

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Djilali Bounâama de Khemis Miliana

Faculté des Science de la nature et de la vie

Département Biologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention de diplôme de **Master** en

Domaine: Science de la nature et de la vie

Filière: Biologie

Spécialité: Physiologie cellulaire et physiopathologie

L'effet de la castration sur la fonction thyroïdienne chez les rongeurs

Présenté par:

- BENAZIZA Soumaya
- SELAMI Hayat

Devant les jurys :

Dr. AIZA Asma [MCB] Présidente [U.D.B Khemis Miliana]

Dr. MATAOUI Houria [MCB] Promotrice [U.D.B Khemis Miliana]

Dr. BENKHROUF Amina [MCB] Examinatrice [U.D.B KhemisMiliana]

Année Universitaire 2021/2022

Remerciements

Nous remercions tout d'abord le bon <<DIEU>> pour nous avoir donné le courage et la santé pour accomplir ce travail.

Ce travail n'aurait pas pu aboutir à des résultats sans l'aide et les encouragements de plusieurs personnes que nous remercions.

Nous aimerions remercier Mm MATAOUI pour son soutien, ses conseils pertinents, déjà c'est grâce à lui que nous avons eu ce sujet

Nous tenons aussi à remercier les membres du jury. Pour l'honneur qu'ils nous font en participant au jury et qui ont pris la peine de lire avec soin ce mémoire pour juger son contenu.

Nous remercions tous ceux qui nous ont aidés et encouragés de près ou de loin dans la concrétisation de ce travail, trouvent ici nos gratitudees et nos sincères remerciements.

Merci !

Dédicace

Je dédie le fruit de mes études :

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

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

A **mes sœurs** Samia, Nadia, Amina et mes **frères** Abdellah, Abderrazak, Abdelhadi.

Pour **ces petits** Hiba, Khadidja, Widad, Radhia, Wiam, Sirin, Fares, Hidaya, Amir, Nour elyakine, Iness, Ikram, Siraj. Je leur souhaite une bonne vie pleine de joie et bonnes heures pleine de santé.

A toute la famille **SELAMI**. A **mon oncle** Benyoucef

Je n'oublie pas à cet égard de mentionner mon **cher oncle** Tayeb et **ma belle-sœur** Souad qui nous ont quitté cette année, avec miséricorde pour eux.

A mes chères copines Maissa, sara, kaouther, bassma

Et finalement pour mon binôme Soumia.

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

Hayat

Dédicace

Je dédie ce travail

A **mes parents** ; en témoignage de ma reconnaissance pour leur patience, leurs sacrifices et leur soutien tout au long de mes études et de ma reconnaissance pour leurs encouragements.

A l'**âme** de mon grand-père paternelle el hadj djilali

A mes **grands-parents maternels**

A Ma **sœur** fella, et Mes **frères** Mohammed et Tarek.

A mon **chat** Pechpeche

A tous mes oncles, tantes. A mon binôme hayet

A tous mes **cousins** et **cousines** en particulier à bouchra, insaf, kawther

Aux familles **BENAZIZA** et **BENCHAOUCHOUA**. A la famille **BELKAID**

A tous mes amies particulièrement à Raihane, Maissa

À tous ceux qui ont publié des cours en ligne gratuits, j'ai beaucoup appris de vous.

Soumaya

Résumé:

L'objectif de notre travail est une étude bibliographique sur l'effet de la castration sur la fonction thyroïdienne chez quelques rongeurs des deux familles ; des muridés : le rats wistar (*Rattus norvegicus*) et des gerbillidés : la gerbille (*Gerbillus gerbillus*) et le mérion (*Merions lybicus*). Ce sont deux espèces nocturnes capturés dans la région de Béni-Abbès (30° 7'N, 2°10'O).

L'effet de la castration a été examiné sur plusieurs aspects de l'activité thyroïdienne. Chez le rat wistar les paramètres mesurés (d'indice de croissance thyroïdienne [poids thyroïdien, concentration d'ADN, index mitotique et densité numérique des thyrocytes], La TSH sérique et la concentration des récepteurs de la TSH dans la thyroïde) montrent que les stéroïdes sexuels influencent la croissance de la thyroïde en interférant avec la sécrétion de la TSH et en régulant le nombre de récepteur dans la thyroïde. La castration induit une diminution significative de la testostérone sérique et thyroïdienne et une réduction des concentrations des récepteurs d'androgènes dans la thyroïde, tandis que l'injection de la testostérone facilite l'activité mitogène et régule de façon positive leur propre récepteurs dans la glande thyroïde chez les rats à tout âge. Le taux d'AMPc reste inchangé entre les rats castrés et intacts après stimulation par la TSH. Indiquant que l'effet de la castration et le traitement à la testostérone modifie la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par un effet direct sur la thyroïde indépendamment de la voie d'AMPc. L'incorporation d'iode stimulée par la TSH reste inchangée après castration.

D'autre part, la castration affecte de manière très variable l'aspect histologique de la glande thyroïde des gerbillidés la gerbille et le mérion. L'administration de la testostérone, chez le mérion après une courte durée de castration, stimule de façon importante la thyroïde traduite par une augmentation significative de la T3 totale. Cependant, le traitement après 50 jours de castration entraîne chez le mérion une diminution de la T3 totale, et chez la Gerbille une diminution de la T4 totale et une augmentation de la T3 totale qui reste considérablement inférieure à celle du témoin.

A l'issue de cette synthèse bibliographique, il apparaît clairement que la castration et le traitement à la testostérone influence de façon direct et indirect le fonctionnement de la glande thyroïde chez les trois espèces.

Mots-clés : Rongeurs ; castration ; thyroïde ; testicule ; testostérone ; Récepteur aux androgènes [RA] ; interrelation.

الملخص

الهدف من عملنا هو دراسة بيليوغرافية عن تأثير الإخصاء على وظيفة الغدة الدرقية في بعض قوارض العائلتين. الفأر: الجرذ الوستاري (*Rattus norvegicus*) والجربوع: الجربيل (*Gerbillus gerbillus*) والميريون (*Merions lybicus*). هذان نوعان ليليان تم التقاطهما في منطقة بني عباس (30° 10'W, 2° 10'N).

تم فحص تأثير الإخصاء على العديد من جوانب نشاط الغدة الدرقية. في فئران ويستار، تُظهر المعاملات التي تم قياسها (مؤشر نمو الغدة الدرقية ووزن الغدة الدرقية، وتركيز الحمض النووي، ومؤشر الانقسام وكثافة عدد خلاي الغدة الدرقية، ومصل TSH وتركيز مستقبلات TSH في الغدة الدرقية) أن جنس المنشطات يؤثر على نمو الغدة الدرقية من خلال التدخل في إفراز TSH وتنظيمه عدد المستقبلات في الغدة الدرقية. يؤدي الإخصاء إلى انخفاض كبير في تركيزات هرمون التستوستيرون ومستقبلات الأندروجين في الدم والغدة الدرقية، في حين أن حقن التستوستيرون يسهل النشاط الانقسامى وينظم أيضًا مستقبلاته الخاصة في الغدة الدرقية في الفئران في أي عمر. يظل مستوى cAMP دون تغيير بين الفئران المخصية والسليمة بعد تحفيز TSH. مما يشير إلى أن تأثير الإخصاء والعلاج لهما تعديل هرمون التستوستيرون في إفراز هرمون الغدة الدرقية من خلال التأثير المباشر على الغدة الدرقية خارج مسار cAMP. يبقى امتصاص اليود المحفز بـ TSH دون تغيير بعد الإخصاء.

يؤثر الإخصاء على المظهر النسيجي بشكل متغير للغاية، في أنواع القوارض من فصيلة الجربيل، والجربيل والميريون. إن إعطاء التستوستيرون، فيا لدمج بعد فترة إخصاء قصيرة، يحفز بشكل كبير الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى زيادة كبيرة في إجمالي T3. ومع ذلك، فإن العلاج بعد 50 يومًا من الإخصاء يؤدي إلى انخفاض إجمالي T3 في النمنمة الخيالية، وفي الجربوع إلى انخفاض في إجمالي T4 وزيادة في إجمالي T3، والذي يظل أقل بكثير من عنصر التحكم.

في نهاية هذا التأليف البيليوغرافي، يبدو واضحًا أن الإخصاء والعلاج بالتستوستيرون يؤثران بشكل مباشر وغير مباشر على عمل الغدة الدرقية في الأنواع الثلاثة.

الكلمات الرئيسية: القوارض؛ إخصاء؛ غدة درقية؛ لخصية. هرمون التستوستيرون. مستقبلات الأندروجين [AR]؛ الترابط.

Abstract

The objective of our work is a bibliographic study on the effect of castration on the thyroid function in some rodents of the two families; murids: the wistar rat (*Rattus norvegicus*) and gerbillids: the gerbil (*Gerbillus gerbillus*) and the merion (*Merions lybicus*). These are two nocturnal species caught in the Béni-Abbès region (30° 7'N, 2°10'W).

The effect of castration has been examined on several aspects of thyroid activity. In wistar rats, the parameters measured (thyroid growth index [thyroid weight, DNA concentration, mitotic index and thyrocyte number density, serum TSH and concentration of TSH receptors in the thyroid) show that steroids sex influence thyroid growth by interfering with TSH secretion and regulating the number of receptors in the thyroid. Castration induces a significant decrease in serum and thyroid testosterone and androgen receptor concentrations in the thyroid, while injection of testosterone facilitates mitogenic activity and up regulates their own receptors in the thyroid gland in rats at any age. The cAMP level remains unchanged between castrated and intact rats after TSH stimulation. Indicating that the effect of castration and treatment has testosterone modifying thyroid hormone secretion through a direct effect on the thyroid off the cAMP pathway. TSH-stimulated iodine uptake remains unchanged after castration.

Castration affects the histological appearance in a very variable way, in species of rodents of the gerbilidae family, the gerbil and the Merion. The administration of testosterone, in the Merion after a short castration period, significantly stimulates the thyroid, resulting in a significant increase in total T3. However, treatment after 50 days of castration leads to a decrease in total T3 in the fairy wren, and in the gerbil to a decrease in total T4 and an increase in total T3, which remains considerably lower than that of the control.

At the end of this bibliographical synthesis, it appears clearly that castration and treatment with testosterone directly and indirectly influence the functioning of the thyroid gland in the three species.

Keywords: Rodents; castration; thyroid; testicle; testosterone; Androgen receptor (AR); interrelation.

Sommaire

Remerciements.....	i
Dédicace.....	ii
Abstract.....	vi
Sommaire	vii
Liste des Figures.....	xi
Introduction Générale	1
Étude bibliographique.....	3
1.1 La glande thyroïde.....	4
1.1.1 La structure	4
1.1.2 Les hormones thyroïdiennes	5
1.1.3 La biosynthèse, régulation et mode d'action des hormones	6
1.1.3.1 La biosynthèse des hormones thyroïdiennes	6
1.1.3.2 La régulation des hormones thyroïdiennes	8
1.1.3.3 Le mode d'action des hormones thyroïdiennes	9
1.1.3.3.1 Le mode d'action génomique.....	9
1.1.3.3.2 Le mode d'action non génomique.....	10
1.1.3.3.2.1 Actions membranaires et cytoplasmiques	10
1.1.3.3.2.2 Actions mitochondriales.....	11
1.1.4 Action physiologique des hormones thyroïdiennes	11
1.1.4.1 Effet sur la croissance et le développement.....	11
1.1.4.1.1 Croissance et développement des os	12
1.1.4.1.2 Croissance et développement de système nerveux central	12
1.1.4.2 Effet métabolique des hormones thyroïdiennes.....	12
1.1.4.2.1 Métabolisme basal.....	12

1.1.4.2.2	Métabolisme glucidique	12
1.1.4.2.3	Métabolisme lipidique	13
1.1.4.2.4	Métabolisme protéique	13
1.1.4.2.5	Métabolisme minérale de l'eau	13
1.1.4.3	Effets tissulaires	13
1.1.4.3.1	Au niveau du système cardiovasculaire.....	14
1.1.4.3.2	Au niveau musculaire	14
1.1.4.3.3	Au niveau du tube digestif	14
1.1.4.3.4	Au niveau de l'os et du squelette	14
1.1.4.3.5	Au niveau du système reproducteur	14
1.1.4.3.6	Au niveau du système respiratoire	14
1.1.4.3.7	Au niveau de la peau et les dents	15
1.1.4.3.8	Au niveau sympathomimétique	15
1.2	Les testicules	16
1.2.1	La structure	16
1.2.2	Les androgènes.....	19
1.2.2.1	Testostérone	19
1.2.2.2	Contrôle de la production des androgènes par l'axe hypothalamohypophysaire 19	
1.2.2.3	La biosynthèse des androgènes	20
1.2.3	Action physiologique de testostérone.....	21
1.2.4	Les récepteurs androgènes	22
1.2.4.1	Mode d'action génomique des récepteurs des androgènes.....	23
1.2.4.2	Mode d'action non génomique des récepteurs des androgènes	23
1.3	Interrelation entre la glande thyroïde et les testicules.	24
1.4	L'effet d'hormone sexuelle male sur la fonction thyroïdienne.....	25
1.5	L'effet de la thyroïde sur les testicules	26

1.6	Etude comparative des variations saisonnières des activités testiculaires et thyroïdiennes chez deux espèces des rongeurs déserticoles (<i>Gerbillus gerbillus</i>) (<i>Psammomysobesus</i>).....	27
	Matériel et Méthodes	29
2.1	Le matériel et Les méthodes	30
2.1.1	Le matériel	30
2.1.1.1	Animaux	30
2.1.2	Procédés expérimentaux	30
2.1.2.1	Castration.....	30
2.1.2.2	Traitement de testostérone.....	30
2.1.2.3	Sacrifice et prélèvement d'échantillons.....	30
2.1.3	Les méthodes d'études	31
2.1.3.1	Technique histologique	31
2.1.3.2	Mesures d'indices de croissance thyroïdienne.....	31
2.1.3.3	Radioimmunos dosage de la TSH	31
2.1.3.4	Dosage des récepteurs TSH.....	31
2.1.3.5	Taux de sécrétion d'hormones thyroïdiennes.....	32
2.1.3.6	Incorporation d'iode	32
2.1.3.7	Dosage de l'AMPc.....	33
2.1.3.8	Techniques de dosage radio-immunologique des hormones thyroïdiennes : ..	33
2.1.3.9	Extraction des stéroïdes du tissu thyroïdien	33
2.1.3.10	Dosage radio immunologique de la testostérone sérique et thyroïdienne	34
2.1.3.11	Dosage des récepteurs aux androgènes	34
	RÉSULTATS	35
3.1	L'histologie de la thyroïde	36

