastro-intestinaux . - Augmentation de la sécrétion du suc digestif. |
| Système génital | - Permettent le fonctionnement normal des organes génitaux et stimulent la lactation chez la femelle. |
| Système tégumentaire | - Favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice. |

II.5. Régulation de la fonction thyroïdienne :

Il s'agit d'une régulation analogue à celle de la plupart des hormones, impliquant un axe de stimulation hypothalamus-hypophyse-thyroïde et un rétrocontrôle négatif par la forme libre des hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques.

La **TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)** hypothalamique stimule la libération de **TSH (Thyroid Stimulating Hormone)** par l'antéhypophyse qui stimule à son tour la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes **T3** et **T4** (Ortiga-Carvalho *et al.*, 2016).

Le contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes implique un rétrocontrôle négatif classique par les hormones thyroïdiennes libres sur la sécrétion de l'hormone hypophysaire **TSH** et sur la libération de la neurohormone hypothalamique **TRH**. Ainsi, une diminution des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes libres entraîne une réduction du contrôle négatif qu'elles exercent sur la sécrétion de **TSH** et

de TRH, qui va aboutir à une augmentation de la sécrétion de TSH et de TRH et donc de T4 et de T3 (figure12) (Fisher, 1996).

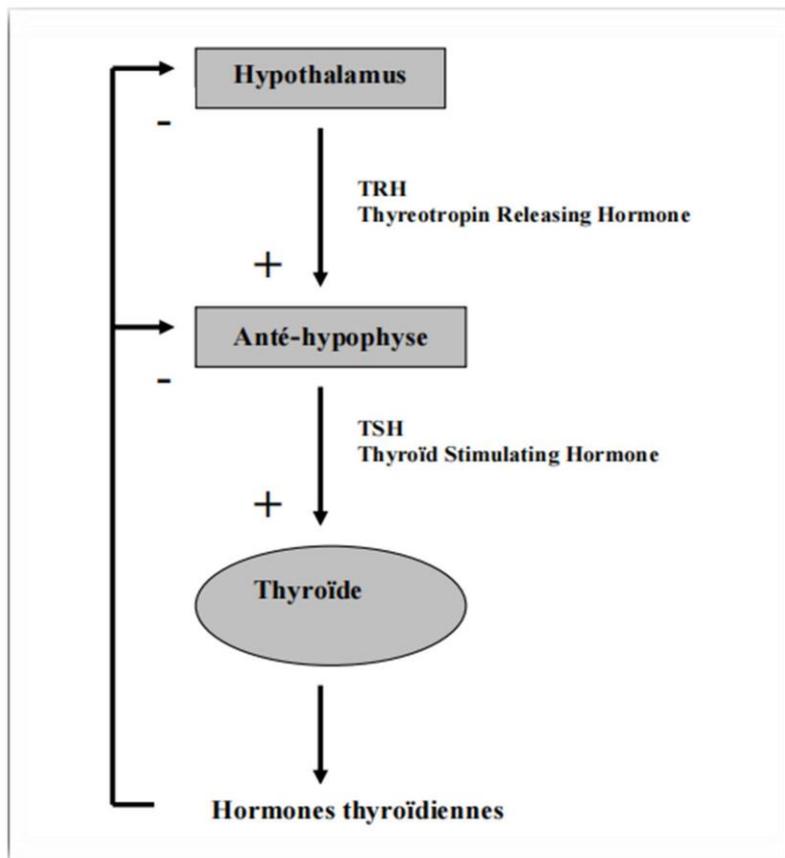


Figure 12 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien (Arnaudies et Odile, 2009).

II.6. Disfonctionnement de la thyroïde :

Les dysfonctionnements de la glande thyroïde ont des répercussions multiples sur la santé, principalement au niveau du cœur, du poids, du système digestif, de la température corporelle, de la peau et sur le caractère.

Les maladies de la thyroïde sont nombreuses et peuvent conduire à un manque (hypothyroïdie) ou au contraire à un excès d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie). Dans certains cas, la thyroïde peut augmenter de volume et former un goitre. Elle peut également être le siège du développement de nodules qui correspondent le plus souvent à un kyste ou adénome bénin et plus rarement à un cancer de la thyroïde (Mohamed Mahmoud Ely, 2016).

II.6.1. Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles. Une imprégnation excessive des tissus en hormones thyroïdiennes provoque un hyper métabolisme de ces tissus et donc une augmentation de la consommation en O₂ est corrélée expliquant la symptomatologie cardiaque. L'hyperthyroïdie est en rapport, dans la très grande majorité des cas, avec un trouble périphérique autonome. C'est un syndrome caractérisé par une carence en hormones thyroïdiennes et ses effets périphériques (Rodien *et al.*, 1996).

II.6.2. Hypothyroïdie :

Elle est moins fréquente, à l'inverse de l'hyperthyroïdie, elle s'installe de façon lente et progressive. L'hypothyroïdie peut avoir une origine périphérique due à l'hypofonctionnement de la glande thyroïde ou centrale (dysfonctionnement de l'axe thyroïdienne). La thyroïde agit sur la fonction de reproduction, principalement par le biais de la prolactine stimulée par la **TRH** hypothalamique en entraînant une hyperprolactinémie, cet effet est amplifié lors de l'hypothyroïdisme qui se caractérise par l'élévation des concentrations de la **TRH**. Elle peut agir aussi par un autre mécanisme qui consiste à l'interférence des hormones thyroïdiennes avec celles de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Les troubles de la fonction de reproduction qui en découlent sont divers et parfois contradictoires difficiles à expliquer et ils sont en fonction du degré de sévérité de l'hypothyroïdie (**Rodien *et al.*, 1996**).

PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES

I. Période et lieu d'expérimentation :

Le présent travail a été réalisé durant la période allant du **22 février** au **25 mai 2022 (12 semaines)**; au niveau de la station expérimentale de l'université de Blida 1 et en collaboration avec les laboratoires suivants :

- Laboratoire d'anapath situé au niveau du service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire « parnet », qui sise à la rue Boudjemaa Moghni, Hussein Dey, Alger.
- Laboratoire d'analyse médicale de la polyclinique du secteur sanitaire de « Larbaa » Blida.
- Laboratoire de la neurophysiologie situé au niveau du département des sciences biologiques de l'université des sciences et de la technologie Houari-Boumediene, Bab Ezzouar, Alger.
- Laboratoire de biologie des populations et des organismes et laboratoire de phytopharmacie de l'université de Blida 1.

II. Matériel biologique :

II.1. Lapins :

L'expérimentation a été réalisée sur **26 lapins mâles** de souche synthétique *Oryctolagus cuniculus* (**Figure 13**) en bonne santé. Ces lapins expérimentaux sont procurés auprès de l'**ITELV** (Institut Techniques des Elevages) de Baba Ali, Alger. L'âge moyen de ces lapins est entre **01** et **2.5**mois, et leurs poids basculent entre **1500g** et **2365g**.



Figure 13 : Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés (**Originale, 2022**).

II.2. Conditions d'élevage :

Dès leur arrivée à la station ; Les **26 lapins** ont été pesés et placés dans des cages individuelles métalliques grillagées pendant aux conditions de l'animalerie, adaptés à une température de **23+/- 2° C**, puis soumis à une période d'adaptation de **7 jours**.

II.3. Alimentation :

Les lapins reçoivent un régime alimentaire standard et équilibré à base d'aliment granulé (**Figure 14**) chaque matin en raison de **100 g**, distribué dans des trémies métalliques qui équipent chacune des cages d'élevage. Le granulé spécial pour lapins provenait de l'unité de fabrication de l'aliment de bétail de la commune de Larbaa (Blida), fabriqué à base de maïs, de tourteaux de soja, de luzerne, de son, de phosphate bicalcique et de CMV (complément minéralo-vitaminé) spécial lapins.



Figure 14 : Aliment granulé distribué aux lapins (Originale, 2022).

II.4. Constitution des lots :

Selon El-Sayed et Ibrahim (2019) :

Au début de l'expérimentation, trois lots de lapins ($n=26$) ont été séparés dans des cages à installation identique :

- **LT (Lot Témoin)** constitué de six ($n=6$) lapins témoins, recevant **100g** d'alimentation standard pendant 12 semaines.
- **LE (Lot Expérimental)** formé de dix ($n=10$) lapins expérimentaux soumis à un régime hyper lipidique ; consommant **100g** de granulé plus **5g** de l'huile de noix de coco par jour pendant **12** semaines.
- **LR (Lot Ronce)** composé de dix ($n=10$) lapins nourris du régime hyper lipidique ; c'est-à-dire ces lapins reçoivent **100g** de granulé plus **5g** de l'huile de noix de coco par jour pendant **08** semaines. Après, ces mêmes lapins sont traités par les pastilles préparées de la poudre des feuilles de ronce pendant **04** semaines.

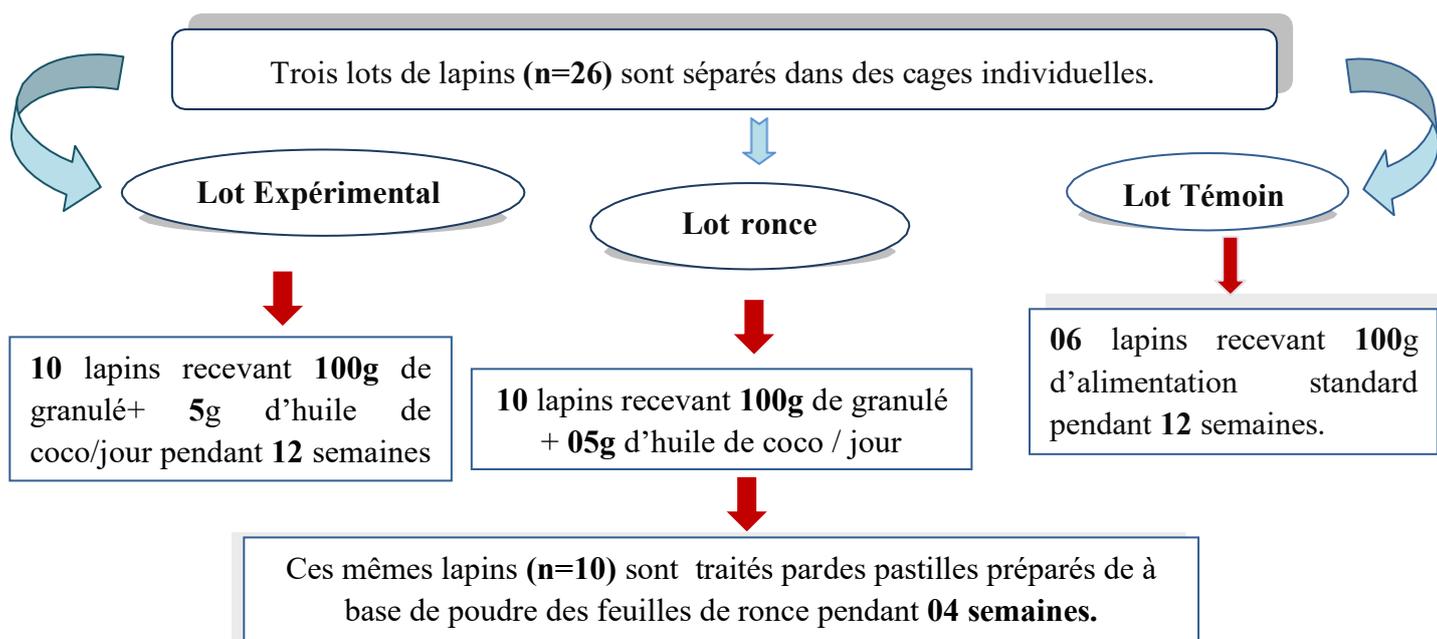


Figure 15 : schéma expérimental du protocole de constitution des lots de lapins (originale, 2022).

III. Matériel non biologique :

L'expérimentation à nécessiter l'utilisation d'autres matériels tel que ; papiers filtres, papier aluminium, portoirs, micropipettes (10-100 μ l ; 100-1000 μ l), tubes secs, tubes héparines de lithium, trousse de dissection, bavettes, gants, spatules, poires, béchers , fioles, pissettes, Eppendorfs, cassettes d'inclusion, piluliers, moules à paraffine, lames et lamelles, eau distillée, moulinette, centrifugeuse, étuve, microtome, plaque chauffante, balance, balance à précision, microscope optique, produits chimiques... etc.

IV. Matériel végétale :

IV.1. Huile de noix de coco :

L'huile de noix de coco ou l'huile de coco, porte également le nom de beurre ou graisse de coco liée à sa richesse en acides gras saturés, est une huile végétale de couleur blanche, elle est extraite à partir de la chair de coco fraîche et mur. Elle est vierge, car elle n'a fait l'objet d'aucun traitement chimique, Pour notre expérimentation, nous avons utilisé l'huile de noix de coco (**Fig. 16, A**), **5g** par jour pour chaque lapin expérimenté (**Fig. 16, B**). Le point de fusion de cette huile est entre 20 et 60 °C (**Fig. 16, C**), il est relativement élevé.



Figure 16 : Huile de noix de coco utilisée (originale, 2022).

A : graisse de noix de coco, B : pesée de la graisse, C : liquéfaction de la graisse, D : huile liquéfiée.

IV.1.1. Composition de l'huile de la noix de coco :

Une huile végétale est composée de triglycérides, c'est-à-dire des triesters de glycérine et de trois acides gras saturés ou insaturés, et se caractérise par une forte teneur en acides gras saturés à chaînes courtes et moyennes. Les triglycérides retrouvés principalement dans l'huile de noix de coco sont la trilaurine, la trimyristine, la tripalmitine et la tristéarine. 90 % de ses triglycérides sont saturés.

L'huile de coco contient également des acides gras insaturés tels que l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide linoléique et l'acide palmitoléique.

IV.2. Poudre de ronce :

Les feuilles de la ronce ont été utilisées pour cette expérimentation (**Figure 17, A**), préalablement lavées avec de l'eau du robinet et ensuite avec de l'eau distillée pour éliminer les poussières et d'autres particules contaminants, elles sont ensuite séchées dans un endroit sombre pendant 10 jours (**Figure 17, B**) Les feuilles de la ronce séchées seront ensuite broyées en poudre fine pour obtenir la poudre de la ronce (**Figure 17, C**).



Figure 17 : Feuilles de ronce fraîches, séchées et réduites en poudre (**originale, 2022**).
(*A : feuilles fraîches, B : feuilles sèches, C : poudre de feuilles de ronce.*)

IV.2.1 Méthodes d'études :

a- Broyage : une quantité de **200g** des feuilles sèches de la ronce a été broyée en poudre à l'aide d'une moulinette (**Figure 18**).



Figure 18 : Broyage des feuilles de *Rubus fruticosus* (**Originale, 2022**).

b- Extraction avec de l'eau distillée : Pour faciliter l'accès des lapins expérimentaux à la ronce afin de les traiter, nous avons préparé des mixtures de ronce, pour cela :

- Nous avons pesé la poudre de la ronce selon le poids du lapin ; pour chaque **1000g** du poids de lapin, **5g** de la poudre de ronce.
- Nous avons ensuite mélangé avec cette dernière, **100g** d'alimentation standard broyée.
- Nous avons ajouté à ce mélange végétal, de l'eau distillée au fur et à mesure jusqu'à ce qu'il se tienne pour qu'on puisse le former en pastilles (**Figure 19**).



Figure 19 : mixtures préparés de la poudre de *Rubus fruticosus* (**Originale, 2022**).

V. Comportement des animaux :

Les lapins expérimentaux soumis au régime hyper lipidique montraient des signes de stress, agressivité et grincement des dents.

- Signes d'inflammation des gonades mâles :

Les lapins expérimentés soumis à régime enrichi en huile de coco présentaient une inflammation au niveau des testicules, celle-ci est révélée par une rougeur et une enflure (**Figure 20**).

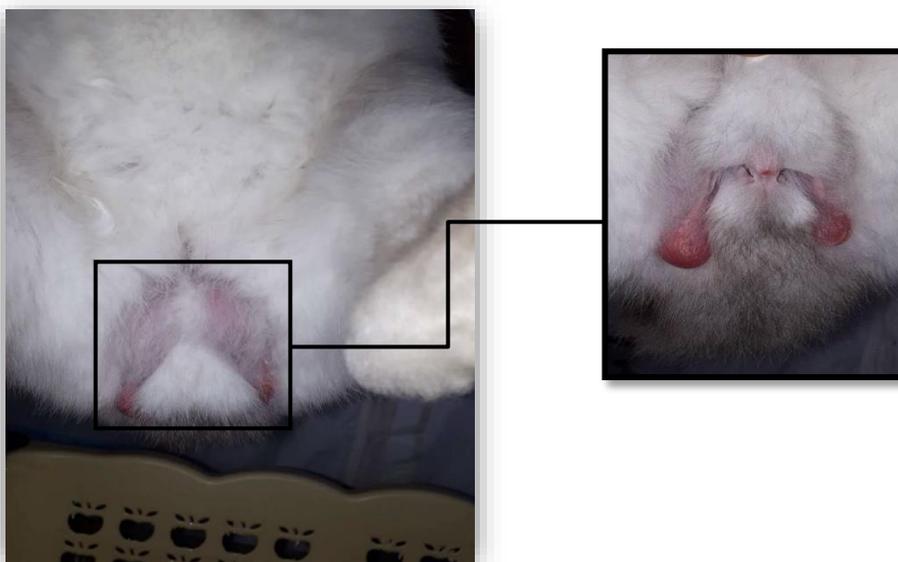


Figure 20 : Inflammation au niveau du testicule (**Originale, 2022**).

VI. Techniques opératoires :

1- Suivi du poids corporel :

Une première pesée des lapins est effectuée dès leur réception à la station expérimentale, le suivi du poids corporel est réalisé par des pesées de tous les lapins, une fois par semaine jusqu'à la fin de l'expérimentation (Figure 21).



Figure 21 : Pesée des lapins sur une balance (Originale, 2022).

2. Prélèvement des échantillons biologiques tissulaires et sanguins :

2.1. Prélèvement sanguin :

Au bout de 12 semaines d'expérimentation, les lapins ont été pesés puis sacrifiés par saignement le matin entre 9h:00 et 12h:00 au niveau de la station expérimentale de l'université de Blida 1, après un jeûne de 12 heures. Puis rapidement le sang est recueilli dans des tubes héparines en plastique (Figure 22).



Figure 22 : Prélèvement du sang (Originale, 2022).

Le sang est centrifugé à 2500 tours/min, pendant 15 minutes, le plasma récupéré est stocké dans des tubes Eppendorfs à -25°C jusqu'au moment des dosages, subissant une seule décongélation.

Les dosages des paramètres biochimiques plasmatiques réalisés sont : La **glycémie**, les **triglycérides**, le **cholestérol total**, les **fractions des HDLc** et des **LDLc**.

2.2. Prélèvement d'organes :

Les animaux sont disséqués immédiatement après le sacrifice, leurs glandes thyroïdes (**Figure 24**) ainsi que leurs testicules droits et gauches (**Figure 23**), évacués de leurs bourses sont prélevés puis dégraissés et pesés individuellement grâce à une balance de précision de **0,01g**.

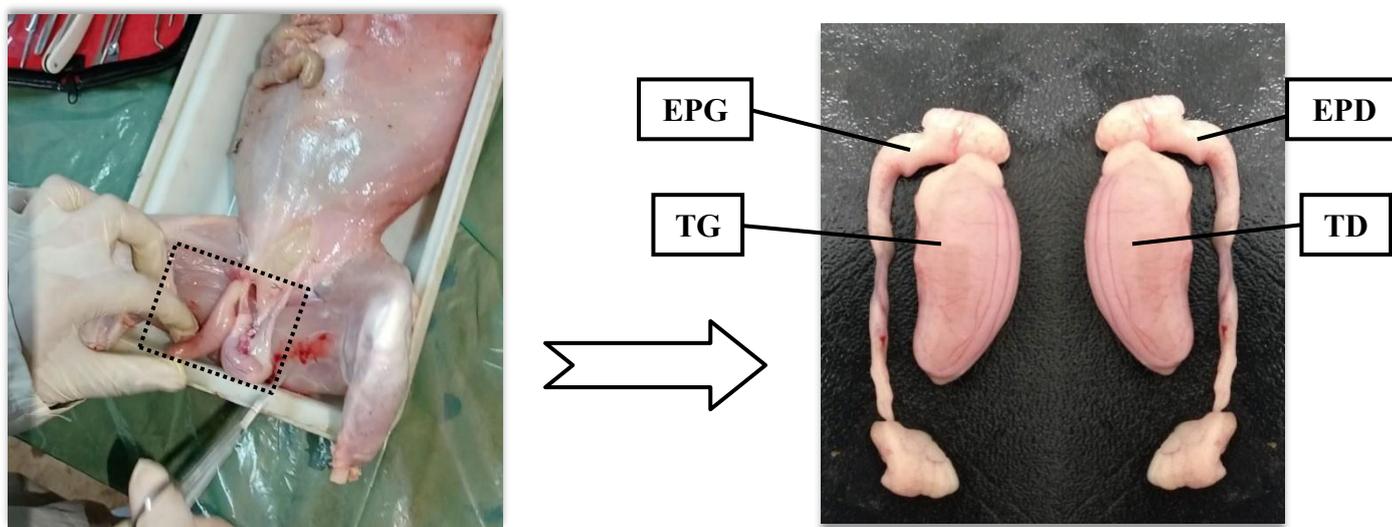


Figure 23 : Epididymes et testicules du lapin mâle *Oryctolagus cuniculus* (Originale, 2022).
(*TD* : Testicule Droit, *EPD* : Epididyme Droit, *TG* : Testicule Gauche, *EPG* : Epididyme gauche.)