3.2	L'indice de croissance (poids de la thyroïde, concentration d'ADN, l'indice mitotique, Densité numérique)	38
3.1.1	Au niveau de poids de la glande thyroïde.....	38
3.1.2	Concentration d'ADN	39
3.1.3	Indice mitotique	40
3.1.4	Densité numérique (Nv)	41
3.3	Concentration plasmatique de TSH sérique.....	42
3.4	Concentration des Récepteurs TSH [R-TSH]	43
3.5	Taux d'hydrolyse de la thyroglobuline.....	44
3.6	Taux d'AMPc.....	45
3.7	Taux d'incorporation d'iode	46
3.8	Concentration plasmatique de T3 et de T4	47
3.9	Effet de la castration sur le taux plasmatique et intra thyroïdienne de la testostérone...	49
3.10	Récepteurs aux androgènes [RA].....	50
3.11	Discussion	51
	Conclusion et perspectives	53
	Références Bibliographiques	55

Liste des Figures

Figure 1 : Localisation de la glande thyroïde [106]	4
Figure 2 : l'histologie de la thyroïde [89]	5
Figure 3 : La structure chimique de l'atriiodothyronine[89]	6
Figure 4 : La structure chimique de la thyroxine [89].....	6
Figure 5 : les étapes de synthèse des hormones thyroïdiennes [90].....	7
Figure 6 : Désiodation de T4 un anneau externe pour produire T3 et l'anneau interne pour produire rT3. Les zones en surbrillance représentent les sites de désiodation. [91]	8
Figure 7 : Régulation de l'axe thyroïdienne [89].....	9
Figure 8 : l'action intranucléaire des hormones thyroïdiennes [90].....	10
Figure 9 : principaux effets des hormones thyroïdiennes [90]	16
Figure 10 : Structure générale de testicule [92]	18
Figure 11 : coupe transversale du testicule [95].....	18
Figure 12 : schéma de la régulation hormonale [96].....	20
Figure 13 : voies de biosynthèse des androgènes [97]	21
Figure 14 : Organisation génique et principaux domaines fonctionnels du récepteur aux androgènes [98].....	23
Figure 15 : Effets génomiques et non génomiques de la testostérone [99].	24
Figure 16 : Histologie des follicules thyroïdiens du Mériion (<i>Merions lybicus</i>) mâle adulte capturé en période de reproduction (printemps) dans la région de Béni-Abbès [30° 7' N, 2° 10' O, Béchar, Algérie]. [106].	37
Figure 17 : Effet de la castration ([gonadectomized) sur le poids absolu de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons.(a) Animaux castrés ; (a)Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]	38

Figure 18 : Effet de la castration (gonadectomized) sur le poids relatif de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. (a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]... 39

Figure 19 : Effet de la castration (gonadectomized) sur la concentration d'ADN de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. (a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51] 40

Figure 20 : Effet de la castration (gonadectomized) sur l'indice mitotique de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons.(a) Animaux castrés ; (b)Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51] 41

Figure 21 : Effet de la castration (gonadectomized) sur la densité numérique des thyrocytes chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons(a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]..... 42

Figure 22 :Effet de la gonadectomie sur le titre sérique de TSH chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. (a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51] 43

Figure 23 : Effet de la gonadectomie sur la concentration des récepteurs de la TSH. Chaque valeur est la moyenne SEM de 5 échantillons regroupés de 15 à 30 rats. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. Animaux intacts par;(a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51] 44

Figure 24 : Taux d'hydrolyse de la thyroglobuline chez des souris mâles intactes et castrées La TSH (100 mU) a été administrée à tous les animaux sauf ceux présentés à 0 h. La thyroglobuline a été marquée avec ^{131}I 12 h avant que les animaux ne soient sacrifiés. Le taux d'hydrolyse de la thyroglobuline a été mesuré comme la proportion de ^{131}I marqué libéré sous forme d'iodotyrosines et d'iodothyronines sur 20 h de culture des lobes thyroïdiens. Les valeurs indiquées sont la moyenne \pm SEM de six à huit expériences. X, $P < 0,05$; XX, $P < 0,025$; XXX, $P < 0,005$. [58]..... 45

Figure 25 : Effet de la TSH sur les niveaux d'AMPC thyroïdien chez des souris mâles intactes et castrées. Les lobes thyroïdiens ont été préincubés pendant 30 min dans du tampon bicarbonate KrebsRinger contenant 10 mM de théophylline. Les lobes ont ensuite été incubés dans du milieu frais de même composition, avec ou sans TSH (10 mU/ml), pendant 20 min. Les niveaux d'AMPC dans les homogénats de glandes ont été mesurés par RIA. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM d'un groupe de six à huit animaux. *, P < 0,05. NS : Non significatif [58]..... 46

Figure 26 : Incorporation d'iode dans les glandes thyroïdes de souris mâles intactes et castrées. Après une préincubation de 90 min, les lobes thyroïdiens ont été incubés pendant 30 min dans du milieu contenant du Na¹³¹I (1/xCi/ml), du Na¹²⁷I (0,25/xg/ml) et, le cas échéant, de la TSH. Le précipité d'acide trichloroacétique de l'homogénat de glande a été dosé pour ¹³¹I. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM d'un groupe de six à huit animaux. *, P < 0,05 NS : Non significatif [58]. 47

Figure 27 : Concentrations plasmatiques moyennes en T4 et T3 totales (ng/ml) de la glande thyroïde chez le Mériion (*Merions lybicus*) mâle adulte castrée et castrée puis traitée à la testostérone, capturée dans la région de béni-Abbès (30° 7'N, 2° 10'O, Béchar, Algérie [106] . 48

Figure 28 : Concentrations plasmatiques moyennes en T4 et T3 totales (ng /ml) de la glande thyroïde chez la Gerbille (*Gerbillus gerbillus*) mâle adulte castrée et castrée puis traitée à la testostérone, capturée dans la région de béni-Abbès (30° 7'N, 2° 10'O, Béchar, Algérie) [106] 49

Liste des tableaux

Tableau 1 : Le poids moyen et la température des deux testicules chez 3 espèces (sujet adultes) [93 ; 94]..... 17

Tableau 2 : Régime de remplacement de la testostérone chez les rats gonadectomisés 32

Liste des abréviations

BMR	Basalmetabolic Rate
DIT	Diodothyrosine
E2	Estradiol
FSH	Hormone de Stimulation Folliculaire
GDX	Gonadectomie
GH	Hormone de Croissance
GNRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
HPT	Axe Hypophyse-Hypothalamus-Glande Thyroïde
HT	Hormone Thyroïdienne
LBD	Domaine des Liaisons de Ligands
LH	L'hormone Lutéinisante
MIT	Monoiodotyrosine
PP	Postpartum
RA	Récepteurs Aux Androgènes
RE	Récepteursandrogènes
RT	Les Récepteursnucléaires des Hormones Thyroïdiennes
R-TSH	Récepteurs de TSH
STAR	Steroidogenic Acute Regulatory Protein
T3	Thryiodothyinine
T4	Thyroxine
TESTISE	Testicules
TG	Thyroglobuline

TGB	Thyroxine Globuline Binding
TGBPA	Préalbumine de Liaison A La Thyroxine
TRH	Thyréotropine Hormone
TSH	Thyroïde Hormone Stimulante

Introduction

La fonction reproductrice et la fonction thyroïdienne assurent un rôle majeur dans l'organisme du vivant : la première assure la pérennité de l'espèce et la seconde exerce son activité sur tous les tissus et particulièrement le métabolisme énergétique.

La thyroïde est une glande exclusivement endocrine que l'on rencontre chez tous les vertébrés avec la même unité histologique et fonctionnelle : follicule ou vésicule thyroïdien. Les hormones thyroïdiennes contrôlent la maturation de nombreux organes durant la période périnatale et participent au maintien de l'homéostasie chez l'adulte. Elles interviennent dans le développement, la maturation et la croissance de nombreux tissus et organes. Un rôle essentiel des hormones thyroïdiennes est de favoriser la calorigenèse en augmentant la consommation d'oxygène et la synthèse d'ATP (Adénosine Tri Phosphate) dans de nombreux organes, dont le foie et les muscles. Le contrôle du fonctionnement de la glande thyroïde et de sa croissance est principalement régulé par la TSH (Thyrotropin stimulating hormone) synthétisé par l'hypophyse en réponse à la sécrétion hypothalamique de la TRH (Thyrotropin releasing hormone). Une boucle de rétrocontrôle permet aux hormones thyroïdiennes de moduler la sécrétion de TRH et de TSH et de maintenir ainsi la quantité adéquate d'hormone thyroïdienne circulante.

L'existence d'une réelle interaction entre le testicule et la thyroïde a été mise en évidence grâce, essentiellement, à l'ablation ou au traitement hormonal de l'une des deux glandes et l'étude de son influence sur la seconde. Des effets réciproques très différents sont alors notés : stimulateurs ou inhibiteurs. Cependant, très peu de travaux ont étudié l'interaction de la fonction testiculaire sur les différents niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyse-thyroïde, comme chez le rat de laboratoire (Chen et Wilfisch, 1979 ; Pekary et al., 1990), chez l'Homme (Marugo et al., 1991), chez le rat wistar au niveau de l'indice de croissance : le poids de la glande thyroïde poids absolu (mg) et relatif (mg / 100g de poids corporel), la concentration d'ADN, indice mitotique et la densité numérique (banu et al., 2002), au niveau de l'histologie de la glande thyroïde et le dosage radio immunologique de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3) chez deux espèces des zones arides Le mériion et la gerbille.

Dans ce travail, nous avons essayé de faire une étude bibliographique sur l'effet de la castration sur la fonction thyroïdienne chez quelques rongeurs : deux espèces appartenant à la famille des gerbillidés : la gerbille, le mériion et des muridés le rat wistar. Ces travaux consultés sont réalisés

dans le but de mieux comprendre l'interrelation testicule-thyroïde pour savoir : Est-ce que la thyroïde pourrait être une cible des androgènes testiculaire ?

Notre mémoire est divisée en quatre parties, la première partie concernent les données de base et la mise au point bibliographique sur les activités thyroïdienne et reproductrice et leurs interrelations. La deuxième partie est consacrée à la description du matériel et des techniques réalisées dans nos travaux. Les résultats sont présentés dans la troisième partie. Une discussion globale de l'ensemble des travaux analysés est abordée dans la quatrième partie.

1

Premier Chapitre

Étude bibliographique

1.1 La glande thyroïde

1.1.1 La structure

La glande thyroïde est l'une des nombreuses glandes associées au système endocrinien que l'on rencontre chez tous les vertébrés avec la même unité histologique et fonctionnelles : follicule et vésicules thyroïdien. Cependant, ces vésicules peuvent être plus ou moins isolés dans la région cervico-thoracique chez les vertébrés inférieure [01] dans les autres classes des vertébrés elle est constituée de deux lobes séparés par un isthme. La thyroïde est la seule glande capable de stocker sa production hormonale sous forme de précurseurs [02].

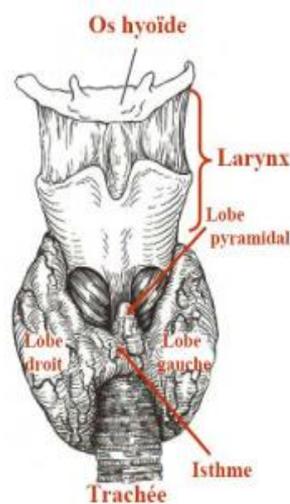


Figure 1 : Localisation de la glande thyroïde [106]

Histologiquement, La thyroïde est composée de nombreux follicule entouré d'une capsule fibreuse, qui forme des cloisons qui divisent le parenchyme en plusieurs lobules [3]. Les cloisons contiennent également les nerfs et les vaisseaux sanguins alimentant chaque lobule [3]. Chaque lobule contient 20- 40 follicules ronds, de 200 μm de diamètre moyen et bordée par un épithélium cylindrique simple, plat à bas, selon l'état d'activité fonctionnelle ; plus le follicule, est active plus l'épithélium est grand [4, 3, 5]. Les cellules folliculaires ont des petits noyaux sombres et uniformes qui sont situés au centre, et certaines ont un cytoplasme granulaire abondant, une variante connue sous le nom cellules de Hürthle [3, 5]. Les polsters de Sanderson, qui sont de petits follicules s'étendant dans les espaces centraux des follicules plus grands, peuvent être vus dispersés dans toute la thyroïde, et ne doit pas être confondu avec des structures

papillaires [5]. Les follicules contiennent du colloïde, un matériau visqueux composé principalement de la protéine précurseur de l'hormone thyroïdienne, la thyroglobuline [3]. La glande thyroïde contient jusqu'à trois mois de thyroglobuline stockée dans le colloïde [3]. Le dernier type de cellule de la thyroïde est la cellule para folliculaire, ou cellule C, dérivée de la crête neurale par l'intermédiaire de corps ultimo branchial [3,5]. Les cellules para folliculaires forment des grappes comme le son nom l'indique à l'intérieur et entre les follicules, et se trouvent en concentration plus élevée dans les parties médianes et supérieures des lobes [3, 5]. Ces cellules forment et sécrètent de la calcitonine, qui participe ainsi dans l'homéostasie du calcium.

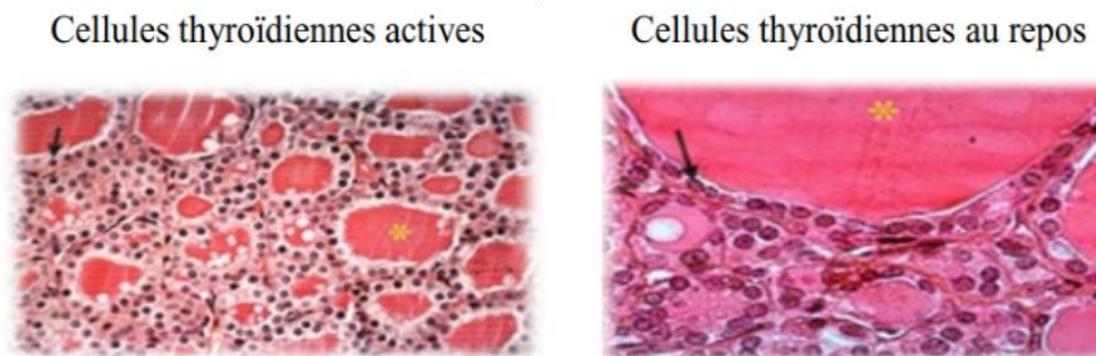


Figure 2 : l'histologie de la thyroïde [89]

1.1.2 Les hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde synthétise et sécrète deux hormones majeures, connues sous le nom de 3, 5, 3'-triiodothyronine (T3) (figure 03) et de thyroxine (T4) (figure 04). Ces hormones ont un rôle dans le métabolisme.

Ces molécules ont également des rôles critiques dans différentes fonctions de base de l'organisme. Le développement précoce du cerveau, la croissance somatique, la maturation osseuse, la synthèse des protéines et la régulation de la production de globules rouges.

Toutes ces fonctions sont régulées par la fixation de la forme active de l'hormone thyroïdienne T3 à des membres spécifiques de la famille des récepteurs nucléaires [06].