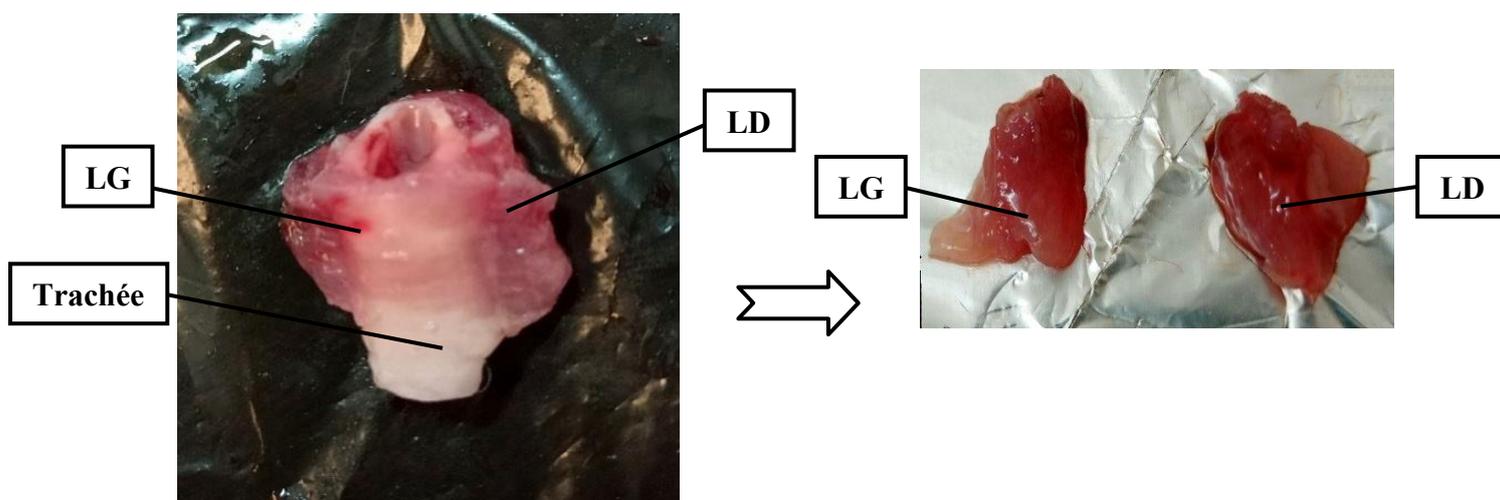


Figure 24 : Glande thyroïde du lapin mâle *Oryctolagus cuniculus* (Originale, 2022).
(*LD* : Lobe Droit, *LG* : Lobe Gauche.)

Ces organes sont fixés dans du formol dilué à **10%**, contenu dans des piluliers hermétiquement fermés et étiquetés pour une étude histologique (**Figure 25**). Le tissu adipeux est séparé des organes et pesé individuellement.

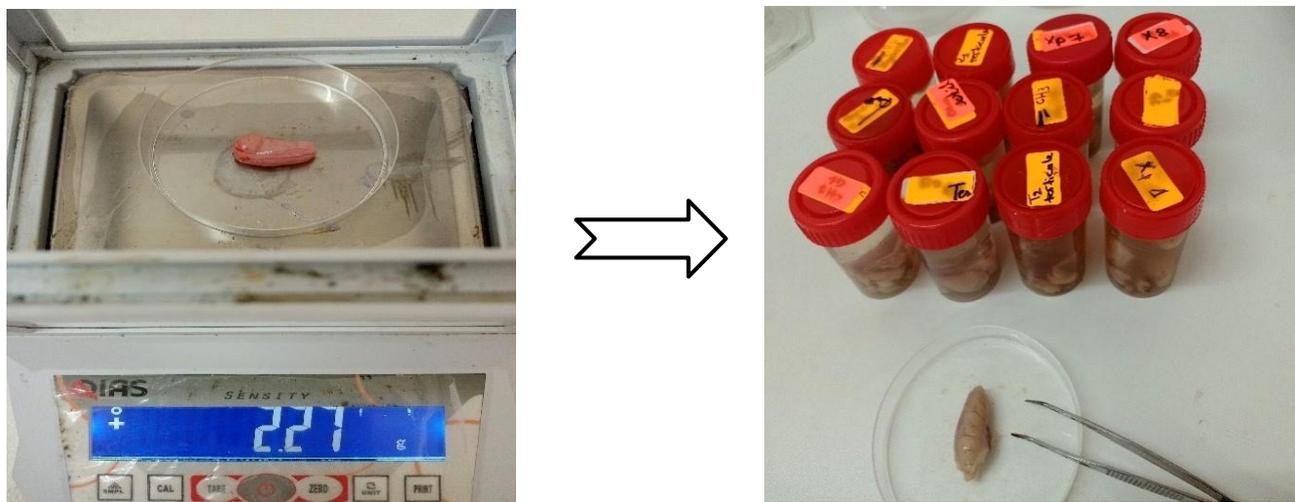


Figure 25 : pesée et fixation des organes des trois lots (**Originale, 2022**).

VII. Techniques analytique :

VII.1. Dosage des paramètres biochimiques plasmatiques :

A) Glycémie :

Pour doser la glycémie, on a eu recours à un **glucomètre** « **Check 3** » qui est un dispositif médical des laboratoires SALEM Diagnostics. Nous avons mis la bandelette du lecteur de la **glycémie** en contact avec une goutte de sang prise directement de la **veine jugulaire** du lapin, quelque seconde après le sacrifice. Le lecteur de la **glycémie** affiche le résultat au bout de **05 secondes** (**figure 26**).



Figure 26 : analyse de la glycémie à l'aide d'un glucomètre (**originale, 2022**).

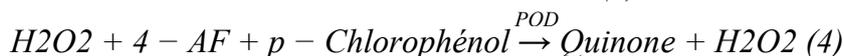
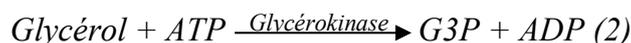
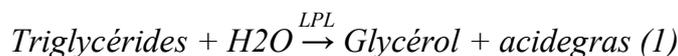
B) Cholestérol total et triglycéride plasmatique :

Le dosage du cholestérol total et des triglycérides se fait par une technique colorimétrique. Après quelques réactions chimiques la forme simple du cholestérol et des triglycérides reliée avec un chromogène mesurable par spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505 nm pour donner une concentration proportionnelle à la concentration du cholestérol et des triglycérides (**Fossati et al., 1982**).

▪ Réactions du cholestérol :



▪ Réactions des triglycérides :



C) Cholestérol HDL et LDL (HDLc et LDLc) :

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 modifiés par du polyéthylène glycol.

Le cholestérol LDL est déterminé à partir des taux du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides par la formule modifiée de Friedwald (**Nauck et al., 1998**) :

$$\text{Chol-LDL} = \text{Chol total} - \text{Chol-HDL} - \left(\frac{\text{TG}}{5}\right)$$

VII.2. Analyse statistique :

Le traitement statistique des données (poids vifs, poids des organes, paramètres biochimiques) et les présentations graphiques des résultats sont réalisés à l'aide de logiciel **Graph Pad Prism** version 9.

La validité statistique des différences est calculée selon deux tests non paramétriques, le premier est celui de **Student**, qui s'utilise pour comparer deux échantillons indépendants. Le deuxième correspond à l'**Anova**, appliqué pour comparer les distributions de plus de deux groupes indépendants.

La moyenne arithmétique des valeurs individuelles est calculée pour chaque paramètre, suivie par la valeur de l'erreur standard liée à la moyenne « **ESM** ».

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

- Si **P<0.001** : La différence est hautement significative=****
- Si **P<0.01** : La différence est très significative=***
- Si **P<0.02** : La différence est significative=**
- Si **P<0.05** : La différence est peu significative=*
- Si **P>0.05** : La différence est non significative=ns

VIII. Etude histologique :

L'étude histologique s'est déroulée en une série d'étapes successives obligatoires qui vont aboutir à l'obtention de coupes fines prêtes à recevoir la coloration histologique d'intérêt. La procédure utilisée est inspirée de celle mise au point par **Martoja et Martoja (1967)**. La technique histologique est résumée dans les étapes suivantes :

VIII.1. La macroscopie :

C'est une opération qui autorise la réalisation des coupes macroscopiques à partir de l'organe à étudier étant donné que l'échantillon est plus ou moins volumineux. Après prélèvement et fixation des glandes dans une solution de formol à **10%**, nous réalisons des coupes transversales au niveau des testicules et au niveau des glandes thyroïdes (**Figure 27**). Ensuite, chaque prélèvement est mis dans des cassettes spéciales (cassettes d'inclusion) identifiées. Les cassettes histologiques sont ensuite lavées pendant 5 min à l'eau afin d'éliminer l'excès de liquide fixateur.

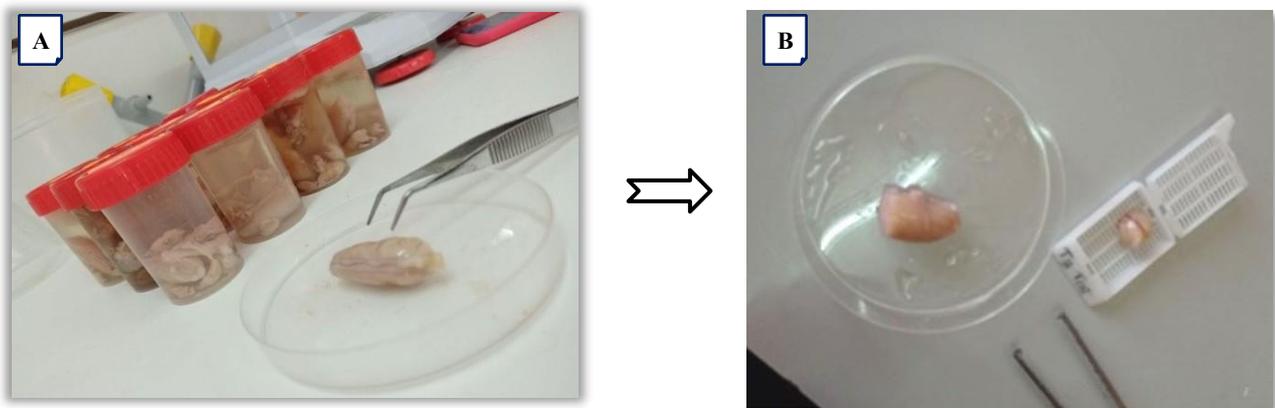


Figure 27 : réalisation des coupes transversales et longitudinales des testicules (**originale, 2022**).
(*A : Organes fixés, B : Coupe transversale du testicule*)

VIII.2. Circulation :

C'est une étape qui consiste à faire pénétrer la paraffine au sein du tissu, Elle s'effectue en trois phases :

- Déshydratation** : cette étape permet l'élimination de l'eau des tissus afin de les préparer à une inclusion dans un milieu hydrophobe correspondant à **la paraffine**. Elle s'effectue par le passage d'échantillon contenu dans des cassettes par 3 bains remplis d'alcool (**Ethanol**) à teneur croissante (**70°, 90°, 100°**) de 2 heures chacun (**figure 28**).

- b- **Eclaircissement** : cette étape se fait par un passage des cassettes dans un bain de xylène de 2 heures, elle permet l'élimination totale de traces d'alcool, assurant une bonne imprégnation de la paraffine.
- c- **Imprégnation** : nous avons utilisés la paraffine comme milieu d'inclusion. Immédiatement après les bains de xylène, les organes sont plongés dans 4 bains successifs de paraffine pure, de 2 heures à 56°C à 58°C ; c'est l'imprégnation. Le 4ème bain renferme de la paraffine pure qui va durer toute la nuit.



Figure 28: Automate de circulation de type *Leica* (originale, 2022).

VIII.3. Inclusion et confection des blocs de paraffine :

Les échantillons ont été déplacés des cassettes à l'aide d'une pince souple, puis placés dans des moules en inox de taille adaptée, et préalablement rempli de paraffine préchauffée. L'ensemble est refroidi afin de solidifier le prélèvement suivant l'orientation choisie. Le bloc sera démoulé afin d'obtenir une masse ferme et facile à découper (Figure 29).

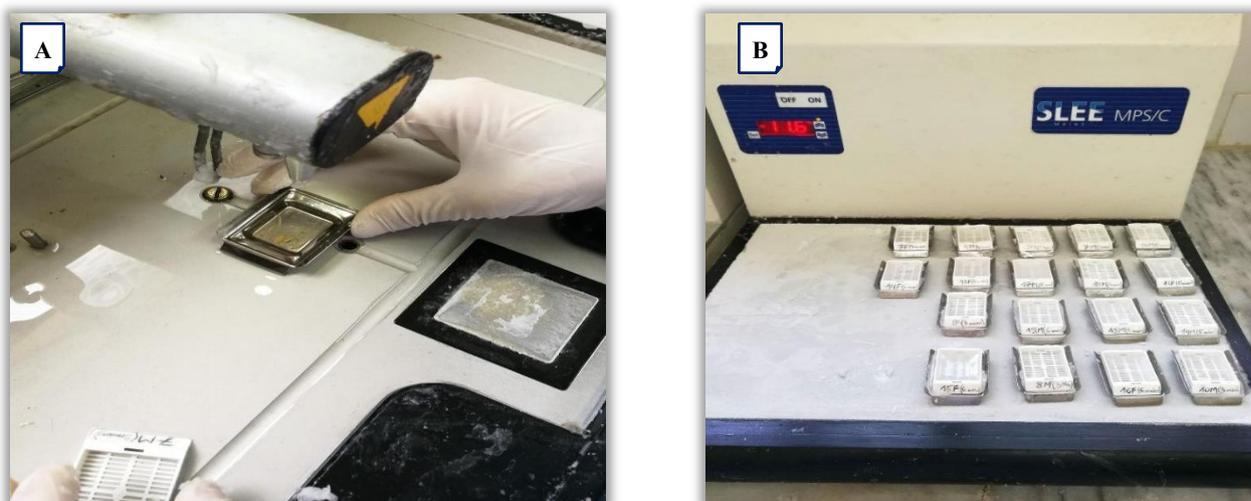


Figure 29 : Station d'inclusion à paraffine (originale, 2022).

(A : distributeur de la paraffine B : module de refroidissement de paraffine.)

VIII.4. Confection des coupes et collage :

Nous avons réalisé des coupes fines de **2 à 5 μ m** d'épaisseur sur les blocs d'organes, en utilisant un microtome à paraffine de type **Leica**. Les coupes sont récupérées sur des lames porte-objet propres qu'on incubera tout une nuit à **38°C** dans une étuve pour fixer l'échantillon à la lame (**Figure 30**).

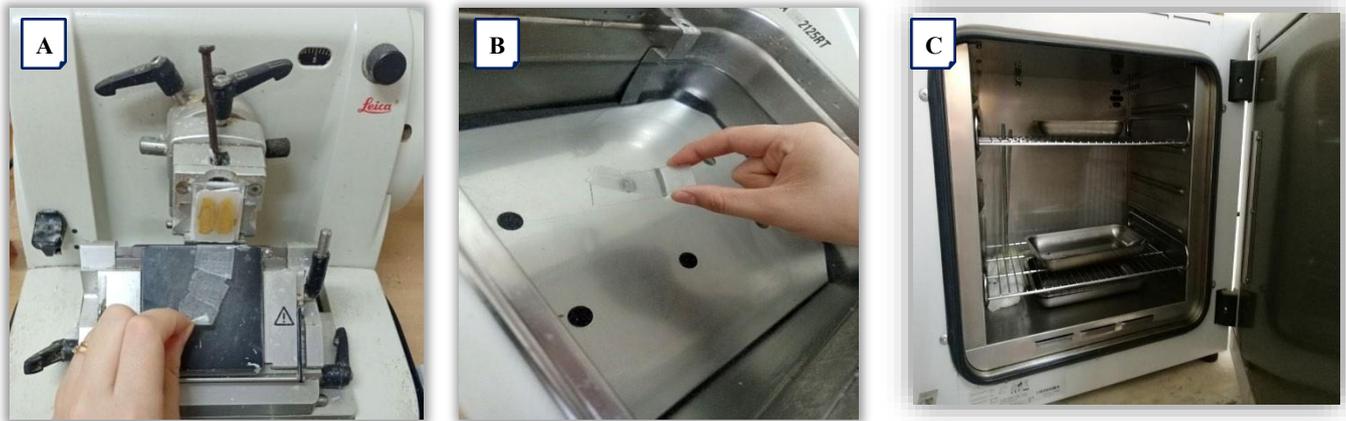


Figure 30 : Microtomie, confection des coupes et collage sur lames (**originale, 2022**).

(*A : microtomie, B : Etalement des rubans de coupe sur les lames, C : séchage des lames dans une étuve.*)

VIII.5. Coloration :

Nous distinguons trois phases, il y a d'abord les étapes préparatoires à la coloration puis celles de la coloration proprement dite et enfin les étapes préparatoires au montage.

VIII.5.1. Etapes préparatoires à la coloration :

- Déparaffinage** : il sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer, le réactif le plus utilisé est le xylène (**figure 31, A**). Les pièces passent dans deux bains pendant 15 mn chacun.
- Hydratation** : l'hydratation a donc pour objectif de retirer le xylène du tissu et de le remplacer par de l'eau. Etant donné que les colorants utilisés sont en solution aqueuse, leur pénétration ne peut être assurée que si les coupes sont imprégnées d'eau. L'agent utilisé est l'alcool absolu pendant **03 mn** (**figure 31, C**) après séchage de lames à l'étuve à **38°C** (**figure 31, B**). Nous terminons par un lavage à l'eau courante, pendant **3 à 5 mn**.

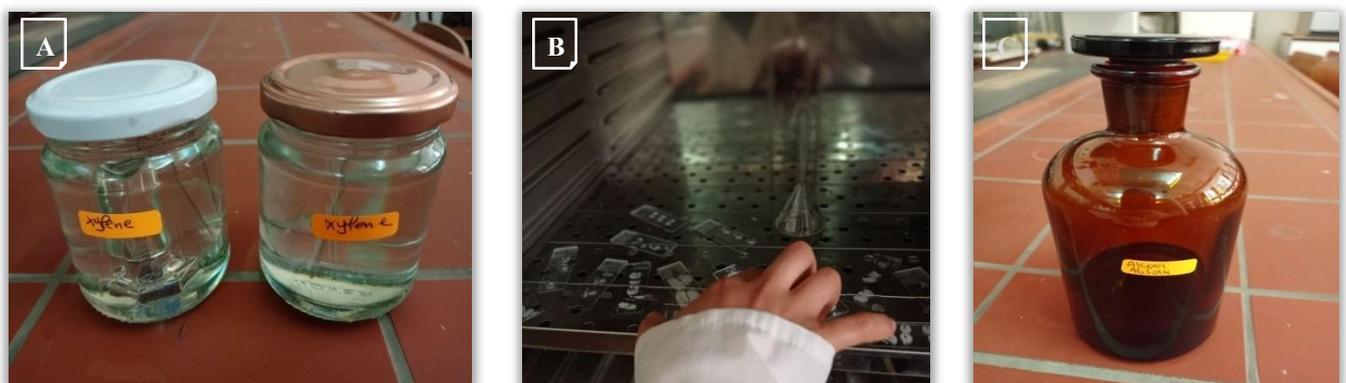


Figure 31 : Etapes préparatoires à la coloration (**originale, 2022**).

(*A : déparaffinage par deux bains de xylène, B : séchage à l'étuve, C : hydratation par l'alcool absolu.*)

VIII.5.2. Coloration à l'azan de Heindenhain :

Après ces étapes préparatoires, Nous procédons à la coloration à l'azan de Heindenhain comme suit:

- Plonger les lames hydratées dans le **rouge nucléaire** (figure 32, A) pendant **60 mn.**
- Laver les lames à l'**eau** de robinet pendant **03 mn.**
- Traitement des lames à l'**acide phospho-tungstique** (figure 32, B) pendant **03 mn.**
- Laver les lames à l'**eau distillée** pendant **02 mn.**
- Coloration par le **bleu de Heindenhain** (figure 32, C) pendant **30 à 40 mn.**



Figure 32 : Etapes de coloration à l'azan de Heindenhain (originale, 2022).
(A: rouge nucléaire, B: Ac. Phospho-tungstique, C: bleu de heindenhain)

VIII.5.3. Montage et observation :

Une fois colorées, les lames doivent être rincées par l'**alcool absolu** pour éliminer l'eau restante dans les coupes et enfin dans un bain de **xylène** pendant **03** minutes. Le montage est la fixation par une substance appropriée d'une lamelle sur l'échantillon histologique, il s'agit de l'**Eukit** (figure 33) pour l'étude topographique. Les lames ensuite nettoyées au xylène et enfin observées au microscope photonique.



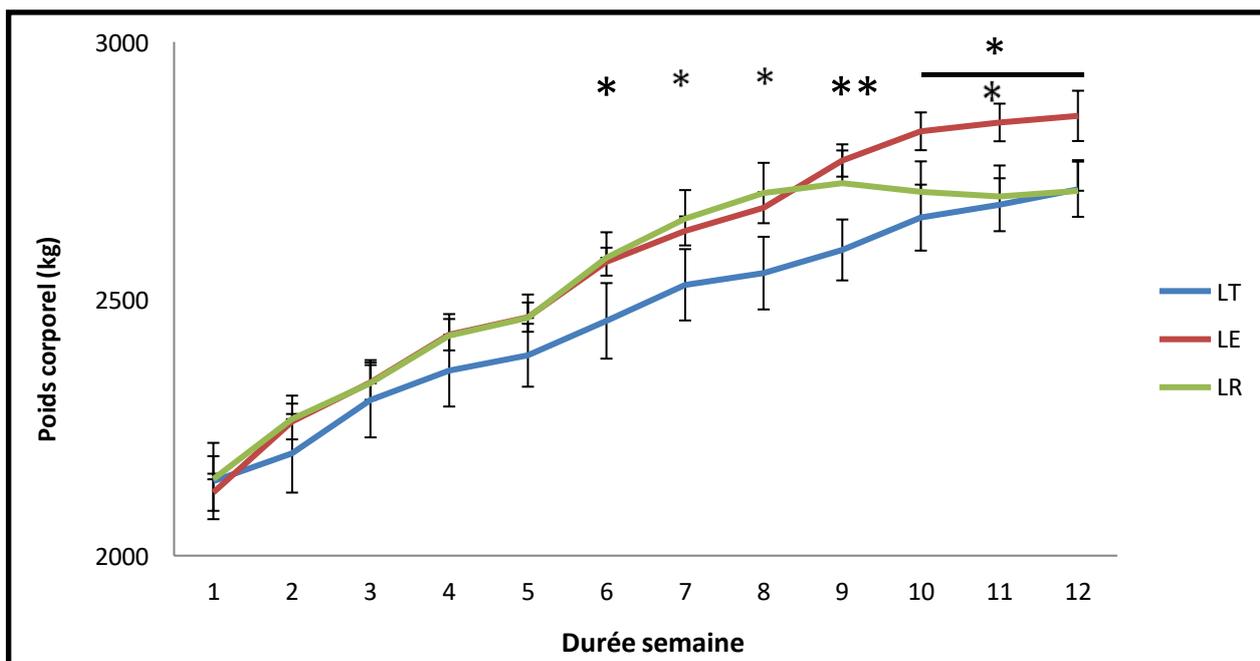
Figure 33 : Montage des lames par Eukit et lamelles (originale, 2022).

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Poids et paramètres biochimiques :

Les valeurs moyennes du poids corporel, poids du tissu adipeux, poids de la glande thyroïde et poids testiculaires ainsi que quelques paramètres biochimiques plasmatiques chez les lapins témoins, nourris au régime riche en matière grasse et traités à la poudre de *Rubus fruticosus L* sont présentées sous formes de tableaux et de graphes.

I.1. Poids corporel :



[LE vs LT] : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; LT : Lot Témoin ; LE : Lot Expérimental.
 [LR vs LE] : * $p < 0,05$; LT : Lot Témoin ; LR : Lot Ronce.

Figure 34 : Variation pondérale moyenne chez le lot témoin, expérimental et ronce pendant 12 semaines.

Selon la figure 34 ; A la 6^{ème} semaine du régime hyper lipidique le poids de lapins du lot expérimental a augmenté avec 4.68%, par rapport aux lapins témoins, le test de **Student** montre que celle-ci est significative ($p < 0.05$), la valeur moyenne est de 2572±27.21 (g), et celle des lapins témoins est de 2457±73.54 (g). A la 9^{ème} semaine, le poids des lapins soumis au régime hyper lipidique a augmenté avec 6.71% par rapport aux lapins témoins, celle-ci est très significative ($p < 0.01$), la valeur moyenne est de 2769±31.41 (g), et celle des lapins témoins est de 2595±59.27 (g).

De la 10^{ème} jusqu'à la 11^{ème} semaine, le poids des lapins expérimentaux continuait son augmentation progressivement, d'une différence significative par rapport aux lapins témoins. A la 12^{ème} semaine, le poids des lapins expérimentaux montre une augmentation pondérale de 5.27% par rapport aux lapins témoins, celle-ci est significative ($p < 0.05$), la valeur moyenne est de 2856±48.92 (g), et celle des lapins témoins est de 2713±53.81 (g).

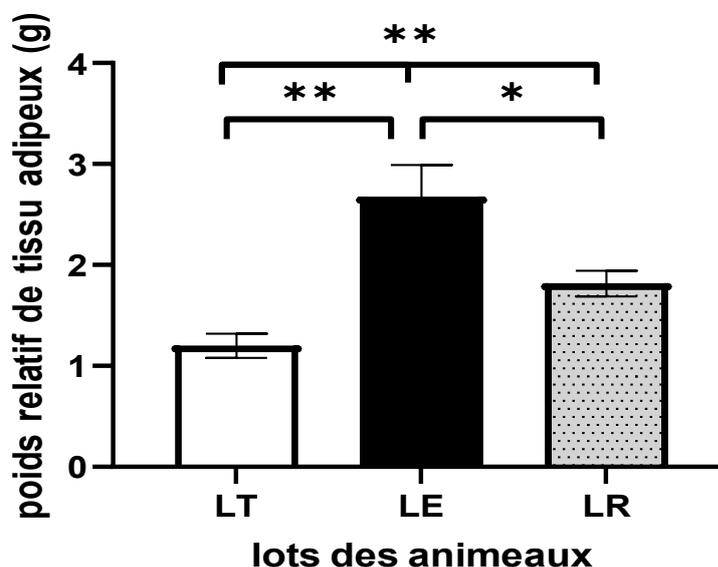
D'après la figure 34 ; A la 10^{ème} semaine d'expérimentation, le test de **Student** montre une diminution pondérale moyenne significative ($p < 0.05$) chez les lapins traités à la poudre de ronce, cette diminution est de 4.36% par rapport aux lapins soumis au régime hyper lipidique, la valeur moyenne du **LR** est de 2708 ± 59.44 (g) et celle du **LE** est de 2826 ± 36.8 (g). De la 11^{ème} jusqu'à la 12^{ème} semaine, le poids des **LR** continuait sa diminution progressivement, d'une différence significative par rapport aux lapins expérimentaux.

Le test **d'Anova** relève une variation significative entre les lapins témoin, expérimentaux et traités par la poudre de ronce.

I.2. Poids relatif du tissu adipeux :

Tableau VI : valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre de feuilles de ronce.

| Lots | LT (lots témoins) n=6 | LE (lot expérimental) n=10 | LR (lots ronce) n=10 |
|---|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Moyenne du poids relatif du tissu adipeux \pm ESM | 1,19 \pm 0.12 | 2,67 \pm 0.32 | 1,81 \pm 0.13 |



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM
 [LE vs LT] : ** $p < 0.01$; [LE vs LR] : * $p < 0.05$; [LR vs LT vs LE] : ** $p < 0.01$, **LR** : lot ronce; **LT**: lot témoin ; **LE** : lot expérimental.

Figure 35 : Valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins expérimentaux et lapins traités à la poudre de feuilles de ronce.

A la **12^{ème}** semaine d'expérimentation (**Tableau VI ; Figure 35**), selon le test de **Student** ;

- Le poids relatif du tissu adipeux des lapins expérimentaux a augmenté à **133%**, cette valeur est de **2.67±0,32 (g)**, cette augmentation très significative (**p<0.01**).
- Le poids relatif du tissu adipeux des lapins traités a diminué de **24%** par rapport aux lapins expérimentaux, cette valeur est de **2,03±0,12 (g)**, cette diminution est significative (**p<0.05**).

D'après le test **Anova**;

- Le poids relatif du tissu adipeux des lapins des trois lots relève une variation pondérale moyenne très significative (**p<0.01**)

Discussion :

Le poids des lapins nourris avec un **RHL** jusqu' à la **5^{ème}** semaine n'était pas significativement différent de celui des animaux témoins. En effet, l'augmentation concomitante non significative du poids corporel chez les 2 groupes de lapins se traduit par un parallélisme qui paraît logique du fait que les animaux âgés au début de l'expérience de **12** semaines, poursuivent leur phase de croissance.

À partir de la **6^{ème}** semaine, une augmentation de poids significative est notée chez les lapins expérimentaux, enregistrant une hausse très significative de **6.71%** au cours de la **9^{ème}** semaine. D'autre part, à la **12^{ème}** semaine d'expérimentation, le poids relatif du tissu adipeux viscéral augmente d'une manière très significative chez les lapins soumis au **RHL**, la hausse est de **133%**.

Ces fluctuations pondérales significatives suggèrent que l'huile de coco ; un aliment hyperlipidique, a entraîné le développement d'un dépôt excessif de tissu adipeux au niveau abdominal, conduisant à une obésité viscérale. Ce régime alimentaire peut être qualifié de régime **DIO** (Diet Induced Obesity) et/ou **HFD** (High Fat Diet).

Nos résultats concordent avec ceux de **Zhao et al., (2007)** qui ont montré une accumulation excessive de la graisse mésentérique, et rétro péritonéale chez des lapins maintenus sous régime **HFSD**(High Fat Sucrose Diet). L'augmentation du poids corporel est aussi rapportée chez les lapins Néo-Zélandais et Angora induite par un **RHL** pendant **10** semaines (**Dungel et al., 2009 ; Singha et al., 2009**) et chez le rat nourri avec le même régime durant **90** jours (**Olivares et al., 2010; Viguera et al., 2010**).

Selon (**Kitajima et al., 2004; Koike et al., 2004**), l'hypertrophie des adipocytes est à l'origine de l'augmentation significative du tissu adipeux chez des lapins nourris avec un régime **HFSD**. (**Hirsch et al., 1976**) ont montré que la taille et le nombre des adipocytes augmentent avec la sévérité de l'obésité. En effet, en réponse à une accumulation de lipides, les adipocytes augmentent leur diamètre de 10 fois et multiplient leur volume des centaines de fois, de laquelle, l'adipocyte va recruter un nouvel adipocyte, provoquant une hyperplasie (**Cinti, 2005**).

A la **12^{ème}** et dernière semaine d'expérimentation, le poids corporel des lapins traités à la poudre de ronce a montré une diminution significative, la baisse est de **5.39%**. D'autre part, le poids relatif du tissu adipeux des lapins traités a diminué de **24%** par rapport aux lapins expérimentaux. Cela peut être expliqué par la diminution des tailles des adipocytes qui sont normalement augmentés au **RHL**.

Ce résultat est probablement en relation avec la teneur élevée en polyphénols ; particulièrement les flavonoïdes, contenu dans la ronce, ce qui pourrait également expliquer les effets biologiques observés tout

au long de cette étude. L'effet anti-obésité attribué aux polyphénols est obtenu par leur capacité à interagir, directement ou indirectement, avec le tissu adipeux et activer la protéine kinase qui entraîne une réduction de la synthèse des acides gras et des triglycérides. De plus, les polyphénols peuvent réprimer les gènes qui régulent la différenciation adipocytaire et l'accumulation de triglycérides (**Meydani et al., 2010**).

Nos résultats corroborent ceux de **Chan et al. (2011)**, qui ont montré que le gallate d'épigallocatechine (**EGCG**) qui est le composé flavonoïde le plus actif présent dans les feuilles de ronce, inhibe la différenciation des préadipocytes, diminue la prolifération des adipocytes, supprime la lipogenèse, induit l'apoptose adipocytaire, et favorise la lipolyse et la β -oxydation des acides gras.

La quercétine est l'un des principaux composés flavonoïdes qui existe largement dans la ronce. **Seo et al., (2015)** ont rapportés que la quercétine supprime l'accumulation de lipides et de poids corporel chez la souris. Chez les rongeurs induits par **RHL**, le traitement avec la quercétine atténue à la fois l'obésité et la résistance à l'insuline, et inhibe l'accumulation de lipides hépatiques en induisant l'expression de gènes liés à la bêta-oxydation (**Forney et al., 2018 ; Nettore et al., 2019**).

Les études sur l'effet des feuilles de ronce sur la différenciation des adipocytes n'ont toujours pas été rapportées, de sorte que notre étude est d'une grande importance pour le moment et d'un intérêt pour l'avenir.

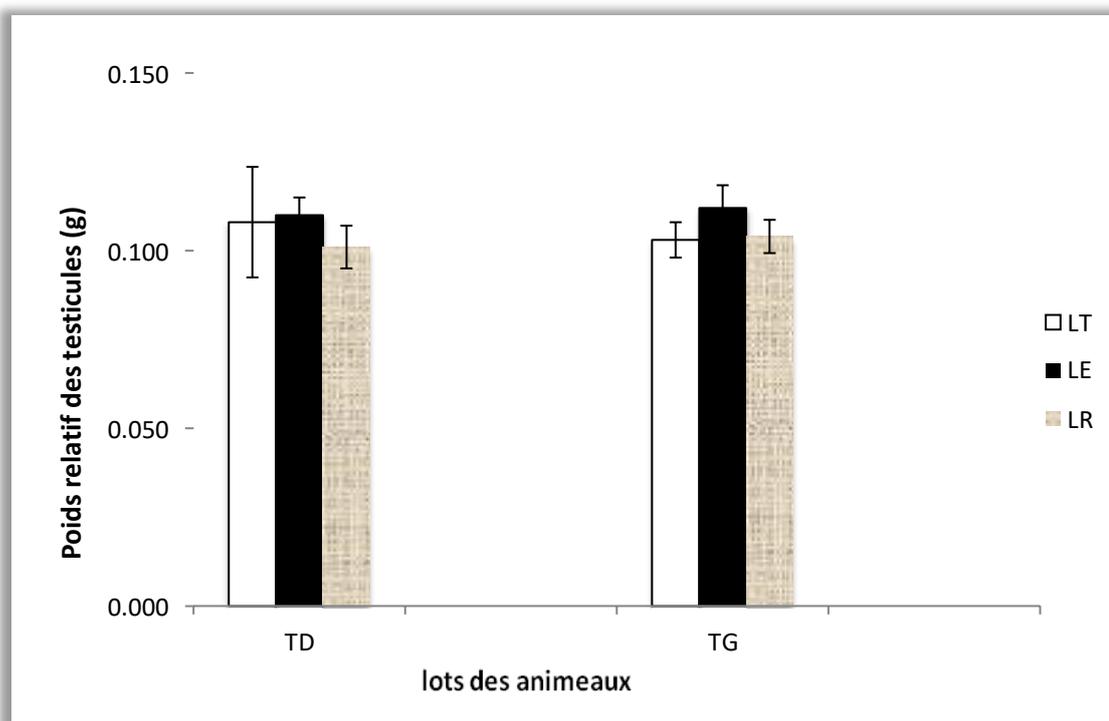
De cela, nous pouvons conclure que les principes actifs de ronce, révèlent de diverses activités bénéfiques, parmi eux, l'activité anti-obésité ; celles-ci ont permis de réduire le taux d'accumulation des triglycérides au niveau des adipocytes. La réduction de ce taux permet de diminuer le poids corporel, empêcher l'accumulation du tissu adipeux viscéral formé au cours du régime enrichi en huile de coco.

I.3. Poids relatif des testicules et thyroïde :

I.3.1. Poids relatif des testicules :

Tableau VII : Poids relatif des testicules droits et gauches et droit+gauche (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre des feuilles de ronce.

| Lots | LT (lots témoins) n=6 | LE (lot expérimental) n=10 | LR (lots ronce) n=10 |
|--|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Moyenne du poids relatif du testicule droit \pm ESM | 0.10 \pm 0.01 | 0.110 \pm 0.005 | 0.101 \pm 0.006 |
| Moyenne du poids relatif du testicule gauche \pm ESM | 0.103 \pm 0.005 | 0.112 \pm 0.006 | 0.104 \pm 0.005 |
| Moyenne du poids relatif du testicule droit+gauche \pm ESM | 0.210 \pm 0.01 | 0.220 \pm 0.01 | 0.209 \pm 0.01 |



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM

[LE vs LT] : $p > 0.05$; [LR vs LE] : $p > 0.05$; [LR vs LE vs LT] : $p > 0.05$, LR : lot ronce ; LT: lot témoin ; LE : lot expérimental.

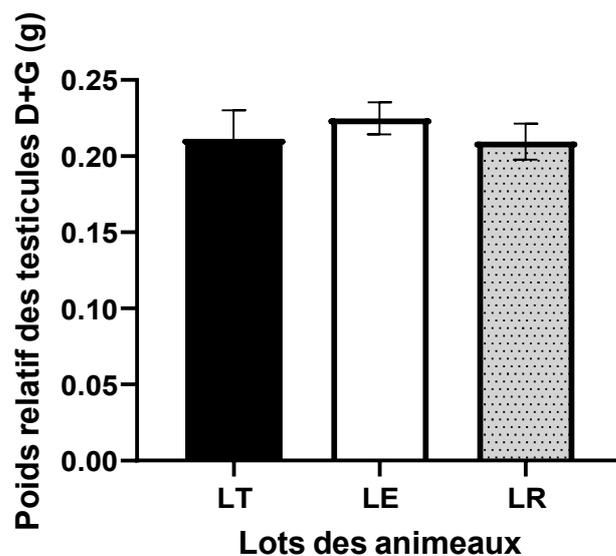
Figure 36 : Valeurs moyennes du poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de feuilles de ronce.

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation (**Tableau VII ; Figure 36**), le poids relatif des testicules droits (TD) et gauches (TG) augmente chez les lapins du lot expérimental par rapport aux lapins du lot témoin avec **1.85%** pour le TD et **8.74%** pour le TG. Le test de **Student** indique que cette augmentation est non significative.

Le poids relatif des testicules droits (TD) et gauches (TG) diminue chez les lapins du lot ronce par rapport aux lapins du lot expérimental avec **8%** pour le TD et **7%** pour le TG. Le test de **Student** indique que cette diminution est non significative. Le test **d'Anova** indique ainsi, une différence non significative chez les trois groupes d'animaux.

Selon **Student** ; Le poids relatif total des testicules droits et gauches (**Tableau VII ; Figure 37**), une augmentation de **7.14 %**, chez les animaux soumis au régime hyper lipidique, selon **Student**, cette hausse est non significative.

Par rapport aux expérimentaux, le traitement par la ronce induit une baisse de **7%**. Celle-ci est statistiquement non significative. Le test **d'Anova** indique ainsi, une différence non significative chez les trois groupes d'animaux.



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne \pm ESM
[LE vs LT] : $p > 0.05$; [LR vs LE] : $p > 0.05$; [LR vs LE vs LT] : $p > 0.05$, LR : lot ronce; LT: lot témoin ;
LE : lot expérimental.

Figure 37 : Poids relatif total des testicules droits + gauches (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre des feuilles de ronce.

Discussion :

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation, le poids relatif des testicules droits et gauches augmente de façon non significative chez les lapins du lot expérimental par rapport aux lapins du lot témoin, ces hausses sont respectivement 1.85% pour le TD et 8.74% pour le TG.

Nos lapins expérimentaux soumis au régime hyperlipidique présentaient une inflammation marquée par une rougeur et une enflure au niveau des testicules. Nos observations rejoignent celles de **Hebbouche et Larbi (2020)** qui ont observé aussi une inflammation au niveau des testicules des lapins soumis au même régime, celle-ci se révélait par une rougeur et un gonflement.

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

L'obésité est associée à un état inflammatoire chronique. L'inflammation active la production des dérivés réactives de l'oxygène (DRO), induisant une apoptose testiculaire associée à une perturbation de la barrière hémato-testiculaire, cette dernière entraîne des modifications dégénératives des cellules germinales et une altération de la spermatogenèse (**Almeer et al., 2019**). Il est bien connu que l'oxyde nitrique (NO) et les médiateurs pro-inflammatoires provoquent le dysfonctionnement de la reproduction en générant des lésions testiculaires qui conduisent à l'apoptose (**Kushwaha et al., 2013 ; Singh et al., 2017**).

Résultats et discussion

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux des rats diabétiques présentant une hausse expression des protéines **iNOS** (oxyde nitrique synthase) et **NF-κB** et donc une augmentation drastique des niveaux de **NO**. Des niveaux élevés de ces protéines sont les principaux biomarqueurs des réponses inflammatoires (**Patel et al., 2009**).

Le poids relatif des testicules droits (**TD**) et gauches (**TG**) diminue de manière non significative chez les lapins du lot ronce par rapport aux lapins du lot expérimental avec un pourcentage de **8%** pour le **TD** et **7%** pour le **TG**. Cette légère diminution est plus probablement due à la présence des anthocyanes dans la poudre des feuilles de ronce qui sont révélés responsable de l'activité anti-inflammatoire dans plusieurs recherches (**Dembinska-Kiec et al., 2008**).

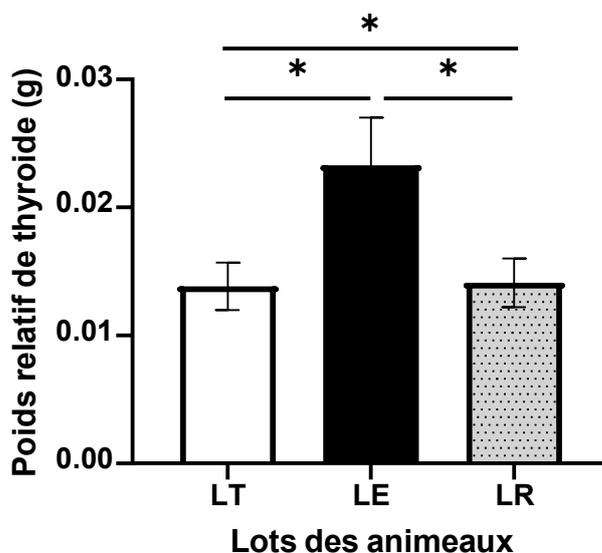
Cyanidin-3-O-glucoside présent dans les feuilles de ronce inhibe la production de **NO**, ce qui entraîne des effets anti-inflammatoires. Le mécanisme de cette inhibition peut être dû à une action sur l'activité de l'enzyme. En particulier, l'atténuation de **NF-κB** et/ou l'activation de **MAPK** (mitogen- activated protein kinases) (**Pergola et al., 2006**).