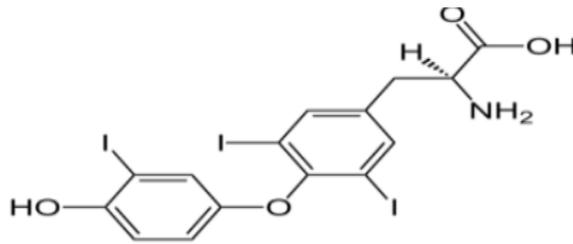


Figure 3 : La structure chimique de la triiodothyronine [89]

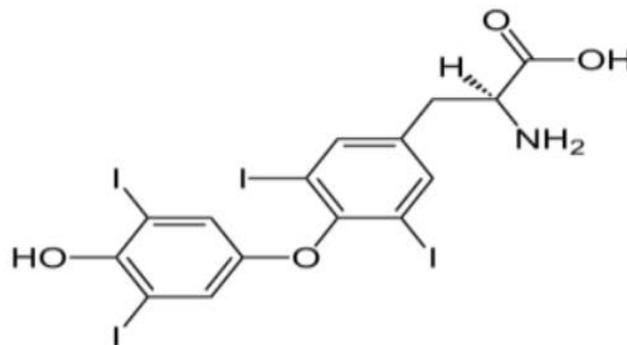


Figure 4 : La structure chimique de la thyroxine [89].

1.1.3 La biosynthèse, régulation et mode d'action des hormones

1.1.3.1 La biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes a lieu dans les cellules des follicules de la glande thyroïde. Cela implique plusieurs étapes ; le piégeage des iodures, l'organisation, le couplage, le stockage et la sécrétion. L'iode est indispensable à la production d'hormones thyroïdiennes. Il est considéré comme l'étape limitant de la production d'hormones thyroïdiennes.

Après le piégeage de l'iodure. Une fois dans le follicule l'iodure cellulaire est oxydé en iode. Il se combine avec les résidus de tyrosine dans la thyroglobuline (TG) pour former des moniodotyrosine (MIT) et d'iodotyrosine (DIT) (organisation). Couplage enzymatique du MIT et du DIT produit des intra thyroglobulines T3 et T4 qui est libéré de la cellule folliculaire pour être stocké dans le colloïde (couplage et stockage). Cela sert de prêt réservoir de stockage des hormones thyroïdiennes. Lors de la stimulation par TSH, des gouttes de colloïde sont phagocytées par les cellules folliculaires et sont digérées par des protéases, qui libèrent T3, T4, MIT et DIT. Les molécules MIT et DIT sont rapidement désiodés et leur iode est réutilisé pour la

synthèse hormonale ultérieure. T3 et T4 sont résistants à la désiodation et sont sécrétés par la cellule folliculaire dans la circulation (Figure 5)[07-08].

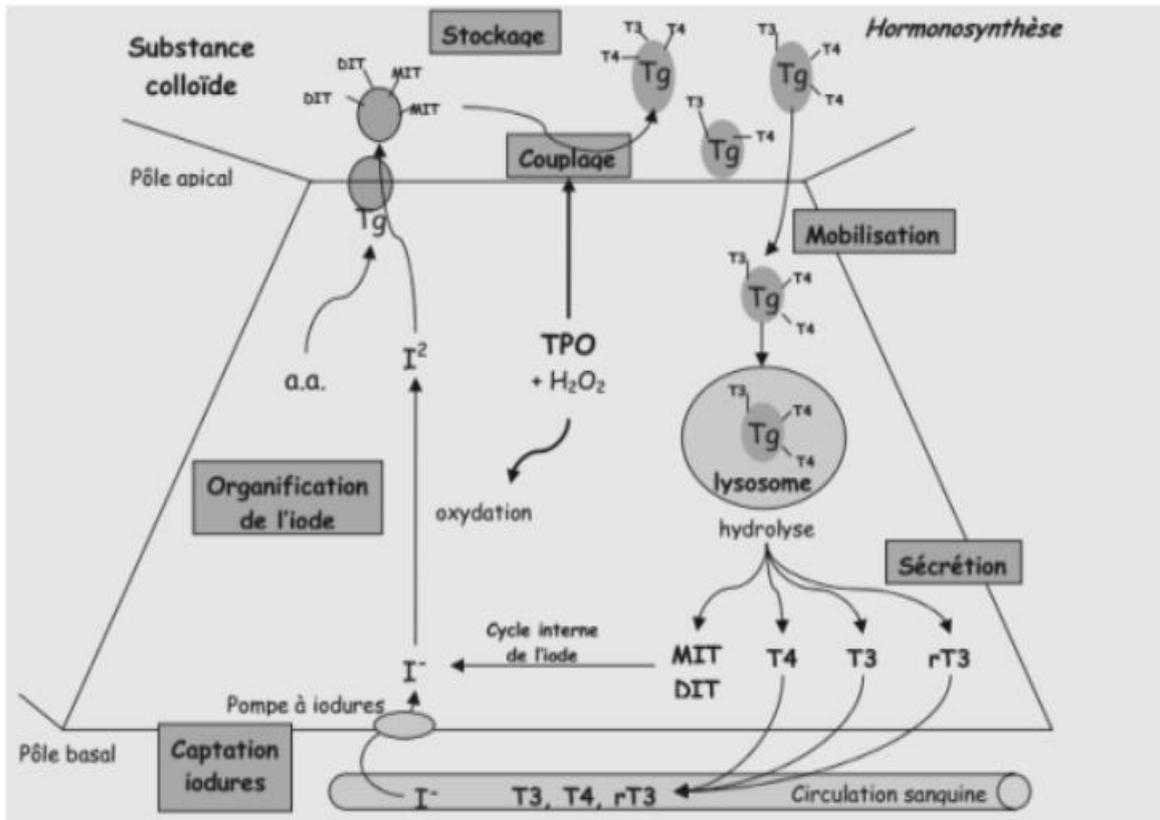


Figure 5 : les étapes de synthèse des hormones thyroïdiennes [90]

La T3 et la T4 sont produites à partir de la glande thyroïde ; cependant, T3 et T4 ne sont pas produits en quantités égales. La totalité de la T4 est produite dans la glande thyroïde alors que seule 20% de la T3 est produite directement à partir de la glande thyroïde. Les 80 % restants de T3 sont produits à partir du désiodation extrathyroïdienne de la T4. La désiodation extrathyroïdienne se fait principalement par le foie et/ou les reins. La désiodation de l'anneau extérieur du T4 molécule entraîne la production de T3 et la désiodation de l'anneau interne de la molécule T4 entraîne la production de T3 inverse (incomposé). Reportez-vous à (la figure 06). Bien que les principales hormones thyroïdiennes sont T3 et T4, il existe des preuves suggèrent que seule T3 a une activité hormonale, donc T4 sert de prohormone [07-09]. Une fois produites, les hormones thyroïdiennes circulent sous forme liées à une des trois protéines plasmatiques, liaison à la thyroxine globuline (TBG), la préalbumine de liaison à la thyroxine (TBPA) et

l'albumine. La plupart des T3 et T4 circulent liés au TBG et, dans une bien moindre mesure, il circule lié au TBPA et à l'albumine. [07-08]

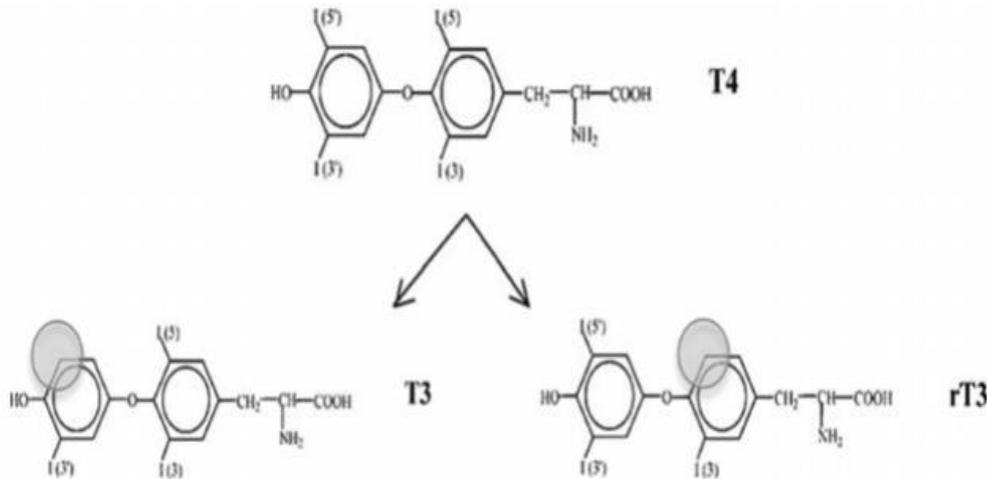


Figure 6 : Désiodation de T4 un anneau externe pour produire T3 et l'anneau interne pour produire rT3. Les zones en surbrillance représentent les sites de désiodation. [91]

1.1.3.2 La régulation des hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde, comme les autres glandes du système endocrinien, est contrôlé par un système de rétroaction impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde. La relation entre l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande thyroïde est appelé axe HPT. L'hypothalamus est responsable de la production et de la libération de la thyrotropine hormone (TRH), un tripeptide qui est sécrété dans le système veineux qui se draine vers la glande pituitaire. Au niveau anté hypophysaire, la TRH se lie aux récepteurs des cellules thyrotropes provoquant la production et la sécrétion de l'hormone hypophysaire (TSH) (thyroïde stimulating hormon), également connue sous le nom de thyrotropine. La TSH se lie aux récepteurs TSH dans les cellules folliculaires de la glande thyroïde provoquant la production et la sécrétion des hormones thyroïdiennes, T3 et T4. Comme pour toutes les glandes endocrines, la glande thyroïde présente un rétrocontrôle négatif assuré par la T3 et la T4 aux niveaux hypothalamique et hypophysaire. Ce rétrocontrôle négatif responsable du maintien des taux constants d'hormones circulantes (figure 07).[07 ; 08]

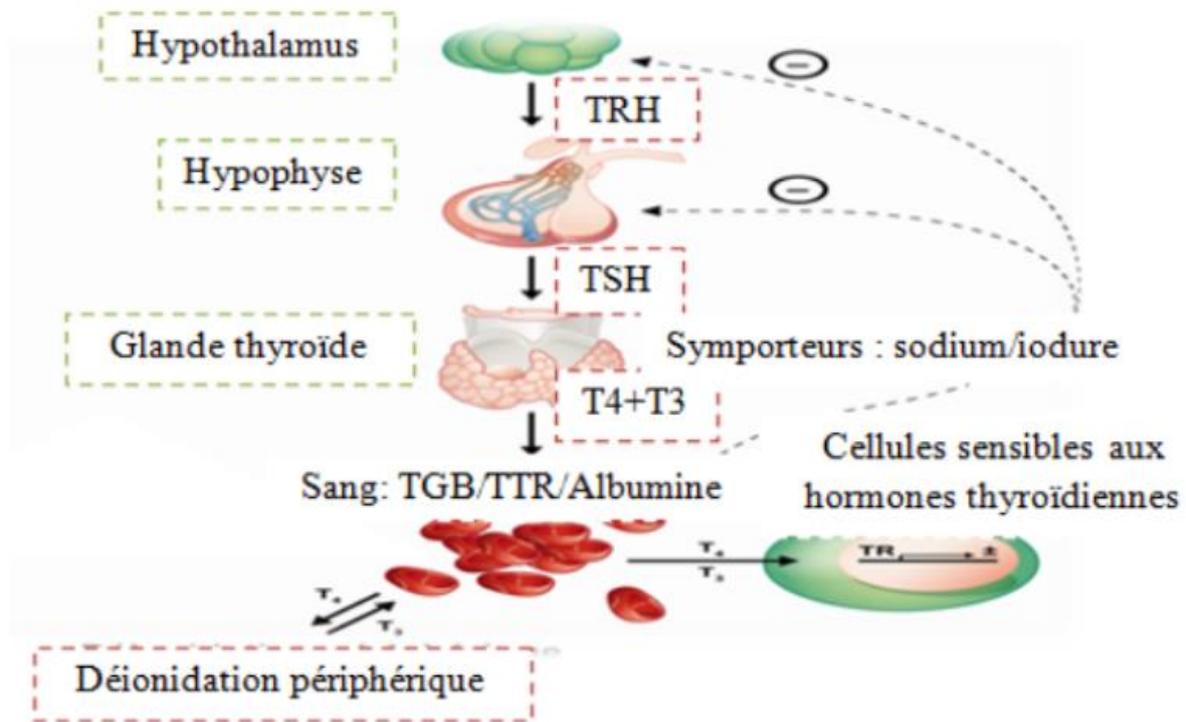


Figure 7 : Régulation de l'axe thyroïdien [89]

1.1.3.3 Le mode d'action des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes agissent directement en se liant à leurs récepteurs dans le noyau. cet effet est qualifié de génomique par les récepteurs nucléaire (TR). Or elle peut également agir selon diverses voies cytoplasmiques, ces effets sont qualifiés de non génomiques (cytoplasmique et mitochondriale).

1.1.3.3.1 Le mode d'action génomique

Il existe deux gènes TR qui codent pour quatre isoformes du récepteur de liaison de T3 [10, 10, 11 et 12]. Ainsi, chez le rat [13], a trois sous-types de récepteurs thyroïdiens ont été identifiés : TR α 1, TR β 1 et TR β 2, les deux premiers étant présents dans tous les tissus, alors que TR β 2 n'est exprimé qu'au niveau hypophysaire. Dans le testicule, TR α 1 est exclusivement exprimé. Les TR sont des facteurs de transcription qui présentent des domaines de liaison à l'ADN (DBD) et des domaines de liaison au ligand (LBD), auxquels T3 se lie[14].