Nos résultats corroborent ceux de **Sangiovanni et al., (2013)** qui ont étudié les effets de l'extrait enrichi en allagitanine (**ET**) de *Rubus fruticosus* pour le contrôle de l'inflammation gastrique par des modèles in vitro et in vivo. Les **ET** ont inhibé la transcription de **TNFα** et **NF-κB** et la sécrétion d'**IL-8**.

I.3.2. Poids relatif de la thyroïde:

Tableau VIII : Poids relatif de la thyroïde (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre des feuilles de ronce.

| Lots | LT (lots témoins) n=6 | LE (lot expérimental) n=10 | LR (lots ronce) n=10 |
|---|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Moyenne du poids relatif de la thyroïde ± ESM | 0.013±0.002 | 0.021±0.003 | 0.016±0.002 |



Les valeurs moyennes du tableau représentent la moyenne ± ESM.

[LE vs LT] : *p<0.05 ; [LR vs LE] : *p<0.05 ; [LR vs LE vs LT] : *p<0.05, LR : lot ronce ; LT: lot témoin ; LE : lot expérimental.

Figure 38 : Valeurs moyennes du poids relatif de la thyroïde (g) des lapins témoin, expérimentaux et traités à la poudre de feuilles de ronce.

Résultats et discussion

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation (**Tableau VII ; Figure 38**), selon le test de **Student** ;

- Le poids relatif de la thyroïde des lapins expérimentaux a augmenté à **62%**, cette augmentation est significative (**p<0.05**).

- Le poids relatif de la thyroïde des lapins traités a diminué de **24%** par rapport aux lapins expérimentaux, cette diminution est significative (**p<0.05**).

D'après le test **Anova**;

- Le poids relatif de la thyroïde des lapins des trois lots relève une variation pondérale moyenne significative (**p<0.05**).

Discussion :

A la 12^{ème} semaine d'expérimentation, le poids relatif de la glande thyroïde augmente significativement, chez les lapins du lot expérimental par rapport aux lapins du lot témoin, cette augmentation est de **62%**. L'augmentation du poids de la thyroïde est due probablement à une hypothyroïdie qui est fort possible le résultat d'une accumulation de graisse dans le tissu thyroïdien.

De nombreuses études chez les souris (**Savard et al., 2013**) et les rat (**Lieber et al., 2004**) ont documenté une accumulation de graisse induite par un **RHL** dans le foie ainsi qu'une stéatose hépatique. Ces résultats démontrent qu'un **RHL** peut favoriser l'accumulation de triglycérides dans les tissus non adipeux ; nos résultats montrent de manière convaincante qu'un régime riche en matières grasses augmente la teneur en triglycérides thyroïdiens.

Shao et al. (2014) ont constaté que le **RHL** induit un dysfonctionnement thyroïdien et une morphologie macroscopique et microscopique anormale chez les rats, ces résultats corroborent ceux de **Lee et al. (2015)** qui ont constaté que les souris soumises à un **RHL** présentaient des degrés variables d'hypofonction thyroïdienne, ce qui augmentait la preuve qu'un excès de graisse alimentaire pouvait être un facteur pathologique possible d'hypothyroïdie.

Plusieurs recherches soutiennent l'implication du stress du réticulum endoplasmique (**RE**) dans la lipotoxicité thyroïdienne induite par les acides gras saturés. Par exemple, les acides gras saturés ont induit un stress du **RE** dans les lignées cellulaires hépatiques humaines (**Cao et al., 2012**), et dans le tissu adipeux des rats (**Kawasaki et al., 2012**). Ce stress est associé à une expression considérablement réduite des marqueurs spécifiques à la thyroïde **TTF-1**, **NIS**, **Tg** et **TPO** dans les cellules thyroïdiennes ce qui interfère avec la synthèse des hormones thyroïdiennes **T3** et **T4**, provoquant une augmentation de **TSH** dans le sang qui sont à l'origine de l'hypothyroïdie (**Ulianich et al., 2008**). Ces résultats indiquent que l'hypothyroïdie peut être associée à un stress accru du **RE** dans les thyrocytes induit par le **RHL**.

En conclusion, un **RHL** riche en acides gras peut réduire considérablement les niveaux de **T3** et de **T4**, augmenter la concentration de **TSH** dans le sang, affecter la structure de la glande thyroïde et interférer avec l'expression des protéines liées à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Le poids relatif de la thyroïde diminue de manière significative chez les lapins du lot ronce par rapport aux lapins du lot expérimental avec une baisse de **24%**.

Puisque le stress oxydatif est la cause la plus probable de la toxicité thyroïdienne provoquée par le **RHL**, l'augmentation des niveaux d'antioxydants pourrait être une approche logique pour atténuer le stress oxydatif. Les antioxydants préviennent les dommages cellulaires ainsi que plusieurs maladies, donc l'effet de la ronce riche en antioxydants est une approche logique pour protéger contre les dommages thyroïdiens provoqués par le **RHL**.

Résultats et discussion

Rubus est connu pour être riche en acides phénoliques (acide gallique, caféique, chlorogénique, coumarique, férulique, syringique et vanillique) et en flavonoïdes (quercétine, pyrocatéchine, catéchine et resvératrol) (Gundogdu *et al.*, 2011). ces derniers présentent plusieurs propriétés thérapeutiques, y compris des propriétés anti-oxydantes, Ces activités sont attribuées à ses composés polyphénoliques (Iqbal *et al.*, 2012).

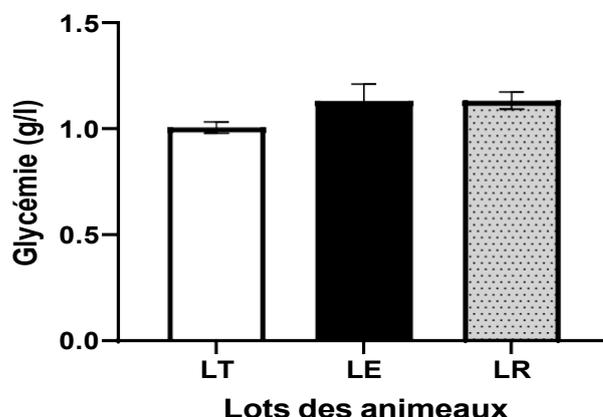
Selon Suganuma *et al.* (2006), Les polyphénols (l'épigallocatechine gallate, quercétine et casticine) sont connus pour être capables de réguler le stress du RE dans diverses lignées cellulaires des poumons, du côlon et de la thyroïde. Dat *et al.* (2010) ont également étudié l'activité apoptotique et antiproliférative de divers composés phénoliques isolés de *Rubus* et ont rapporté 11 flavonoïdes de l'extrait de méthanol des feuilles de ronce, qui étaient cytotoxiques pour de nombreuses cellules endommagées, tandis que Yang *et al.* (2010) ont démontré que des dérivés de 2-arylbenzofurane isolés de feuilles de ronce présentent des effets cytotoxiques sur les cellules endommagées des poumons, du foie, de l'estomac, du côlon et de la thyroïde.

I.4. Paramètres biochimiques :

Tableau IX : Valeurs moyennes de quelques paramètres biochimiques plasmatiques chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce.

| Lots Moyenne \pm ESM | LT (lots témoins) n=6 | LE (lot expérimental) n=10 | LR (lots ronce) n=10 |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| glycémie (g/l) | 1.04 \pm 0.02 | 1.13 \pm 0.07 | 1.13 \pm 0.03 |
| Triglycérides (g/l) | 0.38 \pm 0.02 | 1.05 \pm 0.1 | 0.56 \pm 0.1 |
| Cholestérol (g/l) | 0.41 \pm 0.05 | 0.56 \pm 0.04 | 0.4 \pm 0.03 |
| HDL-cholestérol | 0.13 \pm 0.02 | 0.17 \pm 0.01 | 0.17 \pm 0.02 |
| LDL-cholestérol | 0.16 \pm 0.04 | 0.27 \pm 0.01 | 0.10 \pm 0.01 |

I.4.1. Glycémie :



$p > 0.05$: [LE Vs LT]; $p > 0.05$: [LR Vs LE]. $p > 0.05$: [LR vs LT vs LE]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LR : lot ronce

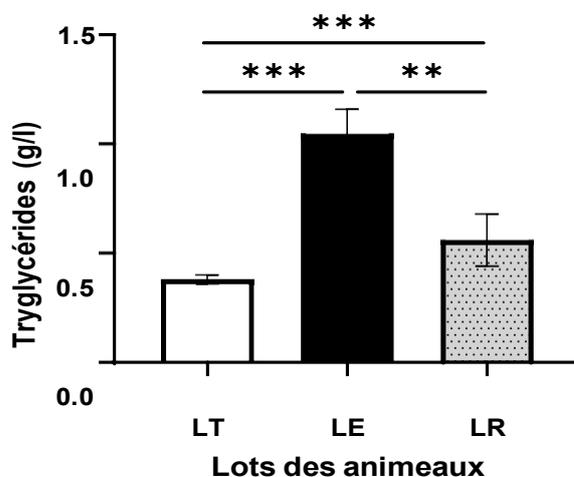
Figure 39: Valeurs moyennes de la glycémie (g/l) chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce.

A la 12^{eme} semaine d'expérimentation (Tableau VIII ; Figure 39) et selon le test de Student:

- Chez lapins expérimentaux, la glycémie montre une faible augmentation non significative ($p > 0.05$) par rapport aux lapins témoins, cette hausse est de 9%.
- La glycémie des lapins traités a diminué de 0.3% par rapport aux lapins expérimentaux, cette diminution est non significative ($p > 0.05$).
- D'après le test Anova; la glycémie des lapins des trois lots relève une variation moyenne non significative ($p > 0.05$).

I.4.2. Bilan lipidique sanguin :

- Triglycéridémie :



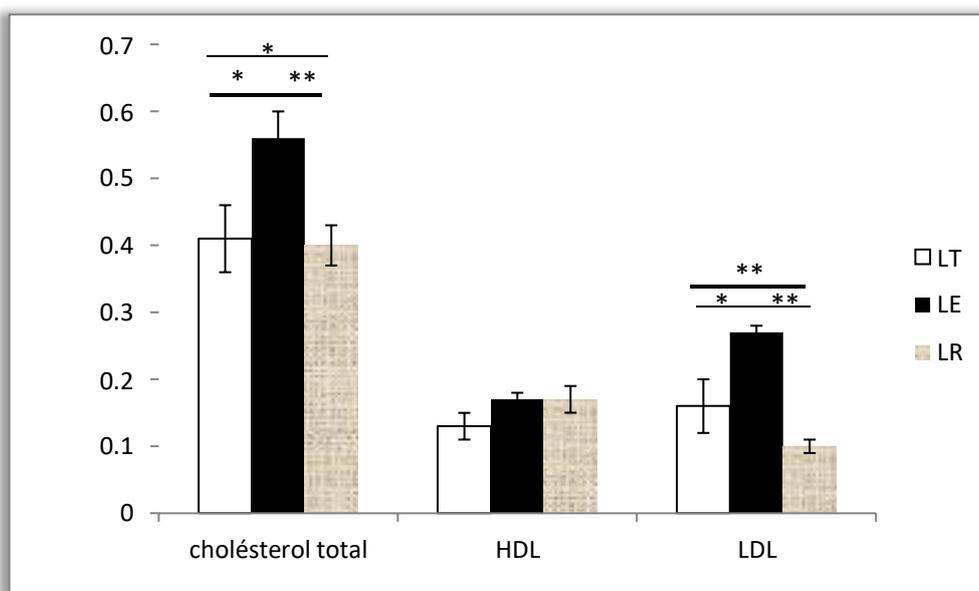
*** $p < 0.001$: [LE Vs LT]; ** $p < 0.01$: [LR Vs LE]. *** $p < 0.001$: [LR vs LT vs LE]. LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LR : lot ronce

Figure 40: Valeurs moyennes des triglycérides (g/l) chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce.

A la 12^{eme} semaine d'expérimentation (**Tableau VIII ; Figure 40**) et selon le test de **Student**:

- Chez lapins expérimentaux, le taux des triglycérides augmente de façon hautement significative ($p < 0.001$) par rapport aux lapins témoins, cette hausse est de **163%**.
- Le taux des triglycérides des lapins traités a diminué de **88%** par rapport aux lapins expérimentaux, cette diminution est très significative ($p < 0.01$).
- D'après le test **Anova**; le taux des triglycérides des lapins des trois lots relève une variation moyenne hautement significative ($p < 0.001$).

• Cholestérolémie, HDL-c et LDL-c :



LT: lot témoin ; LE : lot expérimental. LR : lot ronce

Figure 41: Valeurs moyennes du **cholestérol total**, **HDL-c** et **LDL-c** chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce.

- Cholestérolémie :

A la 12^{eme} semaine d'expérimentation (**Tableau VIII ; Figure 41**) et selon le test de **Student**:

- Les taux du cholestérol chez les lapins nourris par un régime enrichi en l'huile de coco indique une hausse significative ($p < 0.05$) par rapport aux lapins témoins, cette hausse est de **7%**.
- La thérapie par la poudre des feuilles de ronce rétablit la cholestérolémie chez les lapins soumis au régime enrichi en lipides, cette diminution est de **8%**, elle est très significative ($p < 0.01$).
- le test **Anova** relève une variation moyenne significative ($p < 0.05$) des taux de cholestérol total des lapins des trois lots.

- Taux des HDL-cholestérol :

A la 12^{eme} semaine d'expérimentation (**Tableau VIII ; Figure 41**) et selon le test de **Student** :

- Le taux moyen des **HDLc** augmente non significativement ($p > 0.05$) chez les lapins expérimentaux soumis à la diète hyperlipidique, l'augmentation est de **6%**.

- En effet, nous marquons une augmentation non significative ($p > 0.05$) des taux moyens des **HDL-c** chez les lapins traités par la poudre de feuilles de ronce par rapport aux lapins du lot LE, la hausse est de **2.35 %**.

- Le test d'**Anova** relève une variation moyenne non significative ($p > 0.05$) des taux de **HDL-c** des lapins des trois lots.

- Taux des LDL-cholestérol :

- Par rapport aux lapins témoins, le test de **Student** montre que les taux moyens des LDL-cholestérol augmentent de manière significative ($p < 0.05$) à la fin de la diète enrichie en huile de coco. L'augmentation est de **35%**(Tableau VIII ; Figure 41).

- Le traitement par la poudre des feuilles de *Rubus fruticosus* diminue les taux moyens des LDL-cholestérol plasmatiques chez les lapins LE. Cette diminution est de **62%**, elle est très significative ($p < 0.01$).

- Le test d'**Anova** relève une variation moyenne très significative ($p < 0.01$) des taux de **HDL-c** des lapins des trois lots.

Discussion :

Glycorégulation :

La glycémie augmente mais 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 valeurs normales, cela nous permet d'éliminer une résistance à l'insuline et le diabète lié à l'obésité pour le moment. Nos résultats rejoignent celles de **Hebbouche et Larbi (2020)** chez des lapins qui consommaient un repas enrichi en huile de palme.

La glycémie du lot traité diminue très légèrement par rapport au lot expérimental soumis à un régime riche en huile de coco, nous pouvons ainsi observer une différence d'un lapin traités à l'autre. Par contre, plusieurs recherches ont prouvé l'activité anti-hyperglycémiant de *Rubus fruticosus* qui se réfère à ces composants actifs, spécialement les anthocyanines (**Mazza et al., 1993**) particulièrement chez les sujets diabétique (**Castro et al., 2001 ; Alonso et al., 1980 ; Sharaf et al., 1963**), ce qui signifie que ce traitement n'est efficace qu'aux sujets diabétiques et n'interfère pas avec les taux de glycémie des sujets sains. C'est pour cela qu'on n'a pas constaté une baisse significative de glycémie chez nos lapins traités.

Statut lipidique :

Dans la présente étude, l'obésité viscérale induite chez les lapins ayant consommé un régime enrichi en huile de coco pendant 12 semaines s'accompagne d'une élévation de la triglycéridémie, de la cholestérolémie et du taux des **LDL-c**, alors que les **HDL-c** plasmatiques ne sont pas significativement modifiés chez les lapins expérimentaux par rapport aux témoins.

Le niveau significativement élevé du cholestérol total plasmatique chez les lapins expérimentaux comparé aux lapins témoins est confirmé chez le même animal (**Mitsuguchi et al., 2008**) et est consécutive à une consommation excessive en lipides riches en acides gras saturés (**Matsuzawa, 1998**). De plus, le bilan lipidique chez les lapins expérimentaux traduit une dyslipidémie, caractérisée par des niveaux sanguins élevés de **TG**, de **LDL-c** et bas de **HDL-c**. Ces résultats biochimiques suggèrent que l'obésité viscérale induite par le régime riche en huile de coco a conduit au développement du syndrome métabolique chez les lapins du **LE** (**Mokrani, 2011**).

Chez les lapins expérimentaux, la graisse viscérale est très sensible à l'action pro-lipolytique des catécholamines et est résistante à l'action anti-lipolytique ainsi qu'à la réestérification des acides gras induite par l'insuline. La graisse viscérale semble donc être responsable de la quantité disproportionnée des acides gras libres (AGL) circulants et les effets métaboliques délétères des adipocytes sont accentués lorsqu'ils sont hypertrophiés (**Bergman et al., 2007**).

Nos résultats corroborent ceux de **Zhang et al., (2008)** qui notent chez le lapin Néo Zélandais blanc une augmentation significative du poids corporel, accompagnée d'une hypertriglycéridémie après 10 semaines de régime hyperlipidique. Le lapin présente naturellement une déficience en lipase hépatique (**Clay et al., 1989 ; Taylor et Fan, 1997**), enzyme clé du métabolisme des lipides et responsable de l'hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides. En absence de cette enzyme, la dégradation des triglycérides est attribuée exclusivement à l'hydrolyse des triglycérides stockés dans les hépatocytes.

De plus, l'accumulation des AGL provenant de la périphérie et de la lipogenèse hépatique conduit à l'excès de triglycérides dans le foie et provoque le développement de la stéatose hépatique (dépôts des graisses dans le foie) (**Browning et Horton, 2004**), ce qui a été observé chez l'un de nos lapins lors de la dissection à la fin de l'expérimentation.

La poudre des feuilles de *Rubus fruticosus* 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 **Qin et al. (2004)**, qui ont rapporté l'effet thérapeutique de l'administration de la ronce sur l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie. Ces effets ont été attribués aux anthocyanes, aux flavanes, à la quercétine, à la myricétine, au kaempférol, au resvératrol et à d'autres composés phénoliques (**Hansen et al., 2005**).

Les flavonoïdes de *Rubus* sont capables d'améliorer l'efficacité des cellules hépatiques pour éliminer les LDL de la circulation sanguine en augmentant les densités de récepteurs LDL dans le foie et en se liant à l'apolipoprotéine B qui favorisent la capture du cholestérol dans différentes cellules (**Satue'-Gracia et al., 1997**).

Les effets hypolipémiants des fibres alimentaires solubles et des stérols chez *Rubus* pourraient également contribuer à une diminution de l'absorption du cholestérol alimentaire, et à l'augmentation de la synthèse de la bile primaire. D'autre part, une teneur élevée en AGPI (acides gras polyinsaturés) dans la ronce peut également entraîner une diminution du cholestérol sérique (**Lee et al., 2011**).

I.5. Etude histologique :

L'examen morphologique à l'azan de Hendenhein qui nous révèle les structures conjonctives, le cytoplasme et les structures basophiles en bleu, et les noyaux, globules rouges, chromatines et structures acidophiles en rouge, nous a permis d'analyser la structure des testicules et de la thiroïde des lapin des trois lots après 12 semaines de régime alimentaire.

I.5.1. Etude histologique des testicules :

a- Histologie du testicule témoin :

L'observation des coupes histologique des testicules des lapins temoins (**planche 1**) au faible (**Gr X 100**) et au fort grossissement (**Gr X 400**) révèle la présence d'une architecture normal.

Les tubes séminifères sont de différents plans de coupe, arrondie, ovale, étiré, entourés d'une fine membrane basale comportent un épithélium germinatif (ligne germinale) épais qui montre les différents stades de la spermatogenèse et une lumière (canal central) étroite riche en flagelle (**planche 1**).

Les différents plans de coupes des tubes séminifères montrent une structure pelotonnés bordés par un épithélium stratifié constitué de deux types de cellules, des cellules germinales à différents stades de la spermatogenèse et la spermiogenèse, et des cellules non germinales : les cellules de Sertoli.