L'activité de la transcription des TR est régulée par la T3 et par des protéines corégulatrices nucléaires. Ces protéines de corégulation nucléaire modulent l'activité de transcription des TR de manière dépendante de T3. En l'absence de T3, les corépresseurs agissent pour réprimer l'activité transcriptionnelle basale, alors qu'en présence de T3, les coactivateurs fonctionnent pour activer la transcription. [15]

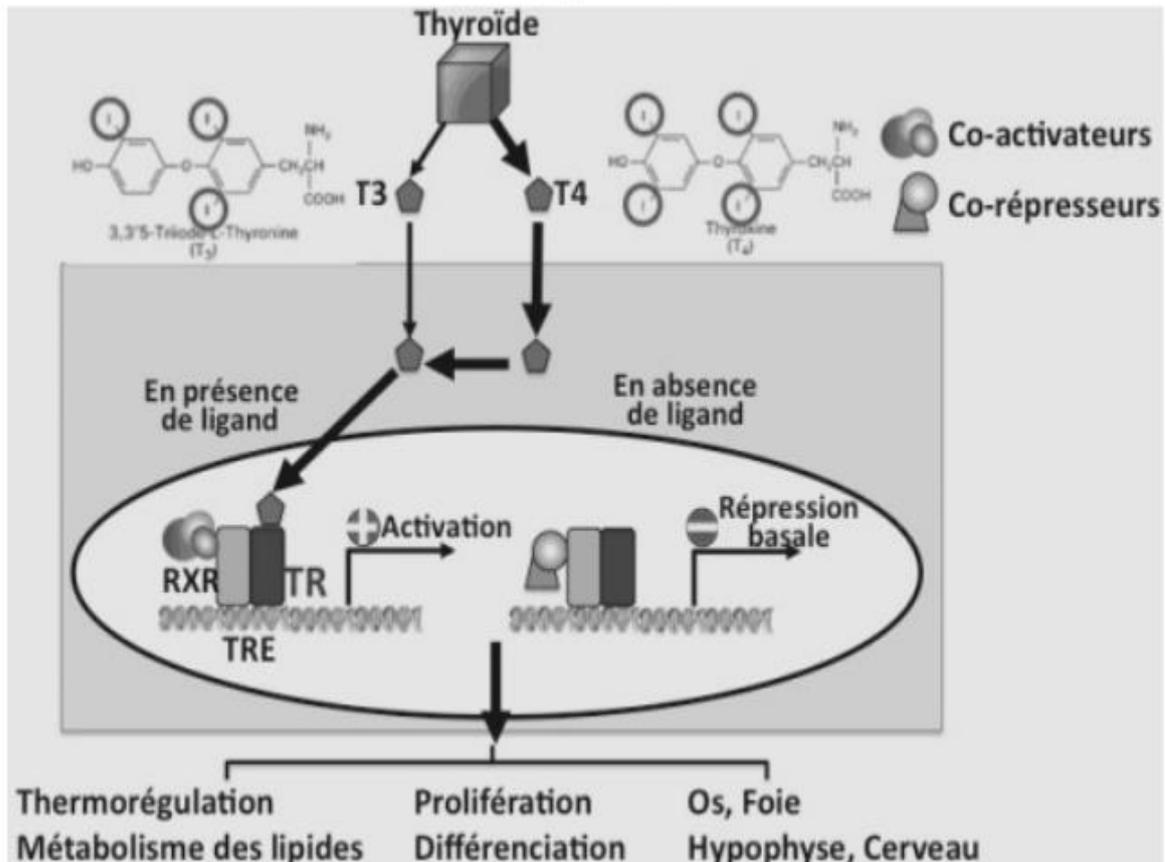


Figure 8 : l'action intranucléaire des hormones thyroïdiennes [90]

1.1.3.3.2 Le mode d'action non génomique

Dans le modèle d'action non génomique, la T3 est capable d'utiliser des signalisations membranaires telles que les voies de kinases ou la voie de la calmoduline (Davis and Davis, 1996).

1.1.3.3.2.1 Actions membranaires et cytoplasmiques

Cette action est plus rapide. La T3, la T4 et d'autres triiodothyronines sont impliquées. Au niveau membranaire, il existe plusieurs récepteurs qui se lient préférentiellement à T3 ou T4, à

l'origine de l'entrée et de la sortie du calcium et de la mobilisation du calcium intracellulaire à partir du réticulum sarcoplasmique.

La T3 agit également sur l'ouverture des canaux sodiques et potassiques. [16]

Ainsi, *in vivo*, la T4 a modifié les activités thermogéniques et lipolytiques des catécholamines en 30 minutes.

Certains de ces effets non génomiques initiaux peuvent avoir des effets secondaires sur les processus transcriptionnels génomiques par différentes voies.

Ces effets non génomiques rapides ont été largement documentés, mais leurs mécanismes exacts restent mal compris.

1.1.3.3.2 Actions mitochondriales

L'action des hormones thyroïdiennes est complexe, combinant des effets génomiques et non génomiques.

Il existe tout d'abord une action immédiate de la T3, mais aussi d'autres iodothyronines sur la chaîne respiratoire et la production d'ATP.

D'autres effets sont dits rapides et interviennent en quelques heures. Ils impliquent des mécanismes génomiques extranucléaires avec la transcription du génome de l'organite par le biais de récepteurs mitochondriaux à la T3.

Enfin les hormones thyroïdiennes stimulent la mitochondriogenèse, ce qui implique une transcription coordonnée de gènes nucléaires et mitochondriaux. [17]

1.1.4 Action physiologique des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle général dans l'accélération du métabolisme de l'organisme, mais aussi des effets spécifiques sur des tissus différents. [18]

1.1.4.1 Effet sur la croissance et le développement

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la croissance et le développement, en particulier du système nerveux central et des os.

1.1.4.1.1 Croissance et développement des os

Pendant la vie fœtale, les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la différenciation et la maturation osseuse, leur absence induit un retard d'ossification épiphysaire. Au cours de la période post-partum, les hormones thyroïdiennes deviennent Essentiel à la croissance et continue à contrôler la maturation et différenciation osseuse. Ils sont associés à la GH (hormone croissance).

Les hormones thyroïdiennes mûrissent et ossifient le cartilage par la stimulation de GH. Ainsi, l'hypothyroïdie chez les enfants conduit au nanisme. Chez les adultes, elles pourrait induire des risques ostéoporose. [19]

1.1.4.1.2 Croissance et développement de système nerveux central

L'effet sur le système nerveux central est surtout dans les premiers mois de la vie. leurs actions sont cruciales. Elles participent aux mécanismes de maturation et d'établissement des connexions neuronales et de myélinisation. Le Déficit en hormones thyroïdiennes pendant cette période induit à un retard mental sévère (créatinisme). Même si, Après 2 ans, l'hypothyroïdie a peu d'effet sur développement intellectuel. [19]

Chez les adultes, un manque d'hormones ralentit l'intelligence, et les sujets deviennent somnolents. Au lieu de cela, les sujets avec un excès d'hormones thyroïdiennes sont trop irritables, réagissant de manière excessive à lui et son environnement.

1.1.4.2 Effet métabolique des hormones thyroïdiennes

1.1.4.2.1 Le métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes augmentent l'activité métabolique, donc la consommation d'O₂. Le BMR (Basal Metabolic Rate) est passé de 60 à 100 %. Ils sont impliqués dans le métabolisme thermique par la production de la chaleur [18]. Par conséquent, l'hypothyroïdie peut être accompagnée de frissons, tandis que L'hyperthyroïdie se caractérise par une intolérance à la chaleur. [19]

1.1.4.2.2 Le métabolisme glucidique

A doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes favorisent l'effet de l'insuline sur la synthèse et sur l'utilisation du glycogène et du glucose. [16]

A fortes doses, ils augmentent l'absorption intestinale du glucose et la dégradation du glycogène. Les hormones thyroïdiennes inhibent l'action de l'insuline en accélérant sa dégradation. [19]

1.1.4.2.3 Le métabolisme lipidique

Théoriquement, les hormones thyroïdiennes stimulent le métabolisme lipidique, c'est-à-dire la synthèse des lipides, leur mobilisation et leur catabolisme. En fait, plus spécifiquement, c'est la dégradation qui est favorisée par rapport à la synthèse. En effet, l'excès d'hormones thyroïdiennes provoque une diminution des réserves lipidiques et des taux plasmatiques de triglycérides, phospholipides et cholestérol. Elles exercent un effet hypocholestérolémiant. [19]

1.1.4.2.4 Métabolisme protéique

Sur le métabolisme des protéines, on observe qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes, elles augmentent la synthèse protéique, ce qui joue un rôle dans leur action thermodynamique. Grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes.

Cependant, à trop forte dose, ils ont un effet catabolique, ils augmentent la synthèse des enzymes protéolytiques : Par conséquent, dans un corps en pleine croissance, l'hypothyroïdie peut causer un retard de croissance et l'hyperthyroïdie peuvent l'arrêter. [18][20][19]

1.1.4.2.5 Métabolisme minérale de l'eau

Les hormones thyroïdiennes agissent en augmentant la filtration du flux sanguin glomérulaire et rénal, et elles participent à la régulation du métabolisme du phosphate et du calcium.

En cas d'hyperthyroïdie, le bilan phosphore-calcium est négatif, dû à l'augmentation de l'excrétion urinaire de phosphore et de calcium, qui peut entraîner une perte osseuse et des fractures pathologiques. [19]

1.1.4.3 Effets tissulaires

Par leur action omniprésente, les hormones thyroïdiennes interviennent dans la régulation d'un grand nombre de fonctions tissulaires, dont certains exemples sont (figure 09)[19] :

1.1.4.3.1 Au niveau du système cardiovasculaire

Elles augmentent la réactivité du cœur aux catécholamines en circulation. Elles augmentent la fréquence cardiaque (un effet chronotrope +) et la force de contraction (ionotrope+), et facilite la vitesse de conduction (dromotrope+). Ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque. En réponse à la charge thermique, il entraîne également une vasodilatation périphérique pour éliminer la chaleur supplémentaire. En effet L'hypothyroïdien entraîne une bradycardie tandis que l'hyperthyroïdien entraîne une tachycardie. [19][21][18][20]

1.1.4.3.2 Au niveau musculaire

Les hormones thyroïdiennes contrôlent la contraction musculaire et le métabolisme de la créatine. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une augmentation du volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes). Et l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères. [19]

1.1.4.3.3 Au niveau du tube digestif

Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale: une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée. [18][20][19]

1.1.4.3.4 Au niveau de l'os et du squelette

Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant comme même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroïdie. [18][20]

1.1.4.3.5 Au niveau du système reproducteur

La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité. [22][20]

1.1.4.3.6 Au niveau du système respiratoire

Se manifeste par son rôle dans la production de surfactant, influençant ainsi le développement des poumons

1.1.4.3.7 Au niveau de la peau et des dents

On constate qu'elles sont nécessaires au développement et à l'éruption des dents.

Dans la peau, elle est importante pour la croissance et la maturation de l'épididyme et des follicules pileux. [21]

Aussi l'hypothyroïdie entraîne la formation de dépôts dans divers tissus et donne à la peau une consistance flasque suite à la diminution de la dégradation des glycosaminoglycanes (en particulier la mucine). De plus, la peau est sèche en raison d'une diminution de la sécrétion des glandes sudoripares et sébacées [19]

1.1.4.3.8 Au niveau sympathomimétique

Les hormones thyroïdiennes augmentent la réactivité des cellules cibles aux catécholamines des surrénales et du système nerveux sympathique. Les hormones thyroïdiennes sont permissives et entraînent donc une augmentation de la production de récepteurs cellulaires cibles de catécholamines spécifiques. [21][19].

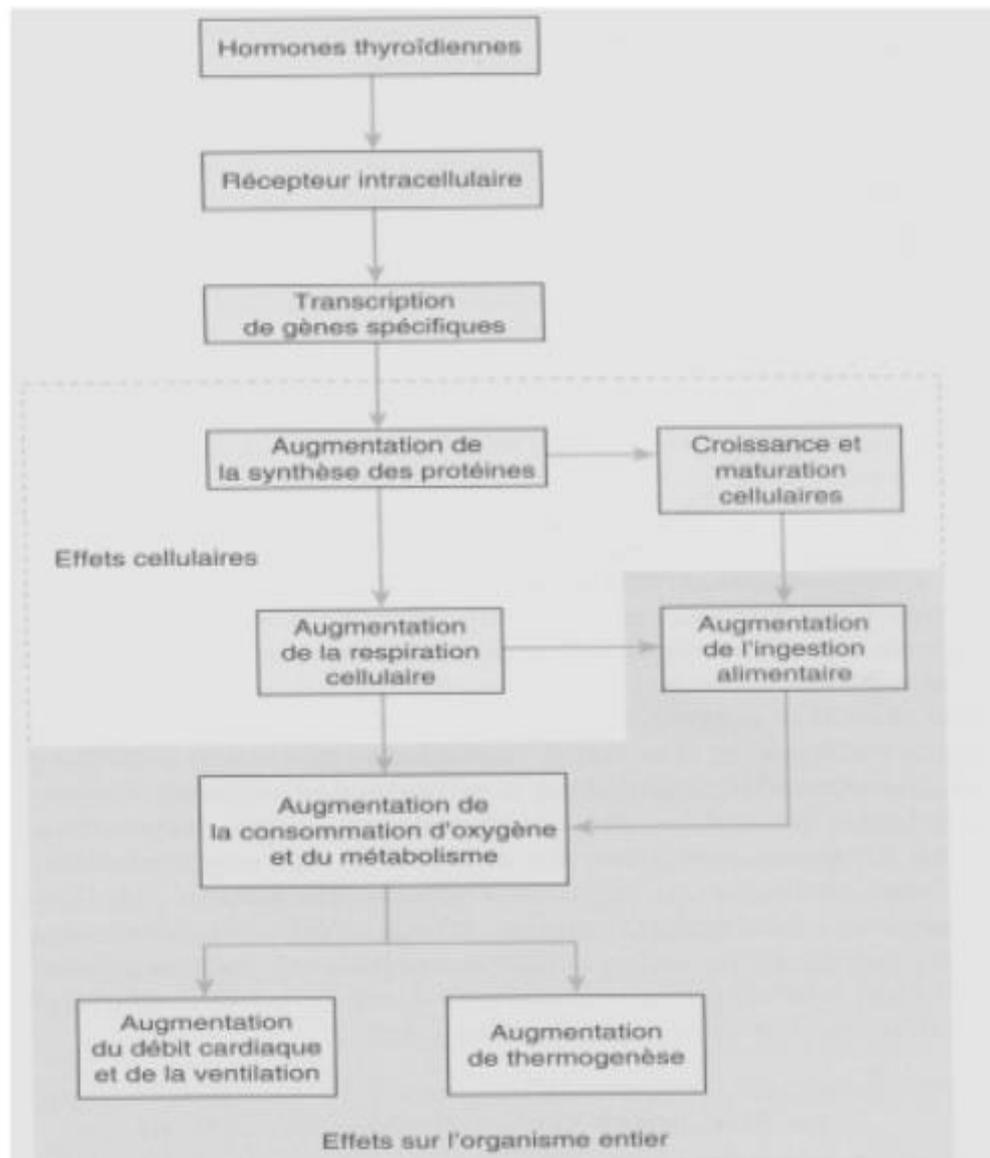


Figure 9 : principaux effets des hormones thyroïdiennes [90]

1.2 Les testicules

1.2.1 La structure

Les testicules sont deux structures ovoïdes situées dans le scrotum et qui produisent des spermatozoïdes et de la testostérone [23]. Le poids des testicules dépend de l'âge et de l'espèce (tableau 01). Ils descendent dans les bourses chez tous les jeunes mammifères. Cette localisation permet le déroulement normal de la spermatogénèse en maintenant une température des testicules 4° à 7° en-dessous de celle de corps. Alors que, les hautes températures peuvent provoquer une stérilité temporaire. Il faut noter que chez les rongeurs les testicules ne

descendent qu'au cours de l'activité sexuelles. Chez la plupart des mammifères, les testicules sont suspendus dans le scrotum[24].

Espèce	Poids [grammes]	Températures des testicules
Rat	3.5	33°C
Souris	0.2	-
Lapin	6	36.7°C

Tableau 1 : Le poids moyen et la température des deux testicules chez 3 espèces (sujet adultes)[93 ; 94]

Chaque testicule comporte une enveloppe fibreuse, l'albuginée à partir de laquelle partent des cloisons limitant un très grand nombre de lobules testiculaire. Chaque lobule est formé par groupement de canaux et de tubes séminifères à l'intérieur des quels s'effectuent la maturation des cellules de la lignée germinale et la formation de spermatozoïde. Le tube séminifère confluent en tube excréteur de plus en plus volumineux : le tube droit puis le rétestis, enfin les cônes efférents ; ces derniers se jettent dans l'épididyme (Figure 10). Entre les tubes séminifères, se trouve les cellules interstitielles (cellule de Leydig)(Figure 11) qui élaborent les hormones sexuelles males (la testostérone) [25][26].