Dans les espaces interstitiels situés entre les tubes, on trouve des cellules endocrines, les cellules de Leydig isolées ou regroupées en petits amas dans le tissu de soutien.

b- Histologie du testicule du lapin expérimental :

L'examen histologique des testicules des lapins expérimentaux au faible (**Gr X 100**) et au fort grossissement (**Gr X 400**), après 12 semaines de régime hyper-lipidique par rapport aux témoins (**planche 2**) relève les changements suivants :

- Divers degrés de la dégénérescence de l'épithélium séminifère (vacuolisation, l'épuisement des cellules germinales).
- Une distension des tubules séminifères (taille inégale). Avec une altération multicentrique au sein du parenchyme testiculaire
- Ainsi qu'une congestion vasculaire au périphérique et entre les tubes séminifères ont été fréquemment observées
- Disparition et disposition désorganisée des spermatozoïdes (fragmentation entre la queue et la tête) dans la lumière de tube séminifère.
- Dans certains tubes séminifères on observe une absence des différentes étapes de la spermatogenèse et apparition de nécrose totale.

c- Histologie du testicule du lapin traité à la poudre des feuilles de ronce :

Nous remarquons que les lapins traités par la poudre des feuilles de ronce (**planche 3**), présentent un parenchyme testiculaire moins altéré présentant des tubes séminifères de même taille et identiques à ceux des lapins témoins avec la présence de différentes étapes de la spermatogenèse, les espaces intertubulaires apparaissent similaires à ceux des témoins, le tissu interstitiel parait fin.

Ceci laisse suggérer que le traitement par les feuilles de *Rubus fruticosus L* pendant 04 semaines a diminué les effets causés par le régime hyper-lipidique.

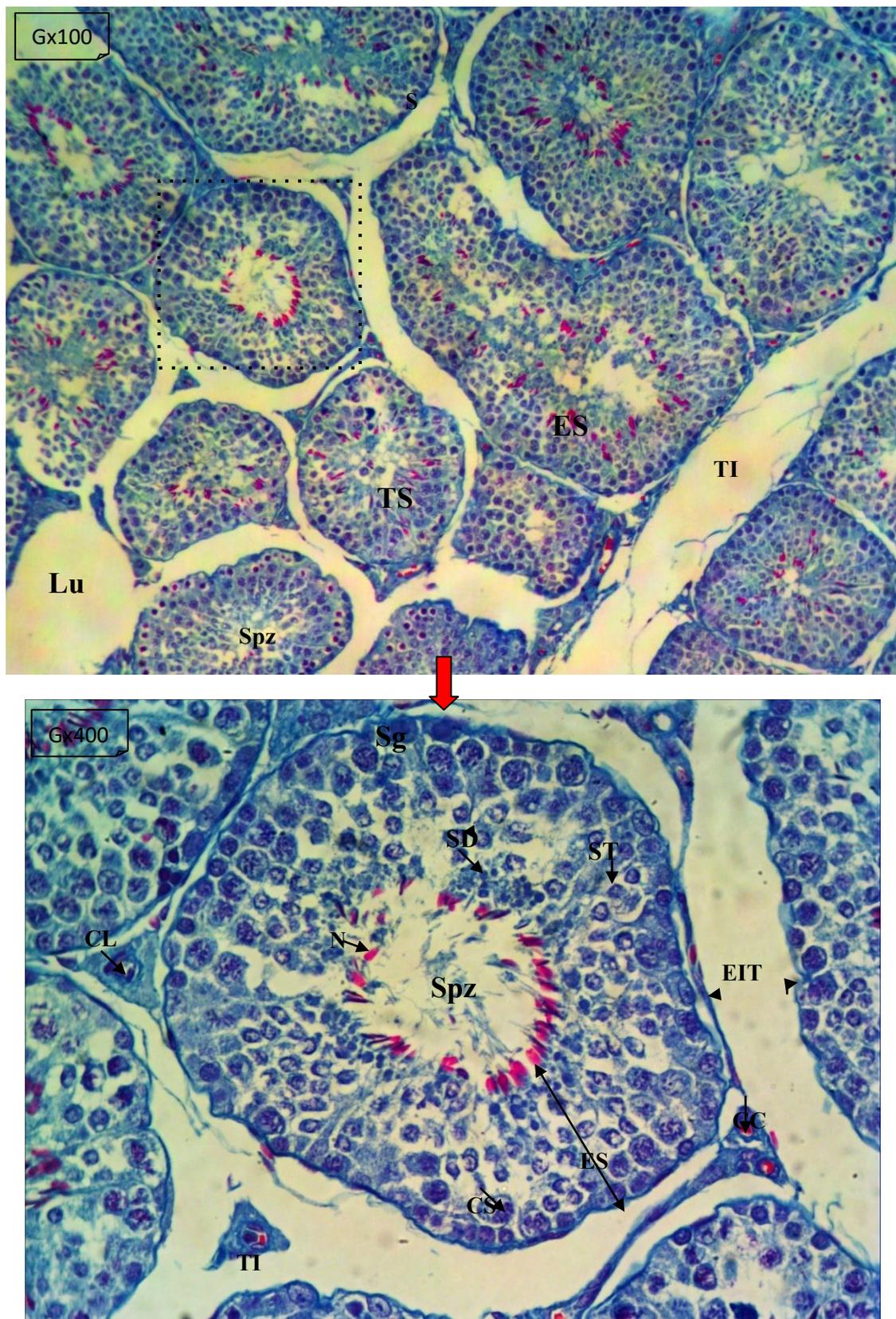


Planche 1 : coupe histologique du testicule des lapins témoins (Gr : X100 et Gr : X400) coloration d'azan de Hendenhain, mettent en évidence : *TS* : les tubes séminifères, *ST* : les spermatocytes, *Sg* : Spermatogonie, *SD* : les spermatides, *Spz* : les spermatozoïdes, *Cs* : cellules de Sertolie, *CL* : cellules de Leydig, *CC* : capillaires sanguins, *ES* : épithélium séminal, *TI* : tissu interstitiel, *EIT* : espace intra-tubulaire, *LU* : lumière, *N* : noyau du spermatozoïde.

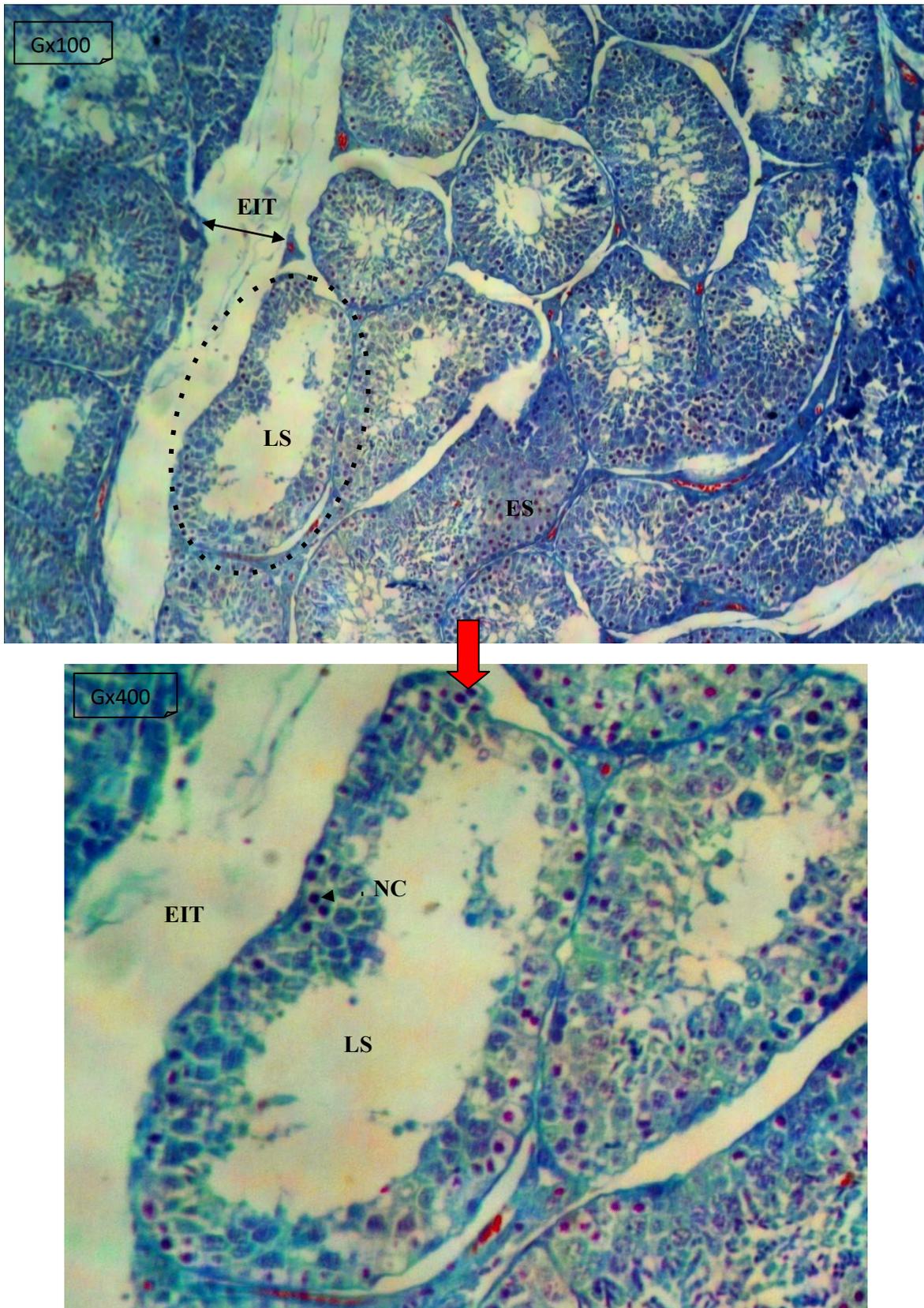


Planche 2 : coupe histologique du testicule des lapins expérimentaux (**Gr : X100 et Gr : X400**) coloration d'azan de Hendenhain ; **EIT** : espace inter-tubulaire, **LS** : lumière du tube séminifère, **ES** : épithélium séminal, **NC** : nécrose.

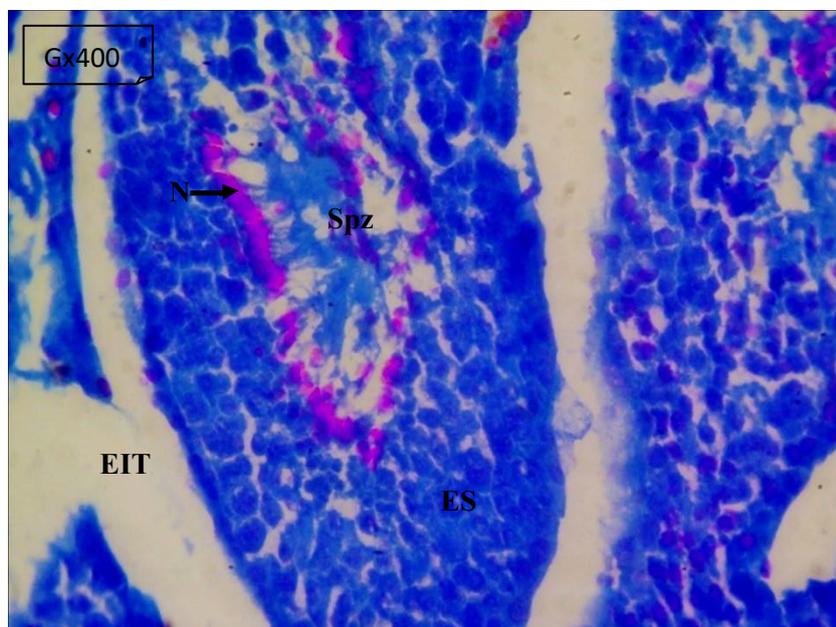
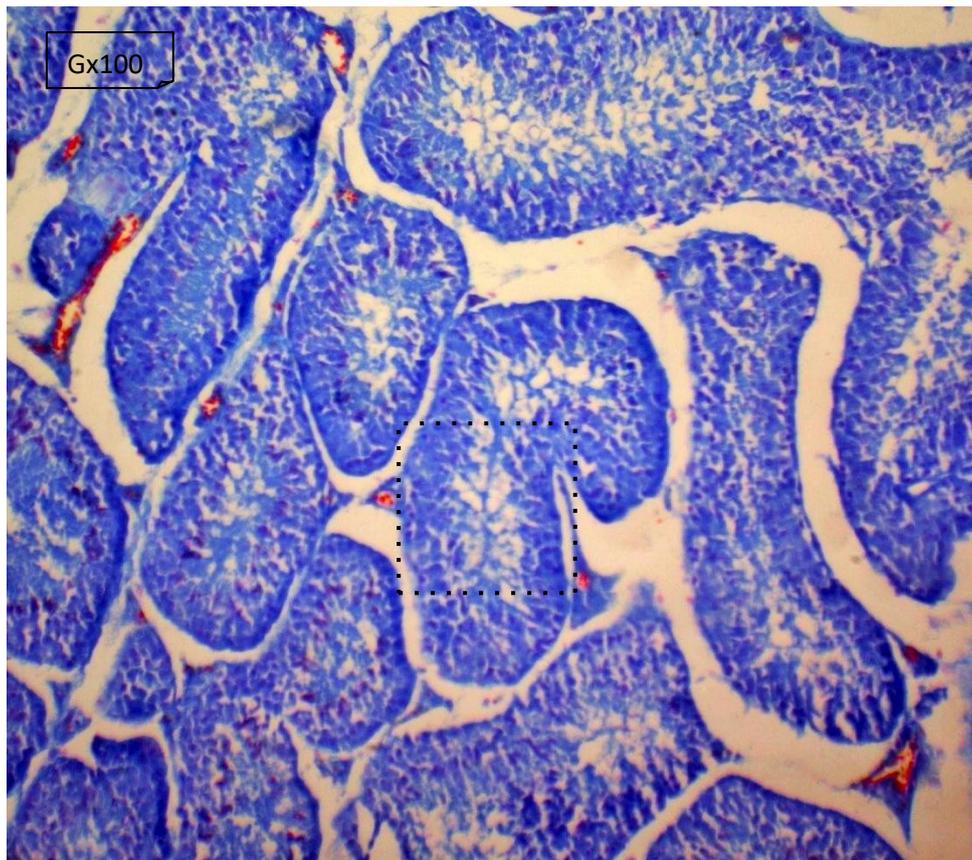


Planche 3 : coupe histologique du testicule des lapins traités à la poudre des feuilles de ronce (**Gr : X100 et Gr : X400**) coloration d'azan de Hendenhain ; **EIT** : *espace inter-tubulaire*, **Spz** : *spermatozoides*, **ES** : *épithélium séminal*, **N** : *noyau*.

Discussion :

A l'échelle microscopique, nos résultats montrent aussi un effet évident sur la morphologie du testicule des lapins soumis au régime enrichi en huile de coco comparés aux témoins.

Nos résultats montrent que l'accumulation des lipides dans l'espace intertubulaire des testicules des lapins expérimentaux durant 12 semaines de régime hyperlipidique a conduit au développement 'd'un testicule gras' qui justifie l'augmentation non significative du poids testiculaire moyen chez ces lapins comparés aux témoins.

En effet, la coloration à l'azan de Hendenhain rend nettement visibles des travées claires sur les coupes de testicules du lapin expérimental et semblent indiquer qu'elles étaient évacuées des matières lipidiques par déshydratation puis envahies par l'eau lors de la réhydratation. D'autre part, l'augmentation de la lumière tubulaire chez les lapins témoins serait due à la réduction de l'espace intertubulaire consécutive à la condensation des tubules séminifères.

Les lipides testiculaires qui influencent fortement l'histologie et la physiologie de ce tissu (**Retterstol et al., 2000**) ont été étroitement associés à la génération intracellulaire de l'espèce réactive de l'oxygène (**Valko et al., 2007**) et une source de radicaux libres. Dans des conditions oxydantes (sous stress oxydants), les testicules sont particulièrement susceptibles pour développer des dommages dérivés du déséquilibre redox (**Chen et al., 2005**).

La ronce par son rôle de donneur d'électron neutralise les radicaux libres intra ou extracellulaires tels que les radicaux d'hydroxyle et superoxyde et permet d'éteindre leur réactivité (**Agrawal et Sharma, 2010**).

Le stress oxydatif, un état lié à l'augmentation des dommages cellulaires déclenchés par l'oxygène et les radicaux libres dérivés de l'oxygène connus sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (**ROS**), a été identifié comme l'un des nombreux médiateurs de l'infertilité masculine en provoquant un dysfonctionnement des spermatozoïdes. Au cours de ce processus, la production accrue de **ROS** submerge les défenses antioxydantes de l'organisme (**Ashok et al., 2014**). Un excès de **ROS** entraîne des dommages oxydatifs graves non seulement pour stimuler des réactions consécutives entraînant une production supplémentaire de radicaux libres, mais également pour induire une peroxydation lipidique qui conduit à la production de peroxyde lipidique (**LPO**) tel que le **MDA**, ce qui entraîne alors des dommages aux compartiments et à la fonction cellulaire.

Les enzymes antioxydantes, telles que **SOD**, **GSH** et **GSH-Px** jouent un rôle vital dans l'élimination des **ROS**, ils défendent l'intégrité cellulaire contre les dommages induits par les radicaux libres. Le stress oxydatif a été mis en évidence dans cette étude et était en accord avec ceux rapportés dans d'autres études (**Erdemir et al., 2012 ; Zhao et al., 2014**). Ces derniers ont montré que l'exposition au **RHL** induit une augmentation de la production de **MDA** et diminution du taux de **GSH** et des activités de **SOD** et **GSH-Px**, qui peuvent être dues à la surproduction de **ROS** et à la carence en défenses anti-oxydantes, induisant ainsi des dommages oxydatifs testiculaires.

Par contre, (**Wang et al., 2018**) ont constaté que l'augmentation de la production de **MDA** et la diminution du niveau de **GSH**, des activités de **SOD** et de **GSH-Px** ont été significativement restaurées par le traitement au ronce chez le rat, ce qui suggère que la ronce a atténué les dommages oxydatifs induits par le **RHL** dans les testicules.

D'autre part, de nombreuses études antérieures ont prouvé le fait que l'exposition au **RHL** peut entraîner des lésions histopathologiques testiculaires et une perturbation de la fonction des organes reproducteurs (**Gujjala et al., 2016 ; Ghosh et Mukherjee, 2018**). Ces études ont révélé que l'apoptose

excessive des cellules germinales joue un rôle clé dans le dysfonctionnement du système reproducteur masculin induit par **RHL**. La production de spermatozoïdes dans les testicules est un équilibre régulé entre la prolifération des cellules germinales et l'apoptose de ces derniers (**Jeng et Bocca, 2013**). L'inhibition de l'apoptose cellulaire excessive s'est avérée être un traitement efficace pour la spermatogenèse défectueuse induite par le **RHL** (**Erdemir et al., 2012 ; Miao et al., 2013**). La faible concentration de spermatozoïdes, la mauvaise morphologie après l'alimentation riche en matières grasses, semblaient être corrélées avec des lésions pathologiques des testicules et des niveaux élevés d'apoptose des cellules testiculaires.

(**Wang et al., 2018**) ont révélé que le traitement par les feuilles de *Rubus fruticosus L* inhibe de manière significative l'apoptose des cellules testiculaires, ce qui suggère que l'apoptose pourrait être l'un des mécanismes par lesquels la ronce protège contre la spermatogenèse défectueuse induite par le **RHL**.

En conclusion, le **RHL** peut causer des dommages oxydatifs testiculaires et apoptotique. Le traitement par la poudre des feuilles de ronce peut atténuer la toxicité testiculaire induite par **RHL** en diminuant les dommages oxydatifs. Ces données fournissent des informations importantes sur l'application de la ronce pour soulager la dysfonction testiculaire induite par le régime enrichi en lipides, la ronce pourrait être un nouveau médicament thérapeutique potentiel pour le dysfonctionnement reproducteur masculin associé à l'obésité.

I.5.2. Etude histologique de la glande thyroïde :

a- Histologie de la thyroïde du lapin témoin :

La glande thyroïde du lapin témoin, montre une capsule conjonctive mince, recouvrant les lobules, qui renferment de nombreux follicules, de tailles variables, contenant un colloïde de quantité variable avec des vacuoles de résorption périphériques. Ce tissu glandulaire révèle aussi de fines fibres de collagène interlobulaires et interfolliculaires (**planche 4**).

Au fort grossissement, les follicules sont formés de colloïde, dont la quantité est variable, chaque follicule renferme une seule couche des cellules folliculaires, de forme cubique, contenant un noyau volumineux arrondi, nous observons aussi, des cellules parafolliculaires ou cellules claires, disséminées entre les cellules folliculaires et entre les follicules, elles sont de grande taille, possédant un cytoplasme clair, un gros noyau central. Entre ces follicules s'observe un tissu conjonctif, formé de fibres de collagène et des capillaires sanguins, contenant des globules rouges (**planche 4**).

b- Histologie de la thyroïde du lapin expérimental :

La glande thyroïde des lapins soumis à la diète hyperlipidique révèle des modifications structurales importantes ; notons une désorganisation de la structure des lobules ainsi celle des follicules, certains ont perdu leur forme vésiculaire, nous observons également prédominance de gros follicules, contenant une colloïde distendue, certains follicules apparaissent vidés de colloïde. Egalement, nous marquons des capillaires sanguins très dilatés. La figure de la **planche 5** révèle l'abondance d'adipocytes envahissant pratiquement tous les lobules thyroïdiens, les fibres de collagène apparaissent dispersées et désorganisées. Nous détectons une fibrose très intense, reconnaissable par une accumulation excessive de fibres de collagène, à son voisinage s'observe une congestion, des cellules folliculaires contenant des noyaux pycnotiques, à ce même endroit ce sont révélés de très gros adipocytes, des nécroses.