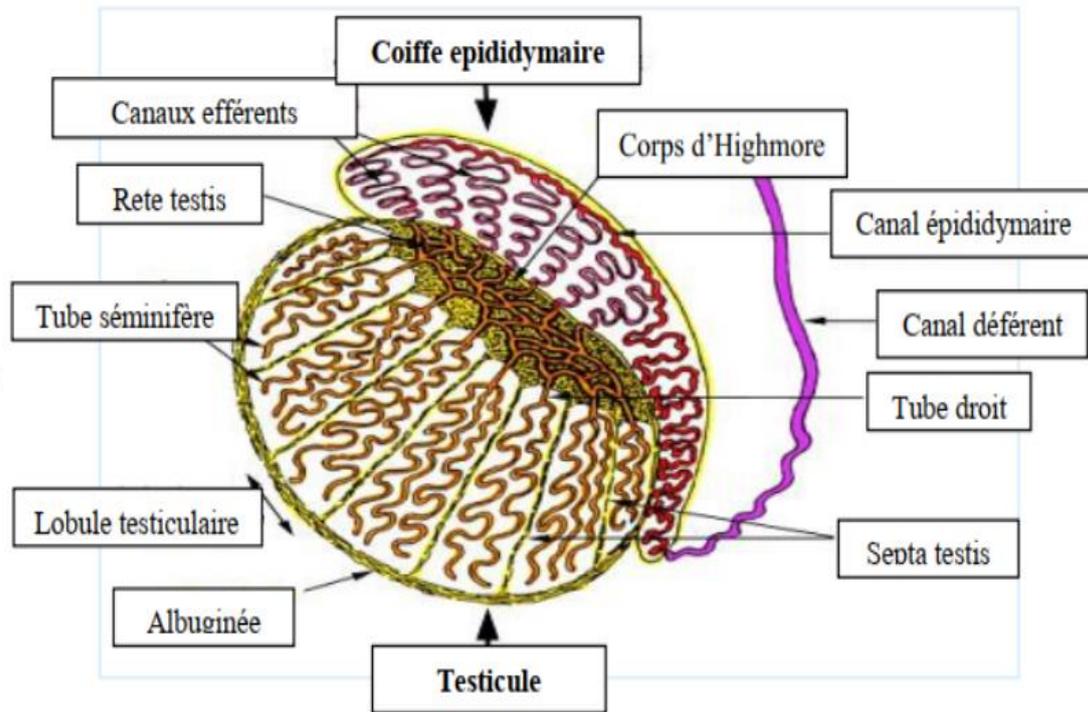


Figure 10 : Structure générale de testicule [92]

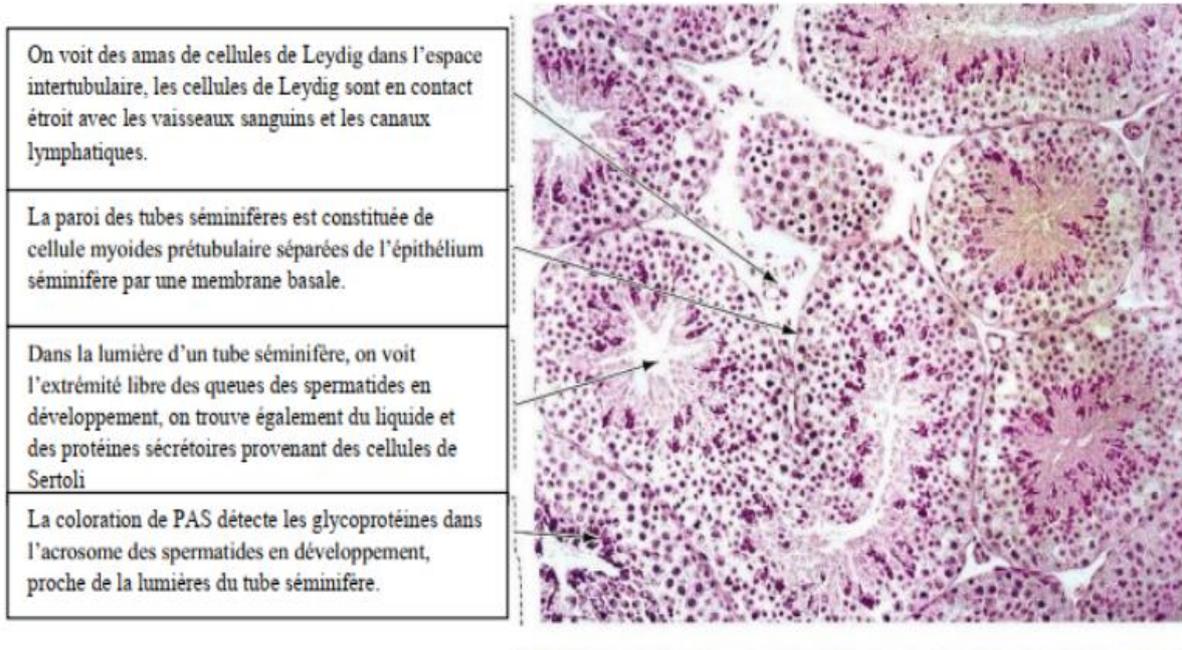


Figure 11 : coupe transversale du testicule. [95].

1.2.2 Les androgènes

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes anabolisantes qui se lient aux récepteurs des androgènes (RA) pour stimuler et contrôler le développement, et le maintien des caractères masculins chez les vertébrés [27].

Ces hormones, qui ont été découvertes en 1936, sont également responsables de l'activité des organes sexuels mâles secondaires et le développement des caractères sexuels secondaires, la principale et la plus connue des androgènes est la testostérone.

1.2.2.1 Testostérone

La testostérone est le principale androgène circulant, elle est synthétisée à partir du cholestérol par une séquence de réaction à l'aide de différents enzymes.

1.2.2.2 Contrôle de la production des androgènes par l'axe hypothalamohypophysaire

La synthèse des androgènes est sous la dépendance de l'axe hypothalamohypophysaire. L'hypothalamus libère de façon pulsatile la gonadolibérine GnRH. En réponse à cette stimulation, les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse synthétisent et libèrent deux hormones: les gonadotrophines LH et FSH, la LH stimule la stéroïdogénèse dans les cellules de Leydig, la FSH induit la production d'activines et d'inhibines par les cellules de Sertoli. La testostérone ainsi que les inhibines vont alors exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamohypophysaire alors que les activines exercent un rétrocontrôle positif sur ce même axe([Figure 12][29].

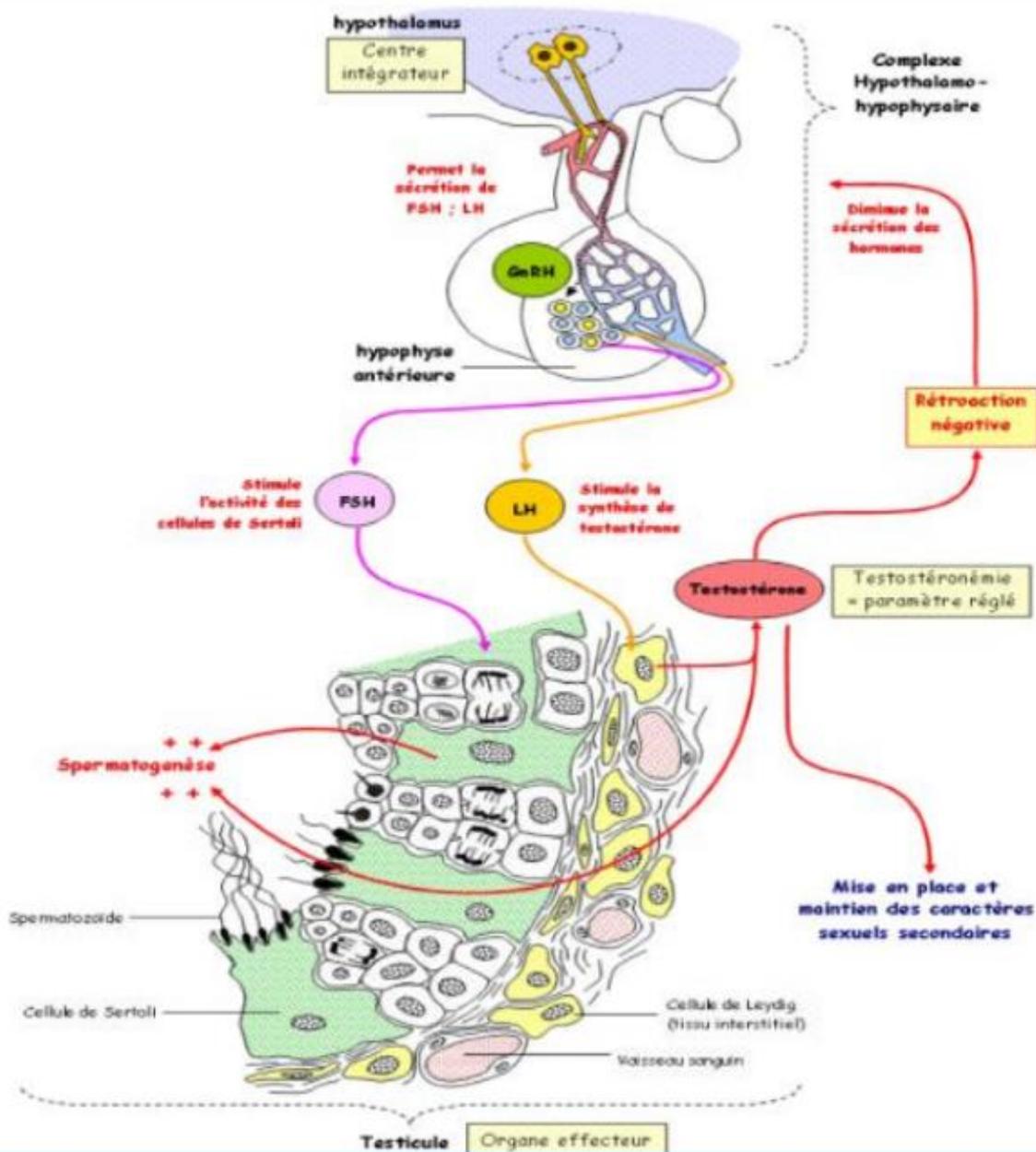


Figure 12 : schéma de la régulation hormonale [96].

1.2.2.3 La biosynthèse des androgènes

La testostérone est produite dans le testicule à (95%) ; à l'intérieur de la cellule de Leydig, le cholestérol est pris en charge et transporté à l'intérieur de la mitochondrie par une protéine de transfert dite protéine activatrice de la stéroïdogénèse StAR, et est régulé par la gonadostimuline LH. Dans la mitochondrie, le début de la cascade de la stéroïdogénèse est marqué par le clivage du cholestérol (C27) en prégénolone (C21) par le complexe cytochrome P450_{sc}[30][Figure 13].

La prégnénolone est exportée dans le réticulum endoplasmique où elle peut alors être convertie en plusieurs stéroïdes à 19 carbones. Deux voies sont possibles avant d'aboutir à la testostérone : la voie $\Delta 4$ et la voie $\Delta 5$ qui représente la voie préférentielle chez l'homme.

Dans cette dernière, la prégnénolone est transformée successivement par le cytochrome P450c17 en 17 α -hydroxy-prégnénolone puis en DHEA qui après intervention des enzymes 3 β - et 17 β -HSD, est réduite en testostérone[30][31].

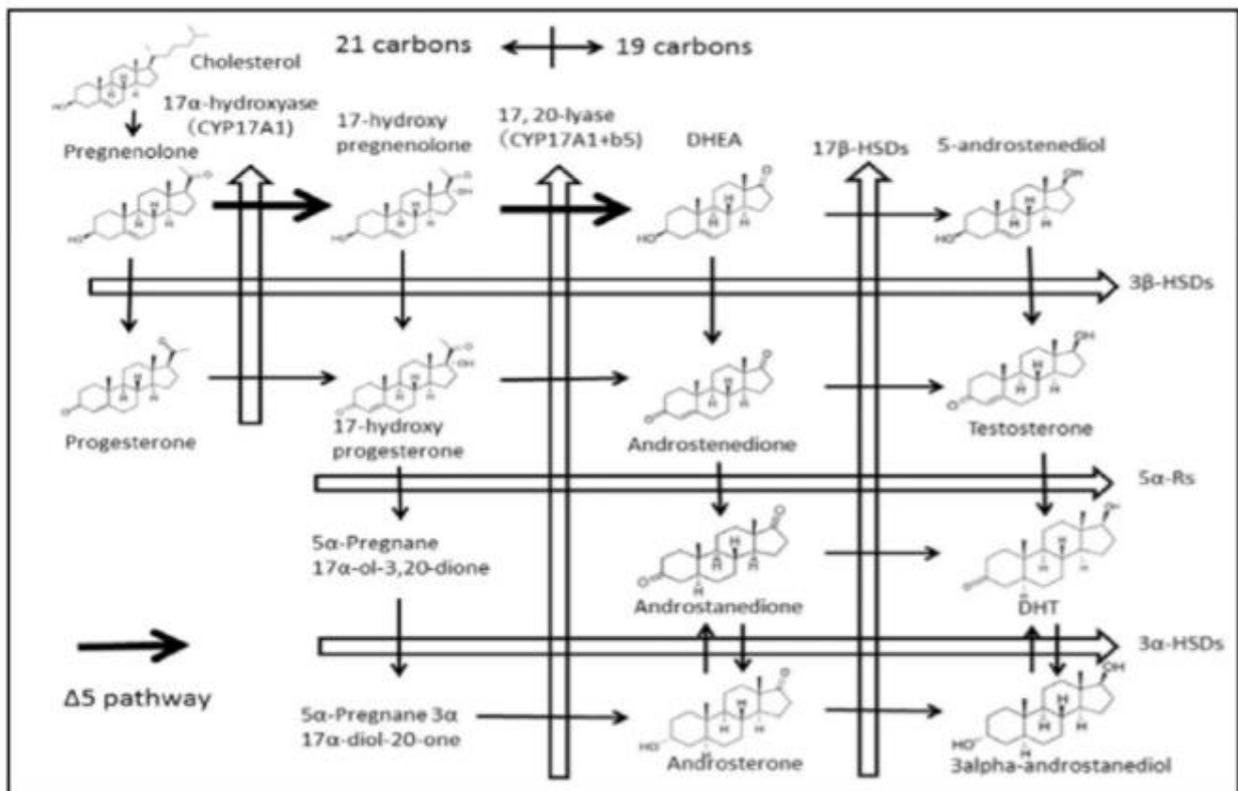


Figure 13 : voies de biosynthèse des androgènes [97]

1.2.3 Action physiologique de testostérone

- Sur la spermatogenèse : la testostérone agit localement et directement sur les cellules de Sertoli, facilitant ainsi la spermatogenèse.
- Sur le développement de l'ensemble des organes génitaux masculins : testicule, épiddidyme, canal déférent, vésicule séminale, prostate, verge.
- Sur les caractères sexuels secondaire masculins : développement du système pileux (barbe, poils axillaires et pubiens), développement de la masse musculaire, développement du squelette osseux de type masculin, répartition du tissu graisseux, augmentation du timbre

de la voix grâce au développement du larynx

- Sur le cerveau, le tissu adipeux, les cellules de leydig, le foie, la testostérone est transformée en estradiol (E2) par une aromatasase. L'androstènedione est convertie en estrone(E1) par la même aromatasase. Ici, l'hormone active est l'estrogène qui se lie au récepteur protéique.
- Sur le muscle strié, l'os, l'intestin, la testostérone est directement active, elle est ensuite transformée en androstènedione[32].

1.2.4 Les récepteurs androgènes

Les récepteurs aux androgènes appartiennent à la sous-famille III de la superfamille des récepteurs nucléaires [33]. Le gène RA est situé sur le bras long du chromosome X, il existe donc en une seule copie dans les cellules somatiques mâles. Il contient huit exons et code pour une protéine d'environ 919 acides aminés [34], le RA comprend (Figure 14) :

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

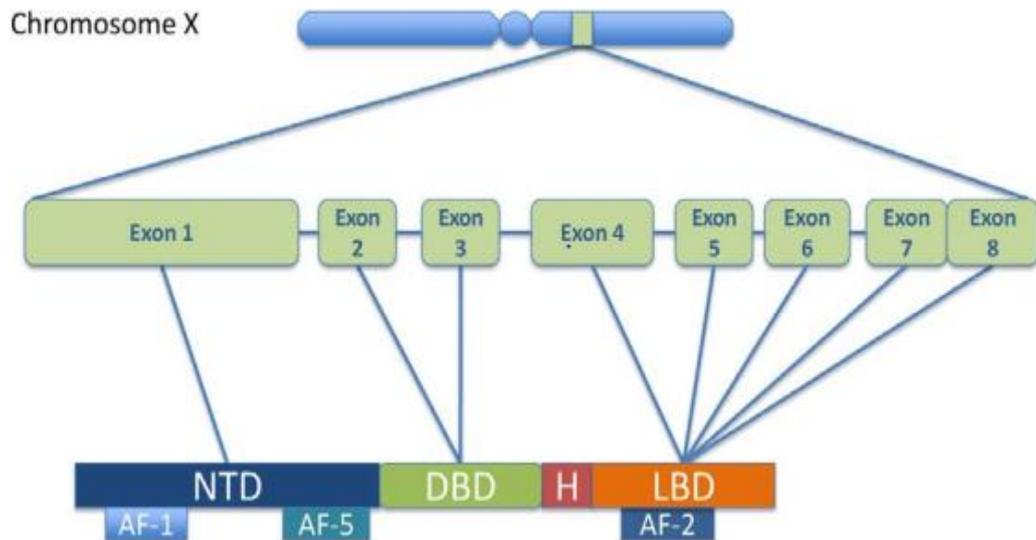


Figure 14 : Organisation génétique et principaux domaines fonctionnels du récepteur aux androgènes [98].

1.2.4.1 Mode d'action génomique des récepteurs des androgènes

Les hormones stéroïdes peuvent exercer des effets génomiques en agissant sur les récepteurs stéroïdiens intracellulaires [35]. La testostérone et ses métabolites sont des ligands liposolubles qui diffusent à travers les membranes cellulaires et interagissent avec les récepteurs intracellulaires. Après avoir atteint sa cible, les androgènes se lient au récepteur des androgènes (RA) [36], la liaison du ligand entraîne un changement de conformation, une dissociation du chaperon et un transport vers le noyau. En particulier, les complexes de récepteurs hormonaux interagissent avec les séquences d'ADN des éléments de réponse hormonale (ARE) et forment des complexes. La transcription avec des coactivateurs conduit ensuite à la transcription des gènes cibles [37] (Figure 15).

1.2.4.2 Mode d'action non génomique des récepteurs des androgènes

La testostérone peut également activer de nombreuses voies de signalisation intracellulaires par l'action de récepteurs liés à la membrane (récepteurs couplés aux protéines G et récepteurs aux protéines G), exerçant ainsi de nombreux effets non génomiques dans les cellules à travers le facteur de croissance épidermique [38][39][40]. Ce dernier peut se lier aux récepteurs membranaires, Interagit avec la protéine (Gq) pour produire la phospholipase C, qui clive ensuite le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol

(DAG)[41], ce processus déclenche une cascade conduisant à une augmentation du calcium intracellulaire dans le nombre d'événements conduisant à l'activation de la kinase ERK[41][42]. En particulier, la kinase Src active Shc, qui induit l'activation de Ras et enfin de Raf/MEK/ERK.

Le facteur de croissance épidermique lié à la membrane (EGF) peut être stimulé par la kinase Src, qui induit l'activation de la tyrosine kinase du récepteur EGF, qui à son tour active la MAP kinase [43][figure 15].

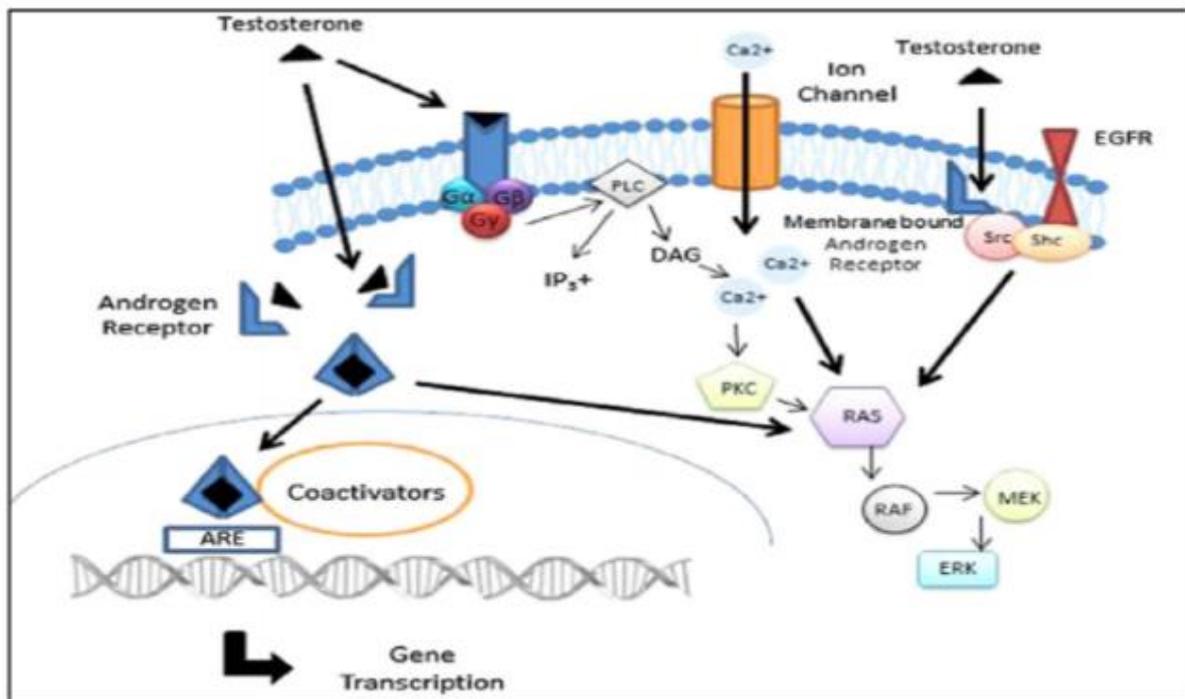


Figure 15 : Effets génomiques et non génomiques de la testostérone [99].

1.3 Interrelation entre la glande thyroïde et les testicules.

Pour étudier l'effet des androgènes sur les hormones thyroïdiennes, il est nécessaire de faire la distinction entre les androgènes qui peuvent être aromatisés en œstrogènes et les androgènes qui ne peuvent pas être aromatisés. De plus, les effets des androgènes dépendent de la présence ou de l'absence de dysfonctionnement thyroïdien.

Le principal effet des androgènes sur les hormones thyroïdiennes est associé à une réduction des taux circulants de TBG (thyroxine-binding globulin). Les androgènes semblent augmenter la clairance du TBG en augmentant leur teneur en acide sialique. Pour les androgènes qui peuvent

être convertis en œstrogène (dans le cas de la testostérone), la diminution est moindre en raison de la neutralisation (augmentation) de l'œstradiol sur les taux de TBG. Par conséquent, les androgènes non aromatisants (par exemple le danazol ou la fluoxymestérone) sont les plus efficaces pour réduire le TBG. En l'absence de lésions thyroïdiennes préexistantes, l'administration d'androgènes ne modifiera que les niveaux de TBG et donc les niveaux d'hormones totales. L'axe stimulant la thyroïde pourra s'adapter pour maintenir des niveaux normaux d'hormones libres et de TSH.

En présence d'une hypothyroïdie de remplacement préexistante, une augmentation de l'hormone libre (perte de liaison au TBG) peut entraîner une hyperthyroïdie par surdosage en L-thyroxine. L'importance de ce surdosage est imprévisible pour un patient donné car plusieurs variables entrent en jeu: dose et type d'androgènes, voie d'administration, degré d'aromatisation... pour les personnes recevant des antithyroïdiens de synthèse. Chez les patients traités pour hyperthyroïdie, il peut être possible que la maladie se détériore, et des médicaments antithyroïdiens doivent être ajoutés. On peut également émettre l'hypothèse qu'une hyperthyroïdie compensée non diagnostiquée peut être détectée pendant la thérapie androgénique[44].

1.4 L'effet d'hormone sexuelle male sur la fonction thyroïdienne

Les stéroïdes gonadiques sont connus depuis longtemps pour moduler la fonction thyroïdienne. La plupart des études suggèrent que les stéroïdes agissent indirectement par l'axe hypothalamohypophysaire pour moduler la fonction thyroïdienne. [45] la présence des récepteurs aux androgènes et aux estrogènes dans la glande thyroïde normale et tumorigène, chez l'être humain [46, 47,48], chez les primates et chez le rat[50, 51,52] appuie l'hypothèse d'un effet direct des hormones sexuelles sur le fonctionnement de la glande thyroïde. Son influence indirecte est déjà bien connue.

La glande thyroïde est l'un des organes cibles non classiques des stéroïdes sexuels. Présence de récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes dans le néoplasique et les glandes thyroïdes non néoplasiques des espèces de mammifères est bien documentée. Il été bien montré que La gonadectomie a significativement diminué la testostérone sérique et thyroïdienne et l'œstradiol et les concentrations des récepteur aux androgènes (RA) et le récepteur des œstrogènes (ER) dans la thyroïde. Le remplacement des stéroïdes sexuels chez des rats castrés a restauré le niveau

normal de stéroïdes sexuels, RA et RE. Par conséquent, il est suggéré que les stéroïdes sexuels pourraient réguler de façon positive leurs propres récepteurs dans la thyroïde. Les stéroïdes peuvent influencer la croissance de la thyroïde et la prolifération des thyrocytes en modulant leurs concentrations de récepteurs dans la thyroïde. [53] Les stéroïdes sexuels influencent la pathogenèse de la thyroïde chez l'homme et les animaux. Une étude [51] montre que les changements dans le statut des stéroïdes sexuels entre les rats mâles et femelles ont une influence sur la croissance de la thyroïde et sur la TSH. Chez le rat Wistar, la testostérone et l'estradiol (E2) ont un effet stimulant sur l'expression de l'ARNm de la TSH [54 ; 55], sur l'amélioration de la réponse de la TSH au TRH [56] et l'augmentation de la libération hypothalamique de la TRH [57].

Dans une étude *in vitro*, [51], il a été prouvé que les hormones sexuelles accroissent la prolifération des thyrocytes en association avec la TSH et indépendamment de la TSH. Cependant l'effet mitogène de la TSH est supérieur à celle des hormones sexuelles. Aussi, il a été montré que cet effet prolifératif dépend du sexe, pour l'estradiol qui est un régulateur positif de la croissance chez la femelle, mais il est un régulateur négatif chez le mâle; par contre la testostérone est un régulateur positif de la croissance des thyrocytes chez les deux sexes, ce qui pourrait expliquer partiellement la prédominance féminine dans les maladies de la glande thyroïde [51]. L'estradiol inhibe la libération d'hormones stimulée par la TSH chez les castrés. La testostérone a un effet similaire, peut-être par aromatisation en œstradiol. [58]

1.5 L'effet de la thyroïde sur les testicules

Il n'y a pas si longtemps, le testicule était considéré comme insensible aux hormones thyroïdiennes, en raison de concentration indétectable de sites de liaison nucléaire T3 dans le testicule du rat adulte. Cette hypothèse classique a été définitivement abrogé juste au début des années 90 quand il a été démontré que parmi les types et les isoformes des TR avec des propriétés de liaison hormonale TR1 était le un seul présent dans le testicule immature, étant presque exclusivement localisée dans les cellules de Sertoli, exprimée au maximum pendant la période fœtale et périnatale puis diminuant progressivement jusqu'à la puberté pratiquement disparaissant chez l'adulte[59 ;60]Par la suite, des études de liaison et d'hybridation *in situ* ont confirmé que les cellules de Sertoli sont les principales cibles des hormones thyroïdiennes dans le testicule immature du rat la thyroïde. action hormonale dans le testicule immature du rat[60] Pendant ce temps, la manipulation de la thyroïde l'environnement hormonal a fourni de nouvelles

informations sur la effet de TH dans le testicule en développement et a mis en évidence comment La TH administrée à l'âge adulte n'affecte pas la croissance des testicules et la fécondité [61] alors que les taux néonataux de triiodothyronineraccourcissent la période de Prolifération des cellules de Sertoli et accélération de la formation tubulaire réduisant le poids final des testicules adultes[62].

D'autre part, trois schémas différents de traitement des goitrogènes ont été utilisés, affectant différemment le développement des testicules ,(i) les goitrogènes administrés à l'âge adulte ne n'affecte pas la croissance et la fertilité des testicules[63;64;65 ;66]mais lorsqu'ils sont donnés de la naissance à la puberté, induisant une hypothyroïdie chronique, ils retardent développement des cellules de Sertoli, retarde la maturation des tubules séminifères, réduire la taille finale des testicules[67;68 ;69 ;70 ;62]

Au contraire,goitrogènes donnés pour les 3 premiers semaines de vie permettant la guérison de l'euthyroïdie avant la puberté retarde la différenciation terminale de Sertoli.

Cellules, prolongent leur phase proliférative et augmentent leur nombre définitif. En conséquence, ils augmentent les testicules poids et production de sperme à l'âge adulte [71 ;72 ;73 ;74 ;75;76 ;77 ;77 ;78 ;79 ;80 ;81 ;61 ;70 ;82 ; 13].