Au fort grossissement, le follicule thyroïdien apparaît totalement désorganisé, ses cellules folliculaires sont de petites taille, leur noyaux apparaissent sombres et petits, leur cytoplasme contient des vacuolisations,

la colloïde apparaît étendue, contenant une vacuolisation, les cellules parafolliculaires apparaissent volumineuse, le noyau est sombre.

c- Histologie de la thyroïde du lapin traité à la poudre des feuilles de ronce :

Les lapins traités par la poudre des feuilles de ronce montrent des follicules thyroïdiens réformés, de forme vésiculaire ou arrondie identique à celle des lapins témoins, réorganisation de la structure lobulaire, nous indiquons un tissu conjonctif réorganisé, bien structuré et visible, séparant les follicules, présence encore de gros follicules, renfermant une colloïde très dilatée (**planche 6**).

Au fort grossissement, le follicule est formée de cellules cubiques, contenant un noyau arrondi, certains follicules sont constitués de cellules aplaties, entre ces derniers se trouvent des capillaires sanguins, contenant des globules rouges, certains colloïdes contiennent des vésicules de résorption, signe d'activité cellulaire.

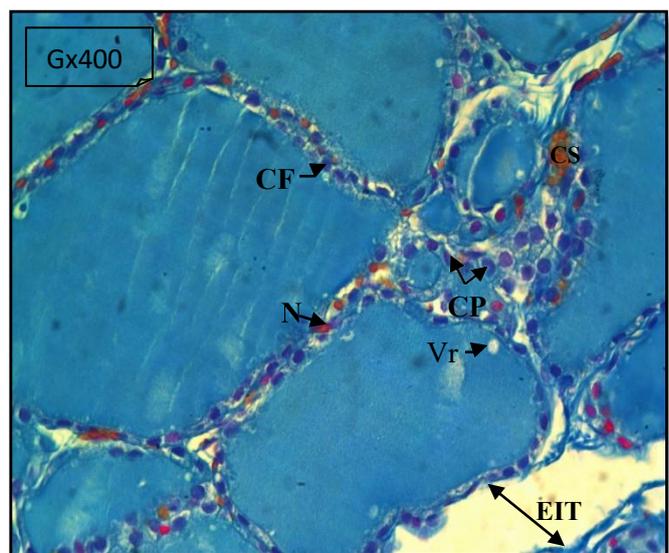
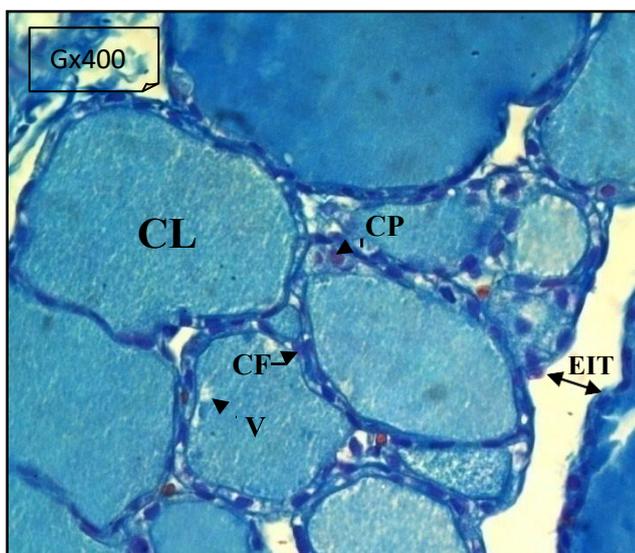
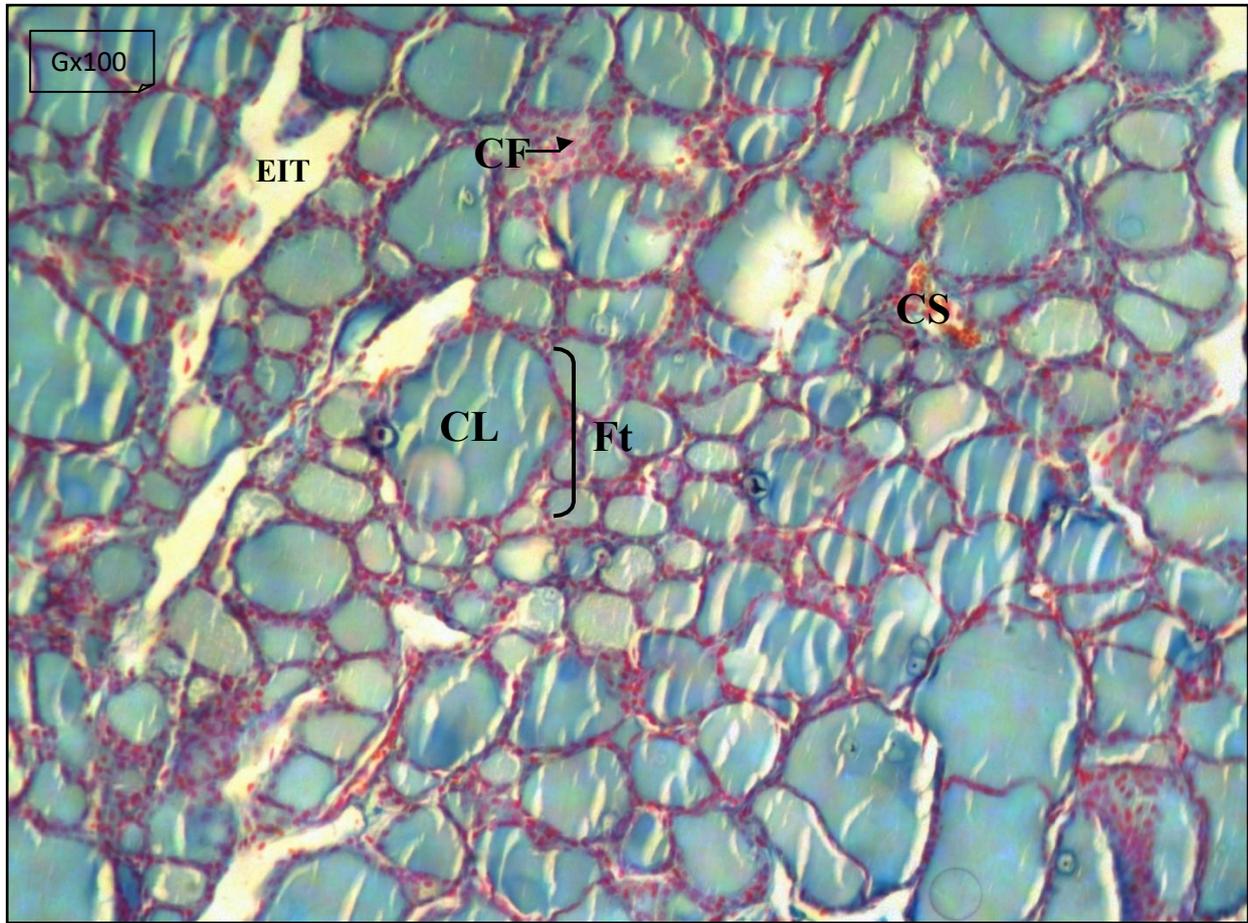


Planche 4 : coupe histologique de la thyroïde des lapins témoins (Gr : X100 et Gr : X400) coloration d'azan de Hendenhain. ; *Ft* : follicule thyroïdien, *CF* : cellule folliculaire, *CP* : cellule para-folliculaire, *CL* : colloïde, *EIT* : espace inter-tubulaire, *Vr* : vacuole de résorption, *CS* : capillaire sanguin, *N* : noyau de cellule folliculaire.

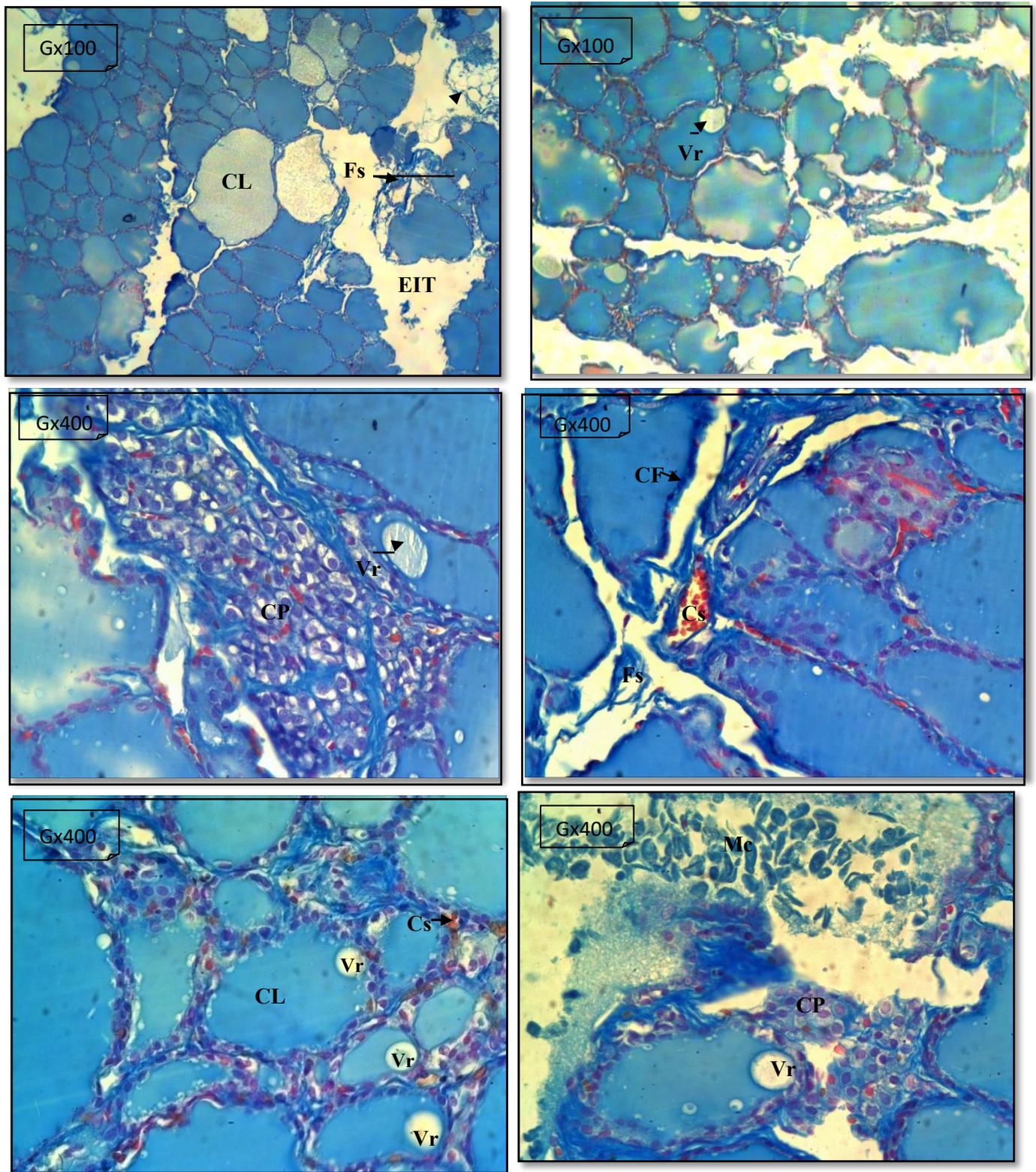


Planche 5 : coupe histologique de la thyroïde des lapins expérimentaux (Gr : X100 et Gr : X400) coloration d'azan de Hendenhain ; **CF** : cellule folliculaire, **CP** : cellule para-folliculaire, **CL** : colloïde, **EIT** : espace inter-tubulaire, **Vr** : vacuole de résorption, **Cs** : capillaire sanguin, **Fs** : fibrose, **Mc** : mastocytes.

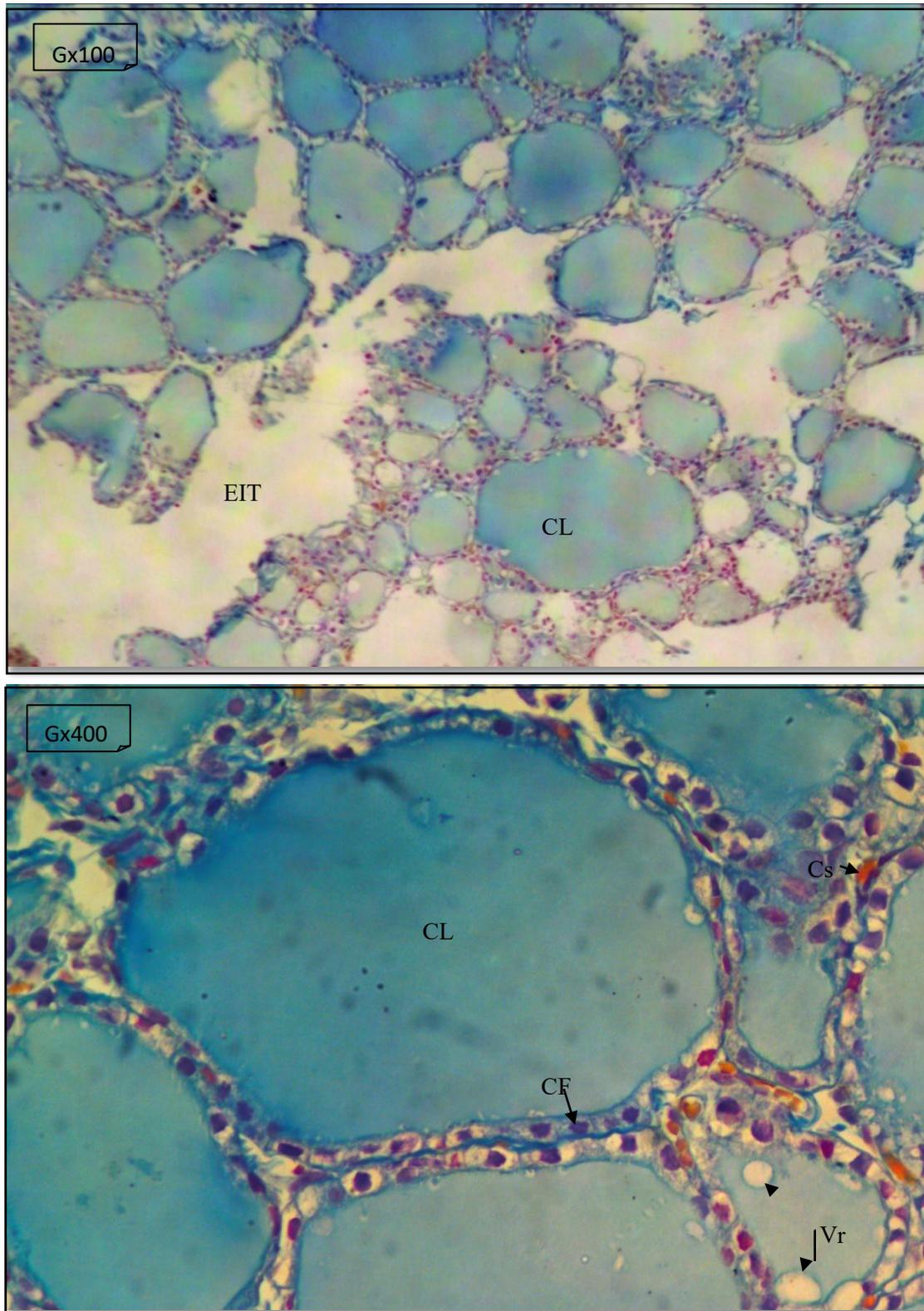


Planche 6 : coupe histologique de la thyroïde des lapins traités par la poudre des feuilles de ronce (Gr : X100 et Gr : X400) coloration d'azan de Hendenhain ; *CP* : cellule para-folliculaire, *CL* : colloïde, *EIT* : espace inter-tubulaire, *Vr* : vacuole de résorption, *CS* : capillaire sanguin, *CF* : cellule folliculaire.

Discussion :

La glande thyroïde des animaux soumis à la diète hyperlipidique révèle des modifications importantes ; des follicules irréguliers, prédominance de gros follicules, colloïde très étendue, cellules folliculaires de petite tailles parfois aplaties, identiquement, **El-Sayed et Ibrahim (2020)** ont noté des follicules thyroïdiens présentant des quantités excessives de colloïdes et de cellules folliculaires nettement aplaties, au niveau des coupes histologique de la glande thyroïde des rats nourris du **RHL**.

Ces altérations histo-morphologiques au niveau de la glande thyroïde des rats nourris d'un **RHL** sont similaires à ceux observés au niveau de la glande thyroïde de rats hypothyroïdiens (**Karawya et al., 2015**) . De plus, **Han et al. (2012)** ont observé une altération histo-morphologique similaire chez la souris. Ces chercheurs ont prouvé que le **RHL** et l'excès d'iode ont un effet dommageable plus puissant ou grave sur la glande thyroïde, par rapport à l'effet seul de l'excès d'iode.

Chez nos animaux soumis à la diète hyperlipidique, les cellules folliculaires de la thyroïde contiennent des noyaux pycnotiques. Pareillement **El-Sayed et Ibrahim (2020)**, ont détecté au niveau de sescoupes semi-fines du groupe soumis au régime hyperlipidique, des noyaux pycnotiques et un cytoplasme vacuolisé au niveau ce certaines cellules folliculaires. La vacuolisation cytoplasmique et la pycnose nucléaire sont des signes de dégénérescence cellulaire et nécrose et ils peuvent être à l'origine de la lipotoxicité associée à l'obésité.

Sur nos coupes histologiques, nous avons trouvé une infiltration par les cellules adipocytaire, une fibrose, dilatation des capillaires sanguins, congestion. Ces mêmes observations sont indiquées par **Engin (2017)**, ce dernier a déclaré que lorsque le stockage de grandes quantités de lipides ne s'effectue pas correctement au niveau des gouttelettes lipidiques, il se produit dans le sang une élévation chronique des taux d'acides gras et cela peut conduire vers des taux nocifs au sein des tissus non adipeux.

Weinberg (2006) a ajouté que la toxicité, en cas d'obésité, provient principalement des acides gras non estérifiés à longue chaîne (**NEFA**) et de leurs produits tels que les céramides et les diacylglycérols, qui s'accumulent en raison de l'absence d'estérification et de la dégradation des triglycérides (**Schröder et Kaufman, 2005**). De nombreuses voies sont incluses, expliquant au niveau cellulaire les effets aigus et chroniques de l'excès des **NEFA**. Ils diffèrent par leurs contributions d'une cellule à l'autre (**Weinberg, 2006**).

Selon El-Sayed et Ibrahim (2020), le nombre de mastocytes est lié à la fibrose, L'inflammation des macrophages et l'activation endothéliale du tissu adipeux dans le cas d'obésité (**Divoux et al., 2012**). Les études susmentionnées témoignent une augmentation des populations de mastocytes au sein du tissu adipeux des patients obèses et qu'elles sécrètent de nombreuses substances, provoquant un état d'inflammation des tissus. De plus, ces chercheurs ont supposé que les mastocytes peuvent également contribuer par leurs sécrétions dans l'apparition des altérations structurelles et fonctionnelles de la glande thyroïde dans le cas d'obésité.

Des études antérieures ont montré que l'extrait de *Rubus* possède des propriétés antioxydantes (**Iqbal et al., 2012 ; Suganuma et al., 2006 ; Gundogdu et al., 2011**). De plus, (**Ashwini et al., 2017**) ont constaté que l'administration d'extrait de *Rubus*, riche en polyphénols, en particuliers en flavonoïdes, réduisait significativement les taux plasmatiques de **TNF- α** et de **CRP** chez les rats hypothyroïdiens. L'extrait de *Rubus*, étant un bon agent antioxydant et anti-inflammatoire, pourrait donc aider à réparer les dommages causés par le **RHL** dans la glande thyroïde,

D'autre part, (**Sindy et al., 2005**) ont montré que la consommation des fibres alimentaires insolubles riches en polyphénols obtenues à partir de la poudre de ronce, réduit les concentrations postprandiales d'**NEFA** (acide gras non estérifié) et de triglycérides, et affecte l'utilisation du substrat vers l'oxydation des lipides. Ce qui peut avoir un effet antagoniste anti-**TSH** et aussi peut augmenter la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde.

Ceci laisse suggérer que le traitement par les feuilles de *Rubus fruticosus L* peut corriger les changements structurels et fonctionnels qui se produisent au niveau de la glande thyroïde par le **RHL**. Cependant, des études plus associées et supplémentaires sont nécessaires pour analyser mieux l'action de la ronce.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les différents examens effectués chez nos lapins, appartenant à la souche *Oryctolagus cuniculus*, soumis au régime standard de laboratoire enrichi en huile de coco pendant 12 semaines, mettent en évidence :

- Une obésité viscérale et des perturbations métaboliques qui reflètent une dyslipidémie (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie avec augmentation du taux des LDL-c)
- Une augmentation non significative du poids relatif des testicules qui est à l'origine d'une inflammation provoquée par l'excès des radicaux libres, générés par une lipotoxicité.
- Une augmentation significative du poids de la thyroïde.
- Sur le plan histologique ; les altérations observées dans notre étude sont caractérisées par l'apparition des lésions au niveau des tubes séminifère et absence des différentes étapes de la spermatogenèse au niveau du testicule et des follicules déformés, constitués de cellules folliculaires désorganisées en hyperplasie une présence de fibroses et de mastocytes au niveau de la glande thyroïde.

Chez nos lapins nourris de la diète hyperlipidique, l'inflammation testiculaire et les altérations histologique observés au niveau des testicules sont des indices ou indicateurs de l'infertilité.

La thérapie par la poudre des feuilles de *Rubus fruticosus L* a révélé un effet hypolipémiant et anti-athérogéniques puissants en diminuant les taux plasmatiques de cholestérol et de la fraction athérotrombogène, **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.

De plus, les principes actifs de *Rubus fruticosus* comme les anthocyanes, réparent le fonctionnement de l'axe gonadotrope, en inhibant la libération des cytokines proinflammatoires, cette amélioration se voit par une disparition de l'inflammation au sein des testicules. Les polyphénols peuvent également corriger les changements structurels et fonctionnels qui se produisent au niveau de la glande thyroïde en atténuant la toxicité cellulaire induite par le régime hyperlipidique en diminuant les dommages oxydatifs.

En perspective :

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

- Tester différentes quantité d'huile de coco, et augmenter la dose de la poudre des feuilles de ronce, en prolongeant la durée d'exposition.
- Utiliser un effectif d'animaux plus important incluant des femelles.
- Exposer d'autres fonctions notamment le système nerveux central et le système endocrinien.
- Effectuer cette expérimentation sur d'autres souches de lapins.
- Exécuter un dosage des hormones hypophysaires comme LH, FSH, TSH.
- Réaliser un dosage des hormones thyroïdiennes (**T3**, **T4**) et un dosage du taux sanguin de la testostérone.
- Accomplir un dosage de quelques marqueurs de l'inflammation tels que **TNF- α** , **l'IL-6**, **MCPI** et le **NF-kB**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- **Ader J.L., Carre F. (2003).** " testicules" Abrégés de Physiologie : *édition Masson.*
- **Agrawal A. et Sharma B. (2010).** Pesticide induced oxidative stress in mammalian systems. *Int. J. Biol.* 1(3) :90-104.
- **Ailhaud G. (2007).** Développement du tissu adipeux : importance des lipides alimentaires. *Centre de Biochimie, UNSA, Nice* : 4-6.
- **Almeer R.S., Hammad S.F, Leheta O.F., Abdel Moneim A.E., H. K. et Amin H.K. (2019).** “Anti-inflammatory and anti-hyperuricemic functions of two synthetic hybrid drugs with dual biological active sites,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 22, p. 5635.
- **Alonso R., Cadavid I., Calleja J.M. (1980).** A preliminary study of hypoglycemic activity of *Rubus fruticosus*. *Planta Med* ; 40, 102–106.
- **Alahmar A., Dutta S., Sengupta P. (2019).** *Asian Pacific Journal of Reproduction* ; 8 (5), 203.
- **Alvarino J.M.R. (1993).** Control de la reproducción en el conejo. *Mundi-Prensa* (1) :137p.
- **Amann R.P. (1993).** Physiology and Endocrinology. *Physiology and Endocrinology. In: McKinnon AO, VOSS JL (eds), Equine Reproduction (1ed.), Lea & Febiger eds, Philadelphia* : 1137-1154.
- **Amann RP. (2011).** Physiology and Endocrinology. *In: Mc Kinnon AO, SQUIRES EL, VAALA WE, VARNER DD (eds), Equine Reproduction (2ed). United Kingdom* : 881-908.
- **Arnaudies et Odile. (2009).** Hormones thyroïdiennes chez les bovins : variations physiologiques et relation avec l'iode et le sélénium. *Thesis.*
- **Ashok A., Gurpriya V., Chloe O. et Stefan P. (2014).** Efect of Oxidative Stress on Male Reproduction, *World J. Mens Health* ; 32, 1–17.
- **Ashwini S., Zachariah B., Sridhar M.G. (2017).** Insulin Plant (*Costus pictus*) Extract Restores Thyroid Hormone Levels in Experimental Hypothyroidism. *Cleetus Department of Biochemistry, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Puducherry, India.*

B

- **Barone R. (1984).** Anatomie comparée des Mammifères domestiques: Tome 3: Splanchnologie 1 : Appareils digestif et respiratoire. Paris : *Vigot.* 896 p.
- **Barone R. (2001).** Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4 : Splanchnologie II, *Edition Vigot Frères.* : 241-516.
- **Becker M., Picard J.F., Timbal J. (1982).** Larousse des arbres, des arbustes et des arbrisseaux de l'Europe Occidentale. *Paris: Librairie Larousse, pp.*
- **Bengmark S. (2004).** Acute and "chronic" phase reaction-a mother of disease. *Clinical Nutrition.* (23): 1256-1266.
- **Bergman R.N., Kim S.P., Hsu I.R., Catalano K.J., Chiu J.D., Kabir M. (2007).** “Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk“. *Am J Med.*, 120: S3-S8.
- **Bernard L., Jean P.B. (2015).** Endocrinologies, diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson S.A.S, imprimé en Italie par Printer trento.
- **Bhuyan B et Dutta A. (2021).** A review on the phytochemistry, pharmacological and traditional profile on the *Rubus* genus in north-eastern and western parts of India. *Curr Trends Pharm Res*; 8 (1): 73-87.

Références bibliographiques

- **Blanc B et Porcu G., (2002).** Stérilité. Collection stratégie diagnostique et thérapeutique en gynécologie. *Editions : Arnette.* 19 p-462p.
- **Bock, (2013).** Tela Botanica : *Base de données Nomenclature de la flore en France. BDNFF. 4p.*
- **Braun J.P. (2002).** Biochimie des hormones. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 69-92
- **Brouet C. (2011).** Université Henri Poincaré-Nancy 1. faculté de pharmacie thèse les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients. 12-14.
- **Browning J.D., Horton J.D. (2004).** “Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury“. *J Clin Invest.*, 114(2):147-52.
- **Bruneton J. (1999).** Phytochimie. Plantes médicinales. Pharmacognosie. *3^{eme} édition, Paris, France.* pp : 125165.
- **Bruneton J. (2008).** Acides phénols. In: Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. *Ed: Tec & Doc. Lavoisier, Paris.* pp 198-260.
- **Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie: Phytochimie, Plantes médicinales. 4^{ème} édition. Edition *Lavoisier Tec & Doc. Médicales Internationales, Paris,* p (261), 308, 571.
- **Bujan L., Mieusset R., Mansat A., Pontonnier F. (1988).** Conditions de travail: spermatogenèse et fertilité masculine. *Arch. Mal Profès ;* 49-96.
- **Buricova L., Andjelkovic M., Cermakova A., Reblova Z., Jurcek O., Kolehmainen E., Verhe R., Kvasnicka F. (2011).** Antioxidant capacities and antioxidants of strawberry, blackberry and raspberry leaves.

C

- **Cao J., Dai D.L., Yao L., Yu H.H., Ning B., Zhang Q. (2012).** Saturated fatty acid induction of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human liver cells via the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway. *Mol Cell Biochem ;* 364: 115–29.
- **Carlsen H., Myhrstad M., Thoresen M., Moskaug J.O, Blomhoff R. (2003).** Berry intake increases the activity of the gamma-glutamylcysteine synthetase promoter in transgenic reporter mice. *J. Nutr.* (133), 2137-2140.
- **Carpino A., et Siciliano L. (1998)** . Unaltered Protein Pattern/Genital Tract Secretion Marker Levels in Seminal Plasma of Highly Viscous Human Ejaculates *.Systems Biology in Reproductive Medicine, Volume 41, Issue 1 July, pages 31 – 35.*
- **Castro. (2001).** V.R.O.E. Chromium and zinc in a series of plants used in Portugal in the herbal treatment of non- insulin diabetes. *Acta Aliment. Hung ;* 30, 333–342.
- **Chabanas A. (2005).** Contribution à l'étude des efforts d'une complémentation alimentaire en iode chez la vache laitière. *Thèse de médecine vétérinaire.* p118.
- **Chan C.Y., Wei L., Castro-Muñozledo F., Koo W.L. (2011).** Epigallocatechin-3-gallate blocks 3T3-L1 adipose conversion by inhibition of cell proliferation and suppression of adipose phenotype expression. *Life Sci.* 89, 779–785.
- **Chen H., Liu J., Luo L., Baig M.U., Kim J.M., Zirkin B.R. (2005).** “Vitamin E, aging and Leydig cell steroidogenesis. *Exp Gerontol ;* 40:728–36.
- **Chira K., Suh J.H., Saucier C. et Teissèdre P.L. (2008).** Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie.* (6): 75–82.

Références bibliographiques

- **Cinti S. (2005).** “The adipose organ“. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids., 73 : 9-15.
- **Clay M.A., Hopkins G.J., Ehnholm C.P., Barter P.J. (1989).** “The rabbit as an animal model for hepatic lipase deficiency“. Biochim Biophys Acta., 1002: 3–81.
- **Connolly T.J. (1999).** Newberry Crater : A tenthousand-year record of human occupation and environmental change in the basin-plateau borderlands. Anthropological Papers, *University of Utah, Salt Lake City, UT. No. 121.*
- **Couplane F. (2012).** Les plantes et leurs noms - Histoires insolites. Éditions Quæ. Paris. 107-108.

D

- **Dadoune J P. (2007).** Histologie. *Lavoisier*, 2ème édition. Paris. 319.
- **Danong, Barrett, Barman, Boitano et Brooks. (2012).** " les gonades : le développement et les fonctions du système reproducteur " *De Boeck : physiologie médicale.*
- **Dat N.T., Binh P.T., Quynh le T.P., Van Minh C., Huong H.T. (2010).** Cytotoxic prenylated flflavonoids from *Morus alba*. *Fitoterapia* 81 ;(8), 1224–1227.
- **Dembinska-Kiec A., Mykkanen O., Kiec-Wilk B., Mykkanen H. (2008).** Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br. J. Nutr.*, 99, 109–117.
- **Dembinska-Kiec A., Mykkänen O., Kiec-Wilk B., Mykkänen H. (2008).** Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition.* 99: ES109-ES117.
- **Divoux A., Moutel S., Poitou C. (2012).** Mast cells in human adipose tissue: link with morbid obesity, inflammatory status, and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* ; 97(9): 29–63.
- **Dungel S., Sinha R., Sinha M., Paudel B.H., Bhattacharya N., Mandal M.B. (2009).** “High fat diet induces obesity in british Angora rabbit: a model for experimental obesity, Indian J Physiol testicular development in bull calves“. *Domest Anim Endocrinol.*, 5 (4):307-16.

E

- **Elaine N. et Marieb. (2005).** Anatomie et physiologie humaines. *PERSON Education 6e edition.*
- **El-Sayed S.M. et Ibrahim H.M. (2020).** Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy. *PUBMED* ;79 :476-488
- **Engin A.B. (2017).** What is lipotoxicity? *Adv Exp Med Biol* ; 960: 197–220.
- **Erdemir F., Atilgan D., Markoc F., Boztepe O., SuhParlaktas E. et Sahin S. (2012).** The efect of diet induced obesity on testicular tissue and serum oxidative stress parameters, *Actas Urol. Esp.*, 36, 153–159.

F

- **Ferlemi, A.V., Makri, O.E., Mermigki, P.G., Lamari, F.N. (2016).** ; Georgakopoulos, C.D. Quercetin glycosides and chlorogenic acid in highbush blueberry leaf decoction prevent cataractogenesis *in vivo* and *in vitro*: Investigation of the effect on calpains, antioxidant and metal chelating properties. *Exp. Eye Res.* (145), 258–268.
- **Fisher D.A. (1996).** Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *The American Association for Clinical Chemistry.* (42) :1135- 139.
- **Forney L.A., Lenard N.R., Stewart L.K., Henagan T.M. (2018).** Dietary quercetin attenuates adipose tissue expansion and inflammation and alters adipocyte morphology in a tissue-specific manner. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 895.
- **Fossati P et al. (1982).** *Clin. Chem.*, (10): 2077-2080.

Références bibliographiques

- **Frend R., Bogerd J., França L. et Vilela D.A.R. (1973).** La fonction reproductive masculine. *Organisation de la Santé*, Genève, vol. **520** : 6-11.
- **Friesmaec., Janenj. (2008).** Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol.* **22** (6): 1357-69.

G

- **Garcia-Lafuente A., Guillamon E., Villares A et al. (2009).** Flavonoids as antiinflammatoryagents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research.* (**58**): 537-552.
- **García-Tomás M., Sánchez J., Rafel O., Ramon J. et Piles M. (2007).** Physiologie du tissu adipeux par *Thierry Verson*.
- **Ghedira K. (2005).** Les flavonoïdes: structures, propriétés biologiques, rôles prophylactiques et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie.* (**04**): 162-169.
- **Ghosh S. et Mukherjee S. (2018).** Testicular germ cell apoptosis and sperm defects in mice upon long-term high fat diet feeding, *J. Cell. Physiol*, **233**, 6896–6909.
- **Gonzalez-Gallego J., Garcia-Mediavilla M.V., Sanchez-Campos S., Tunon M.J. (2010).** Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *British Journal of Nutrition.* **104**: S15-S27.
- **Gudej J., Tomczyk KM., (2004).** Determination of flavonoids, tannins and ellagic acid in leaves from *Rubus L.* species. *ArchPharmRes.* **27**(11):1114-1119.
- **Gujjala S., Putakala M., Gangarapu V., Nukala S., Bellamkonda R., Ramaswamy R. et Desireddy S. (2016).** Protective effect of *Caralluma mbriata* against high-fat diet induced testicular oxidative stress in rats, *Biomed. Pharmacother* ; **83**, 167–176.
- **Gundogdu M., Muradoglu F., Gazioglu Sensoy R.I., et Yilmaz H. (2011).** Determination of fruit chemical properties of *Morus nigra L.*, *Morus alba L.* and *Morus rubra L.* by HPLC. *Sci Hort* ; (**132**) : 37–41.
- **Guyot H., Rollin F. (2007).** Le diagnostic des carences en sélénium et iode chez les bovins. *Ann. Méd. Vét.* (**151**) : 166-191

H

- **Habbouche A., Larbi R., (2020).** Effet de la poudre du *Curcuma Longa L* sur l’hyperlipidémie, les taux plasmatiques de la testostérone et poids testiculaire chez le lapin mâle soumis au régime enrichi en lipides. *Mémoire de Master. USDB. Blida.*
- **Hag M., Zantout MS., Azar ST. (2011).** Thyroid disorders and diabetes mellitus. *Journal of thyroid research*, **7**(3): p1-4.
- **Han H., Xin P., Zhao L. (2012).** Excess iodine and high-fat diet combination modulates lipid profile, thyroid hormone, and hepatic LDLr expression values in mice. *Biol Trace Elem Res*; **147**(13): 233–239.
- **Hansen A.S., Marckmann P., Dragsted L.O., Finne Nielsen I.L., Nielsen S.E., Gronbaek M. (2005).** Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors, and other risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* ; **59**:449–55.
- **Haslam E., (1993).** Polyphenol complexation. In: « Polyphenolicphenomina». *Ed. Scalbert.*
- **Hazard J. et Perlemuter L. (2000).** Endocrinologie, Abrégé. *Edition Masson*, Paris: 363-375.

Références bibliographiques

- **Hirsch J. et Batchelor B. (1976).** “Adipose tissue cellularity in human obesity“. *Clin Endocrinol Metab.*, 5: 299-311.
- **Hochereau De Reviers M.T.H. et Royere D. (1996).** Anatomie fonctionnelle du testicule adulte in **Drosdowsky M.A., Belaisch J. et Vermeulen A. (1996).** Endocrinologie masculine. *Edition Doin*, Paris : 35-46.
- **Hoed V.V., Clercq N.D., Echim C., Andjelkovic M., Leber E., Dewettinck K., Verhé R. (2009).** Berry seeds: a source of specialty oils with high content of bioactives and nutritional value. *J. Food Lipids*, (16): 33–49.
- **Hotamisligil G.S. (2006).** Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. (444): 860-867.
- **Hu X., Liu Y., Wang C. (2017).** Metformin affects thyroid function in male rats. *Oncotarget* ; 8(64): 107589–107595.

I

- **Iqbal S., Younas U., Sirajuddin., Chan K.W., Sarfraz R.A. (2012).** Proximate composition and antioxidant potential of leaves from three varieties of mulberry (*Morus sp.*): A comparative study. *Int J Mol Sci* ; (13) :6651–6664.
- **Issaadi O. (2010).** Etude comparative des activités antioxydantes de deux fruits : la mûre et l’arboise, on vu de l’obtention du diplôme de Magister en science Alimentaire, option contrôle de qualité des aliments, certification et methodes de validation, *Universite Abderrahmane Mira de Bejaia*.

J

- **Jeng A. et Bocca S.M. (2013).** Influence of exposure to benzo-pyrene on mice testicular germ cells during spermatogenesis, *J. Toxicol.* 387850.
- **Jiao H., Wang S. (2000).** Correlation of antioxidant capacities to oxygen radical scavenging enzyme activities in blackberry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 48(11): 5672- 5676.
- **Johnson M.H. et Everitt B.J. (2002).** Reproduction. *Edition De Boeck* : 56-150.
- **Junqueira L.C. et Carneiro J. (2007).** Basic histology. *11th ed. Copyright © The Mc Grow hill companies* : 260-265.

K

- **Karawya F., Zahran N., Azzam E. (2015).** Is water fluoridation a hidden cause of obesity? Histological study on thyroid follicular cells of albino rats. *Egypt J Histol* ; 38(3): 547–557.
- **Karlsen A., Retterstol L., Laake P et al. (2007).** Anthocyanins inhibit nuclear factorkappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of proinflammatory mediators in healthy adults. *Journal of Nutrition*. 137: 1951-1954.
- **KatalinicV., MilosM., Kulisic T., JukicM. (2006).** Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidantcapacity and total phenols .*Food chemistry*. 550–557.
- **Kaume L, Howard L.R., Devareddy L. (2012).** The Blackberry Fruit : A Review on Its Composition and Chemistry, Metabolism and Bioavailability, and Health Benefits. *Department of Food Science, University of Arkansas, United States*. 60, 5716–5727.

Références bibliographiques

- **Kawasaki N., Asada R., Saito A., Kanemoto S., Imaizumi K. (2012).** Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. *Sci Rep*; 2: 799.
- **Kitajima S., Morimoto M., Liu E., Koike T., Higaki Y., Taura Y., Mamba K., Itamoto K., Watanabe T., Tsutsumi K., Yamada N., Fan J. (2004).** “Overexpression of lipoprotein lipase improves insulin resistance induced by a high-fat diet in transgenic rabbits“. *Diabetologia.*, 47: 1202–1209.
- **Kohler C. (2011).** L’appareil génital masculin. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). *Université Médicale Virtuelle Francophone 2010-2011.*
- **Koike T., Liang J.Y., Wang X., Ichikawa T., Shiomi M., Liu G., Sun H., Kitajima S., Morimoto M., Watanabe T., Yamada N., Fan J. (2004).** “Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits improves hyperlipidemia and obesity“. *J Biological Chemistry.*, 279: 7521–7529.
- **Kushwaha, S., Jena G.B. (2013).** Telmisartan ameliorates germ cell toxicity in the STZ-induced diabetic rat: Studies on possible molecular mechanisms. *Mutat. Res.*, (755) :11–23.

L

- **Lee J., Dossett M., Finn C.E. (2012).** Rubus fruit phenolic research: the good, the bad, and the confusing. *Food Chem* ; 130:785-9
- **Lee M.H., Lee J.U., Joung K.H., Kim Y.K., Ryu M.J., Lee S.E., Kim S.J., Chung H.K., Choi M.J., Chang J.Y., Lee S.H., Kweon G.R., Kim H.J., Kim K.S., Kim S.M., Jo Y.S., Park J., Cheng S.Y., Shong M. (2015).** Thyroid dysfunction associated with follicular cell steatosis in obese male mice and humans. *Endocrinology* .,(156): 1181–1193.
- **Léon P., Jean L.T. (2003).** *Endocrinologie 5eme édition.* Paris. p122.
- **Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., Xu Y., Cao Q., Ren C. (2004).** Model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr.*, (79): 502–9.

M

- **Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C. et Jiménez L. (2004).** Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am. Journal Clin.Nutrition.*(79): 727-747.
- **Mandon M. (2015).** Isolement des cellules basales épидидymaires et caractérisation de nouvelles fonctions. *Thèse de doctorat à Université du Québec, Institut national de la recherche scientifique* : 232p.
- **Marchiset N., Beuve S., Guenfoudi M.P., Lazzarotti A., Durnetarcheray M.J. (2001).** Les dysfonctionnements thyroïdiens. *Lyon Pharmaceutique.* (52) : 233-256.
- **Marhoune N., et Boulebtina F., (2017).** Extraction des polyphénols ou flavonoïdes des feuilles de mures sauvage (*RubusFruticosus*) par le méthanol ou dans un milieu aqueux : *Teste de tolérance ou glucose et activité anti-oxydante, Mémoire de Master en Biochimie/Nutrition Moléculaire et Santé, Université frèresMentouri Constantine.*
- **Marieb E. (1999).** Anatomie et physiologie humain. *France 4eme édition,* 606-607.
- **Marinova D., Ribarova F. (2007).** HPLC determination of carotenoids in Bulgarian berries. *J. Food Compos. Anal.* (20), 370–374.
- **Marmouit A. (1991).** Importance de la fonction thyroïdienne chez les ruminants : étude bibliographique. *Thèse de médecine vétérinaire, LYON.* p: 57- 68.