Ces études montrent que les hormone thyroïdiennes agissent sur les testicule que pendant une période limitée, qui coïncide avec l'âge périnatal et pré pubère et confirmé le rôle central de l'hormone thyroïdienne dans la régulation de la différenciation terminale des cellules de Sertoli en bloquant la multiplication cellulaire. Ceci a donné des nouvelles informations sur le rôle modulateur des hormones thyroïdiennes sur l'expression des gènes codant pour des gènes marqueurs biochimiques caractérisant le développement des cellules de Sertoli. [83]

1.6 Etude comparative des variations saisonnières des activités testiculaires et thyroïdiennes chez deux espèces des rongeurs déserticoles (*Gerbillus gerbillus*) (*Psammomysobesus*)

En général, l'étude comparative des deux fonctions, testiculaire et thyroïdienne, montre une évolution en opposition de phases, essentiellement aux périodes des activités maximales et minimales de la fonction testiculaire. Lorsque la fonction de reproduction est maximale, elle

semble exercer une action inhibitrice sur la fonction thyroïdienne. Par ailleurs, ces corrélations semblent plus nettes chez l'animal diurne par rapport à l'animal nocturne.[84]

La comparaison des variations saisonnières des activités testiculaire et thyroïdienne a fait intervenir des connaissances de base sur des modèles de laboratoire et a pu mettre en évidence les interrelations entre les deux glandes endocrines, en l'occurrence, le testicule et la thyroïde, pendant le développement de l'individu et par conséquent le déclenchement de la puberté chez le mâle. Des chercheurs ont souligné la présence des récepteurs thyroïdiens au niveau des cellules de Sertoli du testicule, ce qui implique le rôle joué par la thyroïde dans la régulation de la fonction sexuelle mâle [85 ; 86 ; 87 ; 88 ; 59]. Aussi des recherches sur le plan biochimique, et histologiques ont été décrites pour mieux comprendre ces interrelations; à cela s'ajoute l'influence des facteurs endogènes (castration et thyroïdectomie) et exogènes (influence des facteurs de l'environnement).

2

Deuxième Chapitre

Matériel et Méthodes

2.1 Le matériel et Les méthodes

2.1.1 Le matériel

2.1.1.1 Animaux

L'étude de la castration a été réalisée sur plusieurs espèces des rongeurs : deux espèces appartenant à la famille des gerbillidés : la gerbille (*Gerbillus gerbillus*), le mérion (*Merionslybicus*) sont deux espèces nocturnes. Ces animaux ont été capturés en période de reproduction dans le Nord-Ouest du Sahara, vallée de la Saoura [Béni-Abbès 30° 7'N, 2°10'O][106][84] et à la famille des muridés : le rat wistar (*Rattus norvegicus*) [51;53].

2.1.2 Procédés expérimentaux

2.1.2.1 Castration

Dans l'ensemble des travaux consultés, deux types de castration ont été réalisés ;

- Castration chirurgicale par ablation des deux testicules par voie abdominale après anesthésie à l'éther [84][106].
- Castration chimique [51 ; 53], [58].

2.1.2.2 Traitement de testostérone

L'expérimentation porte sur des animaux mâles adultes. Après castration l'oénoanthate de testostérone, (RousselUCLAF, France) a été injectée par voie sous cutanée 2 fois par jour, pendant 7 jours à une dose de 75µg (la solution mère est de 250mg/ml) dilués dans 4µl d'huile de maïs [106].

D'autres traitements à la testostérone ont été réalisés après castration, pendant 10 jours selon l'âge 21 jours (sevrage immature), 30 jours (immature-pré-pubère), 45 jours (péri-pubère) ou 60 jours PP (pubère) pendant 10 jours [51,53]

2.1.2.3 Sacrifice et prélèvement d'échantillons

Tous les animaux sont sacrifiés, Le sang artériovoineux est recueilli dans des tubes froids avec un anti coagulant EDTA (pour dosage T3 T4 et la TSH). Puis rapidement disséqués pour

prélèvement de la thyroïde immédiatement fixées dans du formol à 10% Pour l'étude histologique [51 ; 53].

2.1.3 Les méthodes d'études

2.1.3.1 Technique histologique

Les différentes étapes histologiques utilisées sont classiques dans le Gabe [1968][101], la fixation, la déshydratation, l'inclusion et la coloration. La fixation des organes a été réalisée dans le formol tamponné. Les coupés de paraffine d'une épaisseur de 3 à 5 μm sont colorés par le trichrome de Masson. [106]

2.1.3.2 Mesures d'indices de croissance thyroïdienne

Les indices de croissance suivants de la thyroïde ont été étudiés chez les rats wistar par [banu et al ; 2002][51](i) poids de la thyroïde (relatif et absolu)(ii) concentration d'ADN (iii) index mitotique (iv) la densité numérique des thyrocytes. L'ADN a été estimé par la méthode de Burton [105], et l'indice mitotique (MI) a été compté comme le nombre de cellules subissant des méta- et anaphase pour 10 000 thyrocytes et exprimée en $\text{MI} = 1 \text{ } 10^4$ cellules[51]

2.1.3.3 Radioimmunos dosage de la TSH

La radioiodation de la rTSH a été réalisée chez les rats wistar en utilisant la méthode à la chloramine-T. La TSH a été dosée par la méthode RIA en phase liquide en utilisant un double anticorps techniques. La concentration de TSH dans les échantillons de sérum a été calculée à partir de la représentation logit-log de la courbe d'étalonnage et exprimée en $\text{ng}=\text{mL}$. Le la liaison maximale était de 31 % et la réactivité croisée de cet anticorps avec d'autres peptides était : rLH 5,6 %, rPRL < 0,003 %, rGH 0,7 % et rFSH 1,3 %. Intra- et les coefficients de variation inter-essais étaient respectivement de 4,7 à 6,7 % et de 5 à 8,2 % respectivement.[51].

2.1.3.4 Dosage des récepteurs TSH

La concentration des récepteurs de la TSH dans la membrane thyroïdienne a été estimée chez les rats wistar par la méthode de Reymond et al [104][51].

L'âge	Groupe	Testostérone
[Mg = 100 g de poids corporel]		
Immature	[jour 11 pp - 30 pp]	5,0
Puberté	[Jour 30 pp - 60 pp]	100
Adulte	[Jour 130 pp - 160 pp]	200

Tableau 2 : Régime de remplacement de la testostérone chez les rats gonadectomisés

2.1.3.5 Taux de sécrétion d'hormones thyroïdiennes

Le taux de sécrétion thyroïdienne a été évalué par la mesure du taux d'hydrolyse de la thyroglobuline marquée. Brièvement, la thyroglobuline a été marquée *in vivo* puis injecter aux animaux 100 μ Ci ^{131}I 2 h avant leur sacrifice. De la TSH (100 mU) a été administrée par voie ip à certains animaux 1, 2 ou 4 h avant le sacrifice. Les lobes thyroïdiens, attachés à la trachée, ont été prélevés et cultivés pendant 20 h à 32 C dans une atmosphère de 95% O₂-5% CO₂. Le milieu de culture était McCoy's 5a milieu additionné de sérum d'agneau (20 %, vol/vol), de gentamycine (50 μ g/ml) et de 3-nitro-L-tyrosine (1 mM). Les glandes ont été homogénéisés à la fin de la culture dans 1,0 ml de tampon [Tris-HCl 0,05 M, NaCl 0,11 M et méthimazole 1 mM, pH 8.5). L'homogénat et le milieu ont été combinés et des aliquotes du mélange ont été analysés par chromatographie ascendante sur papier dans un système solvant de butanol-acide acétique 2 M (1:1, vol/vol). Les zones radioactives correspondant aux iodothyronines, les iodotyrosines et les iodoprotéines non hydrolysées ont été localisées par scanner les bandes de papier dans un scanner de bande automatique [Packard, Downers Grove, IL]. Ces bandes ont été découpées et comptées pour ^{131}I , et le pourcentage de distribution de la radioactivité dans chaque composante a été déterminée. Le taux d'hydrolyse de la thyroglobuline a été exprimé en pourcentage de radioactivité présente comme les iodotyrosines et les iodothyronines. [58]

2.1.3.6 Incorporation d'iode

Les expériences ont été réalisées selon la procédure décrit sur les rats par Ahn et Rosenberg. [58], les glandes thyroïdes isolés ont été préincubées pendant 90 min à 37 C dans McCoy's 5a milieu contenant 0,1% de BSA. Ils ont ensuite été incubés pendant 30 min dans un milieu identique additionné de Na ^{131}I (1 μ Ci/ml), Na ^{127}I (0,25 mg/ml) et, le cas échéant, TSH (50

mU/ml). Après incubation, les glandes ont été rincées rapidement, pesé et homogénéisé dans 3 ml d'acide trichloroacétique à 10% à 4 C. Le précipité a été lavé deux fois avec 10% de l'acide trichloroacétique, dissous dans 5 ml de NaOH 2 N et compté dans un compteur 7.[58]

2.1.3.7 Dosage de l'AMPc

Les lobes thyroïdiens chez les rats [58] ont été préincubés pendant 30 min à 37 C dans du tampon bicarbonate KrebsRinger contenant 10 mM de théophylline, après lesquels ils ont été incubés dans un milieu de même composition avec ou sans supplémentation en TSH [10 mU/ml] pendant 20 min. Les lobes ont été congelés sur de la neige carbonique, pesés et placés dans 0,4 ml de tampon acétate de sodium 0,05 M, pH 6,2, dans de l'eau bouillante bain pendant 15 min. Ils ont ensuite été homogénéisés et centrifugés à 4 C pour éliminer les protéines dénaturées. La concentration d'AMPc dans les surnageants a été mesurée par RIA avec Schwartz/Mann trousse d'AMPc [Schwartz/Mann, Orangeburg, NY]. [58]

2.1.3.8 Techniques de dosage radio-immunologique des hormones thyroïdiennes :

La détermination de la thyroxine (T4) et la triiodothyronine(T3) plasmatiques totale a été réalisée à l'aide des trousse livrées par CIS-bio-International (RIA.gnost) .

Les concentrations hormonales plasmatiques et glandulaires sont mesurées par radio immunologie après extraction au cyclohexane et acétate d'éthyle (v/v) en utilisant un anticorps spécifique fabriqué au laboratoire [84]. La technique de dosage utilisée sur les rongeurs gerbillus (gerbillus)[84] a été validée ; elle est fiable grâce à la spécificité de l'anticorps, sensible (le coefficient de corrélation se rapproche de 1) et les valeurs des blancs sont relativement faibles. Elle est aussi exacte et précise. Les HT T3 et T4 totales sont mesurées par RIA en utilisant des trousse CIS Bio International.

Les méthodes utilisées pour les dosages des HT sont spécifiques et sensibles à 8ng pour la T4 et 0,1 ng pour la T3. La glande thyroïde fixée est alors emparaffinée, coupée en section de 5µm et colorée au Trichrome de Masson [106].

2.1.3.9 Extraction des stéroïdes du tissu thyroïdien

Les stéroïdes sexuels du tissu thyroïdien, chez le rat wistar, ont été extraits avec 1:1 solution d'acétate d'éthyle et d'isooctane comme décrit dans l'article [53].

2.1.3.10 Dosage radio immunologique de la testostérone sérique et thyroïdienne

La testostérone a été estimée chez les rats wistar selon la méthode de Sufi et al, [107] en utilisant des anticorps spécifiques. Le pourcentage de liaison de l'antigène à l'anticorps était 36 % pour la testostérone. Le minimum les niveaux détectables de testostérone était de 0,3 et 0,1 pg par tube, respectivement. Concentration de testostérone a été exprimée en ng/ml de sérum et en ng/g de tissu .l' inter- et intra-essai de variations et de réactivité croisée pour la testostérone étaient comme mentionné dans la référence [53].

2.1.3.11 Dosage des récepteurs aux androgènes

Les concentrations d' RA dans la fraction nucléaire du tissu thyroïdien ont été quantifiées par un test de radiorécepteur suivi par la méthode de Marugo[108] et al L'ensemble du dosage a été effectué à 4 °C. Les détails du dosage ont été élaborés dans l'article[51][53]. La concentration des récepteurs des stéroïdes sexuels a été exprimée en fmol/mg d'ADN.

3

Troisième Chapitre

Résultats et Discussion

Comme présenté dans la partie méthodes d'études, utilisées dans les travaux consultés pour la préparation de ce mémoire, l'effet de castration sur la fonction thyroïdienne a été étudié au niveau des paramètres suivants : Histologique, l'indice de croissance (poids de la thyroïde, concentration d'ADN, l'indice mitotique, Densité numérique), la concentration plasmatique de TSH, la concentration des récepteurs TSH (R-TSH), le taux d'AMPc, le taux d'incorporation d'iode, la concentration plasmatique des T3 et T4 et le taux plasmatique et intra thyroïdienne de la testostérone.

3.1 L'histologie de la thyroïde

Les travaux de (matoui.H ; 1999)[106] (R.boufermes et al ; 2013)[84] montre que en période de reproduction la glande thyroïde chez les témoins adultes des deux espèces (*Gerbillus gerbillus*) (*Mérion lybicus*) présente un aspect stimulé, cette activité se manifeste par des follicules de taille moyenne, un colloïde aqueuse et un épithélium haut. (Figure 16).

Comparée à celle des témoins, la glande thyroïde du castrés depuis 25, 40,50 jours chez le mérion semble plus active, caractérisés par une élévation importante de la hauteur des cellules folliculaires [106].

Pour (*Gerbillusgerbillus*) la castration bilatérale entraine deux effets opposés selon la durée de castration ; la thyroïde semble plus active après 25 jours de la castration et moins active après 40 jours de castration. [106].

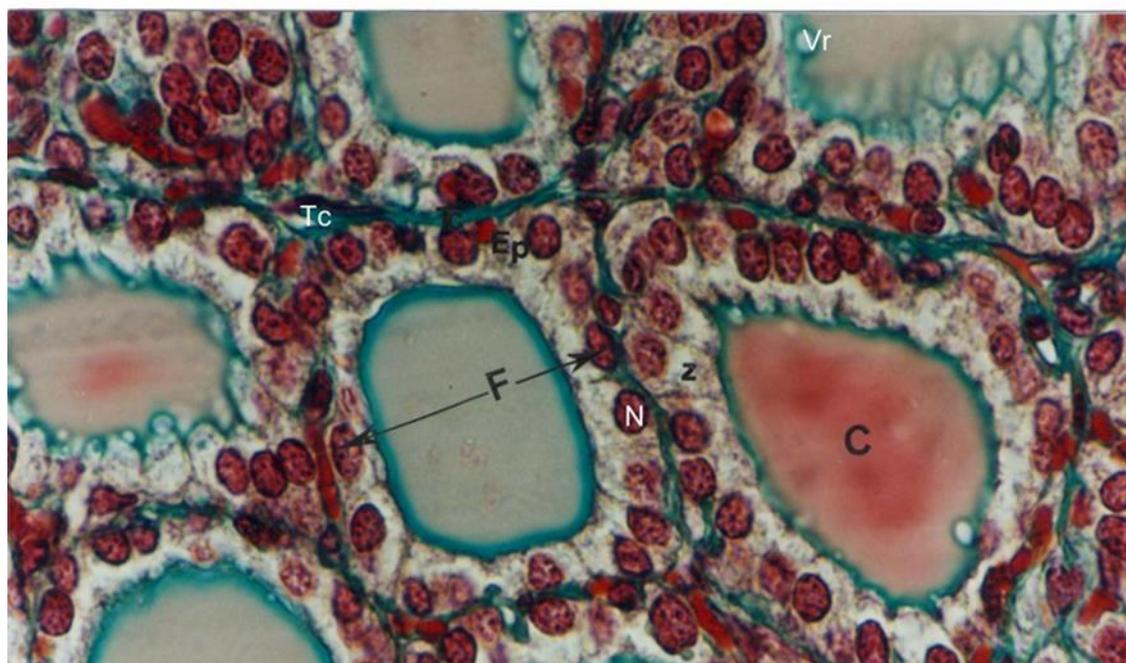


Figure 16 : Histologie des follicules thyroïdiens du Mérion (*Merionslybicus*) mâle adulte capturé en période de reproduction (printemps) dans la région de Béni-Abbès [30° 7' N, 2° 10' O, Béchar, Algérie]. [106].