Références bibliographiques

- **Massart C., Corbineau E. (2006).** Immuno-analyse Camp; Biologie spécialisée. 138–143
- **Matsuzawa Y., Kameda T.K., Yamashita S. (1998).** “Treatment of obese patients with dyslipoproteinemia“. *In handbook of obesity.*, 47: 941-952.
- **Meydani M., Hasan M.S. (2010).** Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients* **2010**, 2, 737–751.
- **Meziti A. (2018).** Régulation de l’inflammation par les extraits de *Rubus fruticosus* et *Zizyphus vulgaris*, *Doctorat en Biochimie, Université Ferhat Abbas Sétif 1*.
- **Miao X.L., Gao G.M., Jiang L., Xu R. et Wan D.P. (2018).** Asiatic acid attenuates high-fat diet-induced impaired spermatogenesis, *Exp. Ther. Med.*, 2018, 15, 2397–2403.
- **Milijević J., Maksimović V., Nikolic M., Bogdanović J., Maletić R., Milatović D., (2011).** Chemical and antioxidant properties of cultivated and wild *fragaria and rubusberries*. *J Food Quality*. (34):1-9.
- **Milošević, Glišić, J., Mladenović. (2012).** Fruit quality attributes of blackberry grown under limited environmental conditions. *Plant Soil Environ.* (58), 322-327.
- **Mitsuguchi Y., Ito T., Ohwada K. (2008).** “Pathologic Findings in Rabbit Models of Hereditary Hypertriglyceridemia and Hereditary Postprandial Hypertriglyceridemia“. *Comparative Medicine.*, 58(5): 465–480.
- **Mokrani Z. (2011).** “Répercussions d’un régime d’engraissement sur la fonction corticotrope chez le lapin mâle adulte :*Oryctolagus cuniculus*“. *Thèse de Magister, USTHB, Alger*.
- **Mohamed Mahmoud Ely. (2016).** Profil épidémiologique des thyroïdites médicamenteuses. CHU de Fès- région fès Boulmane. Thèse N° :046/16.
- **Morand C., Milenkovic D., (2014).** Polyphénols et santé vasculaire: mise en évidence du rôle direct des polyphénols dans les effets bénéfiques des agrumes dans la protection vasculaire. *Innovations Agronomiques.* (42):47-62.

N

- **Nantz M.P., Rowe C.A., Nieves C.J et al. (2006).** "Immunity and antioxidant capacity in humans is enhanced by consumption of a dried, encapsulated fruit and vegetable juice concentrate. *Journal of Nutrition.* **136**: 2606-2610.
- **Nauck M., Maerz W., Wieland H. (1998).** New immunoseparation based homogenous assay for HDL cholesterol compared with three homogenous and two heterogenous methods for HDL cholesterol. *ClinChem*, 44, 1443 51.
- **Nettore I.C., Rocca C., Mancino G., Albano L., Amelio D., Grande F., Puoci F., Pasqua T., Desiderio S., Mazza R. (2019).** Quercetin and its derivative Q2 modulate chromatin dynamics in adipogenesis and Q2 prevents obesity and metabolic disorders in rats. *J. Nutr. Biochem.*, (69) :151–162.

O

- **Olivares A., Méndez J.P., Zambrano E., Cárdenas M., Tovar A., Marín G.P., Aguirre A.U. (2010).** “Reproductive axis function and gonadotropin micro heterogeneity in a male rat model of diet –induced obesity“. *General and comparative Endocrinology.*, 166: 356-364.
- **Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. (2016).** Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol.* Vol 13;6(3):1387-428.

P

- **Pantelidis G., Vasilakakis M., Manganaris G.A., Diamantidis G. (2007).** Antioxidant capacity,

Références bibliographiques

phenol, anthocyanin and ascorbic acid contents in raspberries, blackberries, red currants, gooseberries and cornelian cherries. *Food Chemistry*. (102), 777-783.

- **Parsons WT. (2001).** Noxious Weeds of Australia. 2nd ed. Collingwood: *CSIRO Publishing; Noxious weed legislation in Australia-Family Rosaceae; p. 578*
- **Patel S., Santani D. (2009).** Role of NF- κ B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacol. Rep.*, 61, 595–603.
- **Pavlova SI., Albegova DZ., Vorob'eva YS., Laptev OS., Kozlov I.G. (2016).** Flavonoids as potential immunosuppressants affecting intracellular signaling pathways. *Pharm Chem J* 49(10):3- 10.
- **Pérez-Martin A. (2007).** Physiologie de la glande thyroïde. Régulation hormonale et chronobiologie.
- **Pergola C., Rossi A., Dugo P., Cuzzocrea S., Sautebin. (2006).** L’Inhibition of nitric oxide biosynthesis by anthocyanin fraction of blackberry extract. *Nitric Oxide.*, 15, 30–39.
- **Peters U., Poole C., Arab L. (2001).** Does tea affect cardiovascular disease? A metaanalysis. *American Journal of Epidemiology*. 154: 495-503.
- **Pstova J., Kolar M., Sousek J., Švagera Z., Vicar J., Ulrichova J., (2003).** Biological activities of *Prunella vulgaris* extract. *Phytother Res* (17):1082-1087.

Q

- **Qin Y., Xia M., Ma J. (2009).** Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* ; 90:485-92.

R

- **Radovanović B.c., Anđelković A.M., Radovanović A.b., Anđelković M.Z., (2013).** Antioxidant antimicrobial activity of polyphenol extracts from wild berry fruits grown in southeast Serbia. *Trop J PharmRes*. 12 (5):813-819.
- **Rajnarayana K., Spiralreddy M., Chaluvadid M.R. et Krishna R. (2001).** Bioflavonoids classification, pharmacological, Biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*. (33): 2-16
- **Rameau J.C., Mansion D., Dumé G., Gauberville C., Bardat J., Bruno E., Keller R. (2008).** Flore forestière française : *guide écologique illustré. Région méditerranéenne, Paris : Institut pour le développement forestier*. 1019-1020.
- **Raven P.H., Evert R.F., Eichhorn S.E. et Bouharmont J. (2003).** Biologie végétale. *Edition. DeBoek. P 35*.
- **Retterstol K., Haugen T.B., Christophersen B.O. (2000).** “The pathway from arachidonic to docosapentaenoic acid (20:4n-6 to 22:5n-6) and from eicosapentaenoic to docosahexaenoic acid : studied in testicular cells from immature rats“. *Biochim Biophys Acta* ; 1483:119–31.
- **Rutz J.K., Voss G.B., Zambiasi R.C. (2012).** Influence of the degree of maturation on the bioactive compounds in blackberry (*Rubus spp.*) cv. *Tupy*. *Food Nutr. Sci.* (3), 1453–1460.
- **Rodien P., Madec A.M., Ruf J., Rajas F., Bornet H., Carayon P. (1996).** Antibodydependent cellmediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81(7):2595–600.

Références bibliographiques

- **Ryndak-Swiercz A. (2010).** Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. 1-11.

S

- **Salas-Salvado J., Fernandez-Ballart J., Ros E et al. (2008).** Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Archives of Internal Medicine*. **168 (22)**: 2449-2458.
- **Sangiovanni E., Vrhovsek U., Rossoni G., Colombo E., Brunelli C., Brembati L., Trivulzio S., Gasperotti M., Mattivi F., Bosisio E. (2013).** Ellagitannins from Rubus berries for the control of gastric inflammation: *In vitro* and *in vivo* studies. *PLoS One.*, **8**, e71762.
- **Sanlaville C.H., Bensilon C.H. (2012).** La physiologie endocrinienne et reproductrice, la glande thyroïde. In : *physiologie médicale. 3ème édition. Italie*. 301-315.
- **Santangelo C., Vari R., Scazzocchio B. (2007).** Polyphenols, intracellular signaling and inflammation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. **43 (4)**: 394-405.
- **Satue'-Gracia M.T., Heinonen M., Frankel E.N.,** Anthocyanins as antioxidants on human low-density lipoprotein and lecithin-liposome systems. *J Agric Food Chem* ; **45**:3362–7.
- **Savard C., Tartaglione E.V., Kuver R., Haigh W.G., Farrell G.C., Subramanian S. (2013).** Synergistic interaction of dietary cholesterol and dietary fat in inducing experimental steatohepatitis. *Hepatology.*, (**57**): 81–92.
- **Scalbert A., Manach C., Morand C., Remesy C., Jimenez L. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. (**45**): 287-306.
- **Schlumberger M. et Amandine B. (2017).** Le cancer de la thyroïde. Marie Lanta. article de revue (janvier 2017) sur www.ligue-cancer.net.
- **Schröder M., Kaufman R.J. (2005).** ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res*; **569 (1-2)**:
- **Sean H., Timothy R. (2005).** Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec HIV. *Edition Masson. PP : 21-25*.
- **Seo M.J., Lee Y.J., Hwang J.H., Kim K.J., Lee B.Y. (2015).** The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. *J. Nutr. Biochem.*, (**26**):1308–1316.
- **Shao S.S., Zhao Y.F., Song Y.F., Xu C., Yang J.M., Xuan S.M., Yan H.L., Yu C.X., Zhao M., Xu J., Zhao J.J. (2014).** Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. *Acta Pharmacol Sin.* (**35**): 1411–1420.
- **Sharaf A.A., Hussein A.M., Mansour M.Y. (1963).** The antidiabetic effect of some plants. *Planta Med* ;(**11**) :159–168.
- **Sindy G., Ada L., Garcia, Baerbel O., Corinna M., Jochen S., Martin O., Weickert., Maria S., Norbert K. et Corinna K. (2005).** Carob Pulp Preparation Rich in Insoluble Dietary Fiber and Polyphenols Enhances Lipid Oxidation and Lowers Postprandial Acylated Ghrelin in Humans. *German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke. Germany*.
- **Singh V.K., Lal B. (2017).** Pro-steroidogenic and pro-spermatogenic actions of nitric oxide (NO) on the catfish, *clarias batrachus*: An *in vivo* study. *Gen. Comp. Endocrinol.*, (**242**) :1–10.

Références bibliographiques

- **Singha R., Dhungel S., Sinha M., Paudel B.H., Bhattacharya N., Mandel M.B. (2009).** “Obesity attenuates formalin-induced tonic pain in British angora rabbit“. *Ind J Physiol Pharmacol.*, 53(1) :83-87.
- **Soltani Y., Aklil B., Mokrani Z., Hamouli Z., Hadj bekkouche F. (2013).** Effects of diet induced obesity on the gonadal axis in the male rabbit: impact of leptin.
- **Spencer J.P. (2010).** Beyond antioxidants: the cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 69: 244–260.
- **Suganuma M., Kurusu M., Suzuki K., Tasaki E., et Fujiki H. (2006).** Green tea polyphenol stimulates cancer preventive effects of celecoxib in human lung cancer cells by upregulation of GADD153 gene. *Int J Cancer* 119(1), 33–40.
- **Szablocs N. (2004).** Separation strategies of plant constituents-current status. *Journal of Chromatography.* 14: 35-51.

T

- **Taylor J.M., Fan J. (1997).** “Transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis“. *Front Biosci.*, 2: 298–308.
- **Thibault C. et Levasseur M.C. (1991).** La reproduction chez les mammifères et l’homme. Nouvelle édition, éd. Ellipses (Paris): 928p.
- **Thibault C. et Levasseur M.C. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l’homme. *Nouvelle Edition, éd. Ellipses, Paris* : 936.
- **Thomas JG., Chambers., Richard A., Anderson. (2015).** The impact of obesity on male fertility. *HORMONES*, 14(4):563-568.
- **Tournaire J. (1994).** Endocrinologie Diabète Nutrition pour le praticien. Paris. pp : 79, 80, 88, 90, 95, 102.
- **Turemis N., Kafkas E., Kafkas S., Kurkcuoglu M., Baser K. (2003).** Determination of aroma compound in blackberry by GC/MS analysis. *Chem. Nat. Compd.* (39), 174-176.

U

- **Ulianich L., Garbi C., Treglia A.S., Punzi D., Miele C., Raciti G.A. (2008).** ER stress is associated with dedifferentiation and an epithelial-to mesenchymal transition-like phenotype in PC C13 thyroid cells. *J Cell Sci*; 121: 477–86.
- **Uthurry C.A., Hevia D., Gomez-Cordoves C. (2011)** Role of honey polyphenols in health. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 3(4) : 141-159.

V

- **Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. (2007).** “Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease“. *Int J Biochem Cell Biol* ; 39: 44–84.
- **Vigueras R.M., Rojas J.C., Saldana M.C., Pérez O.G., Cruz M.G., Alpuche O.C., Romero M.M., Zambrano E. (2010).** “Alterations in the spermatoc function generated by obesity in rats“. *Acta Histochemica. México.*

W

- **Wang H., Yang Z., Zhou B. (2009).** Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol Ind Health*.
- **Wang S.Y. (2007).** Antioxidant capacity and phenolic content of berry fruits as affected by genotype, preharvest conditions, maturity, and handling: Berry Fruit: Valueadded Products for Health Promotion. *Taylor and Francis Group, Boca Raton*. 147-186.
- **Wang Y., Chen F., Liang M., Chen S., Zhu Y., Zou Z et Shi B (2018).** Grape seed proanthocyanidin extract attenuates varicocele induced testicular oxidative injury in rats by activating the Nrf2 antioxidant system, *Mol. Med. Rep*; 17, 1799–1806.
- **Wehrlen L. (1985).** la ronce (*Rubus fruticosus L. agg.*) en foret, vol : (37): 4, 290-291 p.
- **Wehrlen, L. (1985).** la ronce (*Rubus fruticosus L.*) en foret, vol : 37 n: 4, 288-304 p.
- **Weinberg J.M. (2006).** Lipotoxicity. *Kidney Int*; 70(9): 1560–1566.
- **Wémeau J. L. (2014).** Chapitre 3 : Thyroïde. Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien, 41-91.
- **Wemeau J.L. (2010).** Les maladies de la thyroïde. *Edition Elsevier Masson*. p.3, 186, 5, 9.
- **West D.B., York B. (1998).** Dietary fat, genetic predisposition and obesity: *Lessons from animal models*. *Am J Clin Nutr*. (67): 505-512.
- **Wichtl M. et Anton R. (2003).** Les plantes thérapeutiques tradition, pratique officinale science et thérapeutique. *Edition Tech et Doc*. PP XXIII-XLVII, 526.
- **William J.M., Stephen K. B. (2005).** Biochimie Médicale Physiopathologie et diagnostic. Codex Paris. pp : 155, 156.

X

- **Xu Y., Zhang Y., Chen M. (2006).** Effective fractions of *Rubus fruticosus* leaf, its pharmaceutical composition and uses for prevention and treatment of diabetes. China, CN1788755. 21.

Y

- **Yang Y., Gong T., Liu C., et Chen R.Y. (2010).** Four new 2-arylbenzofuran derivatives from leaves of *Morus alba L.* *Chem Pharm Bull*; 58(2), 257–260.

Z

- **Zhang X.J., Chinkes D. L., Aarsland A., Herndon D.N., Wolfe R. R. (2008).** “Lipid Metabolism in Diet-Induced Obese Rabbits Is Similar to That of Obese Humans“. *J Nutr.*, 138: 515–518.
- **Zhao S., Chu Y., Zhang C., Lin Y., Xu K., Yang P., Fan J., Liu E. (2007).** “Diet-induced central obesity and insulin resistance in rabbits“. *J An Physiol And Nutr.* 92:105-111.
- **Zhao Y.M., Gao L.P., Zhang H.L., Guo J.X. et Guo P.P. (2014).** Grape seed proanthocyanidin extract prevents DDP-induced testicular toxicity in rats, *Food Funct*; 5, 605–611.
- **Zia-Ul-Haq M., Riaz M., Vincenzo De Feo, Hawa Z. Jaafar E., Marius Moga, (2014).** *Rubus Fruticosus L.*: constituents biological activities end health related uses. *Molecules*. 19:10998-11029.

ANNEXES

Index des tableaux

| N° | Titre du tableau | Page |
|------|---|------|
| I | Classification systématique de <i>Rubus fruticosus L.</i> | 2 |
| II | Valeur nutritionnelle et énergétique du <i>Rubus fruticosus L</i> pour 100 g | 4 |
| III | Les principaux composants de la ronce | 5 |
| IV | succession des phénomènes qui forment l'axe cérébro-testiculaire | 15 |
| V | Effets des hormones thyroïdiennes sur les différents systèmes de l'organisme | 22 |
| VI | Valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre de ronce. | 41 |
| VII | Poids relatif des testicules droits et gauches et droit+gauche (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre des feuilles de ronce. | 43 |
| VIII | Poids relatif de la thyroïde (g) des lapins témoins et expérimentaux et traités par la poudre des feuilles de ronce. | 46 |
| IX | Valeurs moyennes de quelques paramètres biochimiques plasmatiques chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce. | 48 |

Index des figures

| N° | Titre de la figure | Page |
|----|---|------|
| 1 | Aire de répartition mondiale de <i>Rubus fruticosus</i> L. | 3 |
| 2 | Propriétés des polyphénols. | 6 |
| 3 | Schéma des structures intra-testiculaires. | 11 |
| 4 | Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin. | 12 |
| 5 | Régulation de l'axe hypothalamus-hypophyso-testiculaire chez le lapin mal adulte. | 15 |
| 6 | Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires. | 17 |
| 7 | Histologie de la thyroïde d'un mammifère. | 17 |
| 8 | Coupe histologique du parenchyme de la thyroïde. | 18 |
| 9 | Structure histologique de follicule thyroïdien. | 19 |
| 10 | Structure des hormones thyroïdiennes. | 20 |
| 11 | Représentation schématique des différentes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. | 21 |
| 12 | Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. | 23 |
| 13 | Phénotype de la souche synthétique des lapins étudiés. | 27 |
| 14 | Aliment granulé distribué aux lapins. | 28 |
| 15 | Schéma expérimental du protocole de constitution des lots de lapins. | 28 |
| 16 | Huile de noix de coco utilisée | 29 |
| 17 | Feuilles de ronce fraîches, séchées et réduites en poudre. | 30 |
| 18 | Broyage des feuilles de <i>Rubus fruticosus</i> . | 30 |
| 19 | mixtures préparés de la poudre de <i>Rubus fruticosus</i> . | 31 |
| 20 | Inflammation au niveau du testicule. | 31 |
| 21 | Pesée des lapins sur une balance. | 32 |
| 22 | Prélèvement du sang. | 32 |
| 23 | Epididymes et testicules du lapin mâle <i>Oryctolagus cuniculus</i> . | 33 |

Index des figures

| | | |
|----|--|----|
| 24 | Glande thyroïde du lapin mâle <i>Oryctolagus cuniculus</i> . | 33 |
| 25 | pesée et fixation des organes des trois lots. | 34 |
| 26 | analyse de la glycémie à l'aide d'un glucomètre. | 34 |
| 27 | réalisation des coupes transversales et longitudinales des testicules. | 36 |
| 28 | Automate de circulation de type Leica. | 37 |
| 29 | Station d'inclusion à paraffine. | 37 |
| 30 | microtomie, confection des coupes et collage sur lames. | 38 |
| 31 | Etapas préparatoires à la coloration. | 38 |
| 32 | Etapas de coloration à l'azan de Heidenhain. | 39 |
| 33 | Montage des lames par Eukit et lamelles. | 39 |
| 34 | Variation pondérale moyenne chez le lot témoin, expérimental et ronce pendant 12 semaines. | 40 |
| 35 | Valeurs moyennes du poids relatif du tissu adipeux (g) des lapins expérimentaux et lapins traités à la poudre de ronce. | 41 |
| 36 | Valeurs moyennes du poids relatif des testicules droits et gauches (g) des lapins expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre de feuilles de ronce. | 44 |
| 37 | Poids relatif total des testicules droits + gauches (g) des lapins témoins, expérimentaux et expérimentaux traités à la poudre des feuilles de ronce | 45 |
| 38 | Valeurs moyennes du poids relatif de la thyroïde (g) des lapins témoin, expérimentaux et traités à la poudre de feuilles de ronce. | 46 |
| 39 | Valeurs moyennes de la glycémie (g/l) chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce | 49 |
| 40 | Valeurs moyennes des triglycérides (g/l) chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce. | 49 |
| 41 | Valeurs moyennes du cholestérol total, HDL-c et LDL-c chez les lapins témoins, expérimentaux et traités à la poudre des feuilles de ronce. | 50 |

Planches :

| N° | Titre de la planche | page |
|----|---|-----------|
| 1 | Histologie du testicule des lapins témoins (Gr : X10 et Gr : X40) coloration d'azan de Hendenhain. | 54 |
| 2 | Histologie du testicule des lapins expérimentaux (Gr : X10 et Gr : X40) coloration d'azan de Hendenhain. | 55 |
| 3 | Histologie du testicule des lapins traités à la poudre de ronce (Gr : X10 et Gr : X40) coloration d'azan de Hendenhain | 56 |
| 4 | Histologie de la thyroïde des lapins témoins à la poudre de ronce (Gr : X10 et Gr : X40) coloration d'azan de Hendenhain | 60 |
| 5 | Histologie de la thyroïde des lapins expérimentaux à la poudre de ronce (Gr : X10 et Gr : X40) coloration d'azan de Hendenhain | 61 |
| 6 | Histologie de la thyroïde des lapins traités à la poudre de ronce (Gr : X10 et Gr : X40) coloration d'azan de Hendenhain | 62 |