Micrographie au grossissement 1000 x.

Coloration : Trichrome de Masson

F : Follicule, C : Colloïde, Ep : Epithélium, Z : Zone supranucléaire, N : Noyau,

Tc : Tissu conjonctif, Vx : Vaisseau sanguin, Vr : Vésicule de résorption

3.2 L'indice de croissance (poids de la thyroïde, concentration d'ADN, l'indice mitotique, Densité numérique)

3.1.1 Au niveau de poids de la glande thyroïde

Le poids absolu et relatif de la thyroïde de l'ensemble des groupes d'animaux (intacts, castrés -gonadectomized- et castrés et traités à la testostérone) sont présentés dans la figure 17 et 18.

Il est clairement observé que la castration induit une diminution significative du poids de la thyroïde dans l'ensemble des groupes (21 jour pp jusqu'aux 160 jours pp).

L'injection de la testostérone restaure le poids normal (absolu et relatif) de la thyroïde chez la totalité des groupes. [51;53].

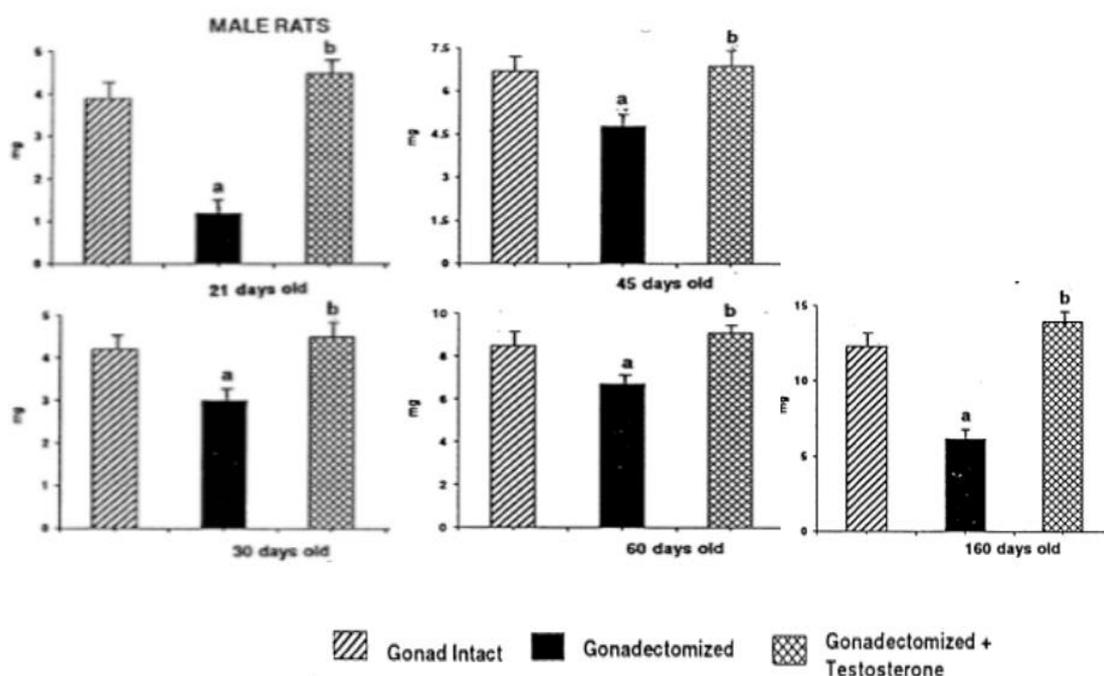


Figure 17 : Effet de la castration ([gonadectomisé]) sur le poids absolu de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. (a) Animaux castrés ; (a) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]

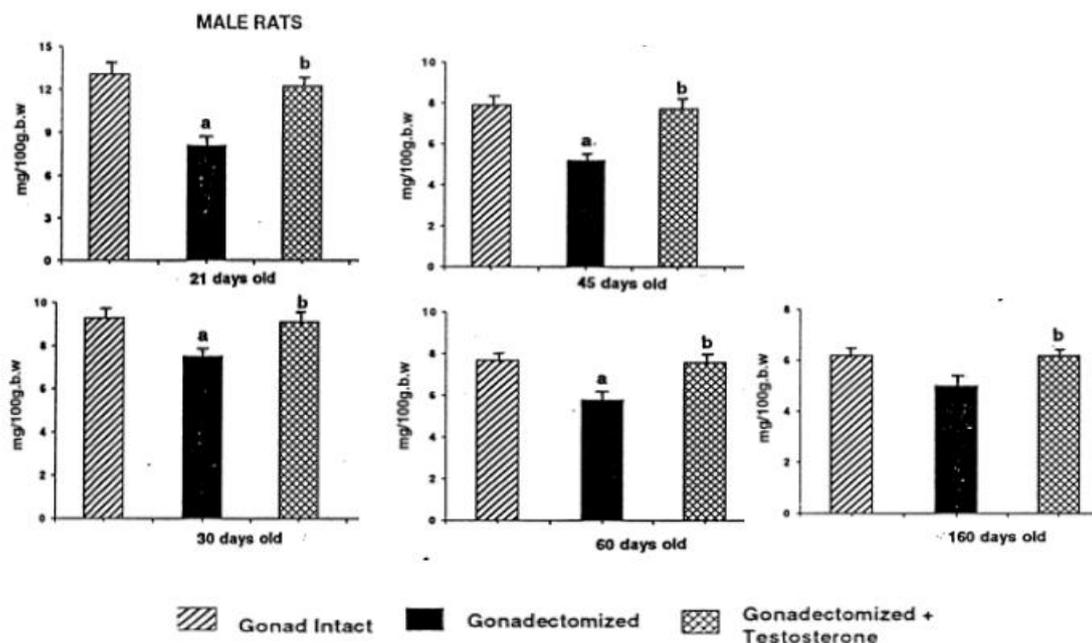


Figure 18 : Effet de la castration (gonadectomisé) sur le poids relatif de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. (a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]

3.1.2 Concentration d'ADN

Les résultats de Banu et al, 2001[51] indiquent que la castration (la gonadectomie) a diminué la concentration d'ADN thyroïdien dans tous les groupes expérimentaux (21 jour pp jusqu'aux 160 jours pp). Chez les rats mâles [Figure 19]. L'injection de testostérone des mâles castrés augmente la concentration d'ADN.

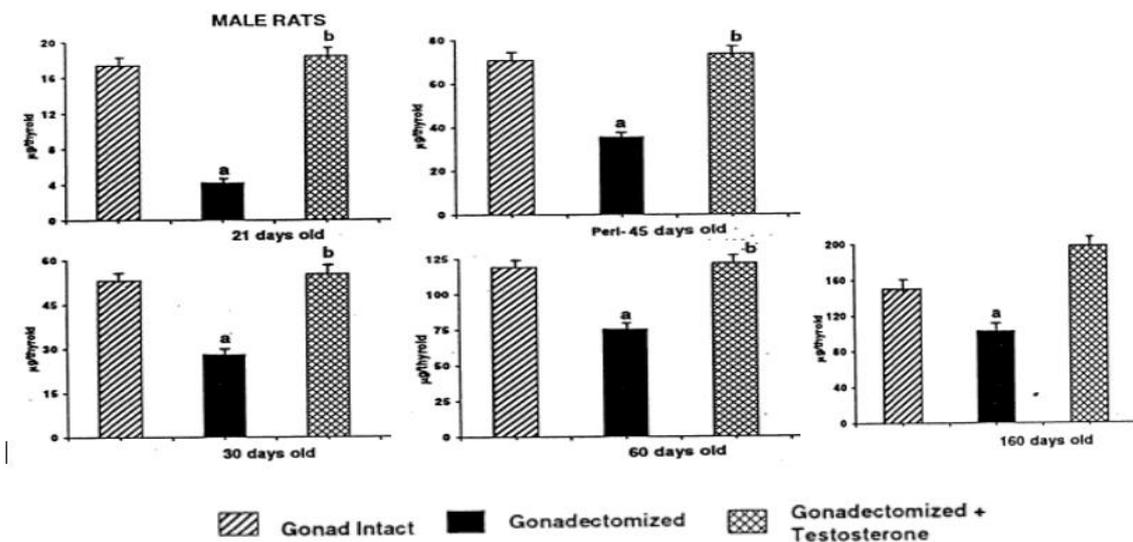


Figure 19 : Effet de la castration (gonadectomisé) sur la concentration d'ADN de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. (a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]

3.1.3 Indice mitotique

La gonadectomie a diminué l'indice mitotique chez les rats et l'injection à la testostérone a restauré les valeurs normales chez les rats. [51].

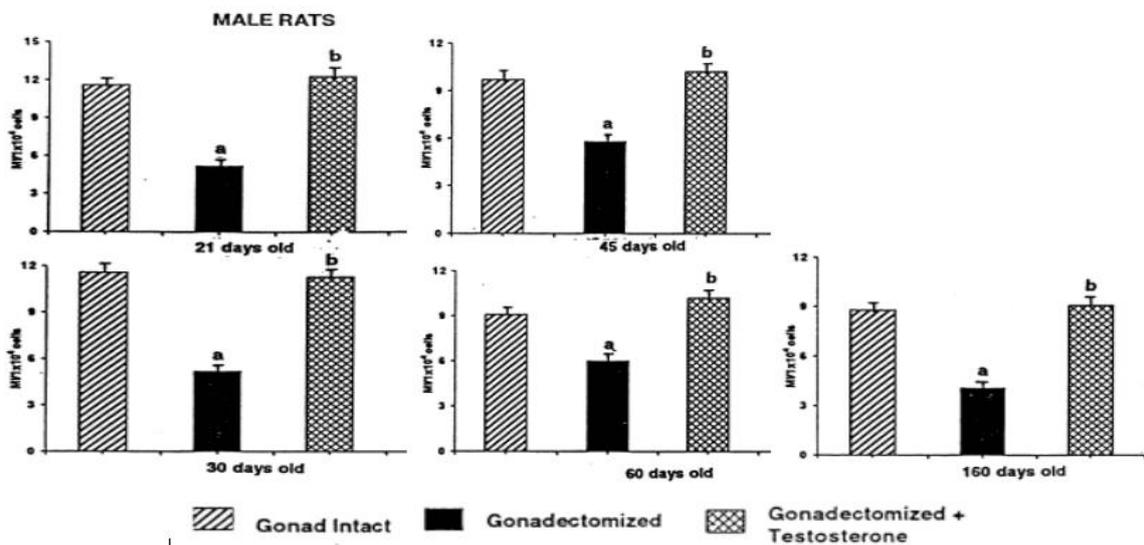


Figure 20 : Effet de la castration (gonadectomized) sur l'indice mitotique de la glande thyroïde chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons.(a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone.

[51]

3.1.4 Densité numérique (Nv)

La gonadectomie a réduit le niveau de densité numérique des thyrocytes et l'injection de testostérone maintient l'état normal des animaux castrés (Figure21)[51].

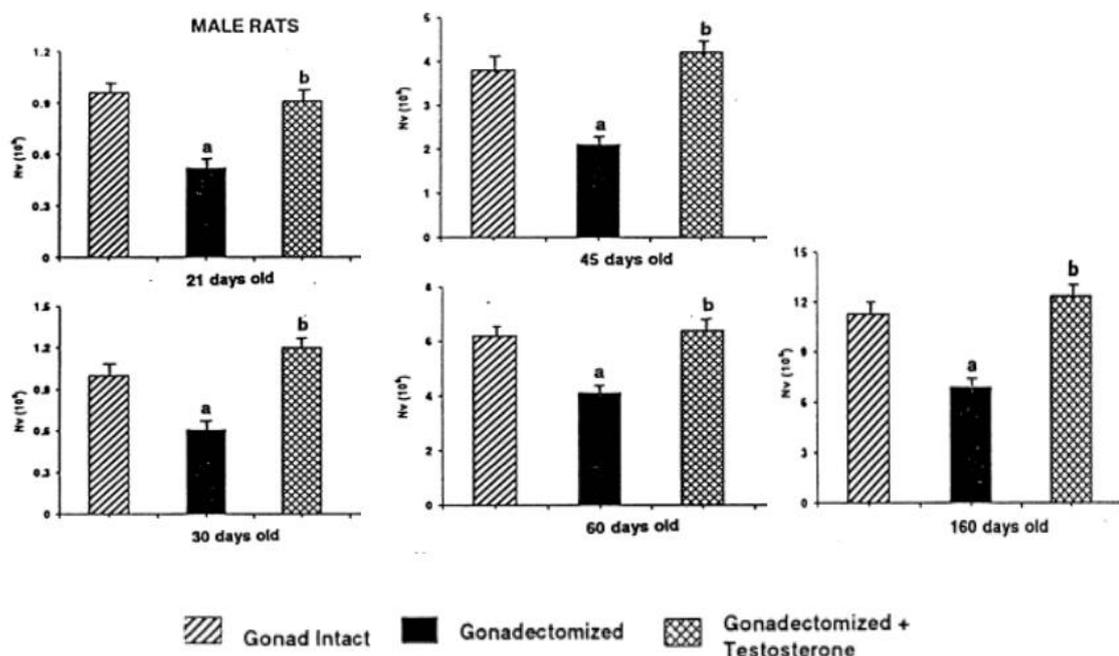


Figure 21 : Effet de la castration (gonadectomized) sur la densité numérique des thyrocytes chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons (a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]

3.3 Concentration plasmatique de TSH sérique

Les résultats de Banu et al, 2001 [51] indiquent que la castration (la gonadectomie) a diminué significativement la TSH sérique chez les rats mâles dans tous les groupes expérimentaux [21] jour pp jusqu'aux 160 jours pp] (Figure 22). L'injection de testostérone des mâles castrés tous les jours à partir du jour 11 pp ont maintenu la normalité de la TSH.

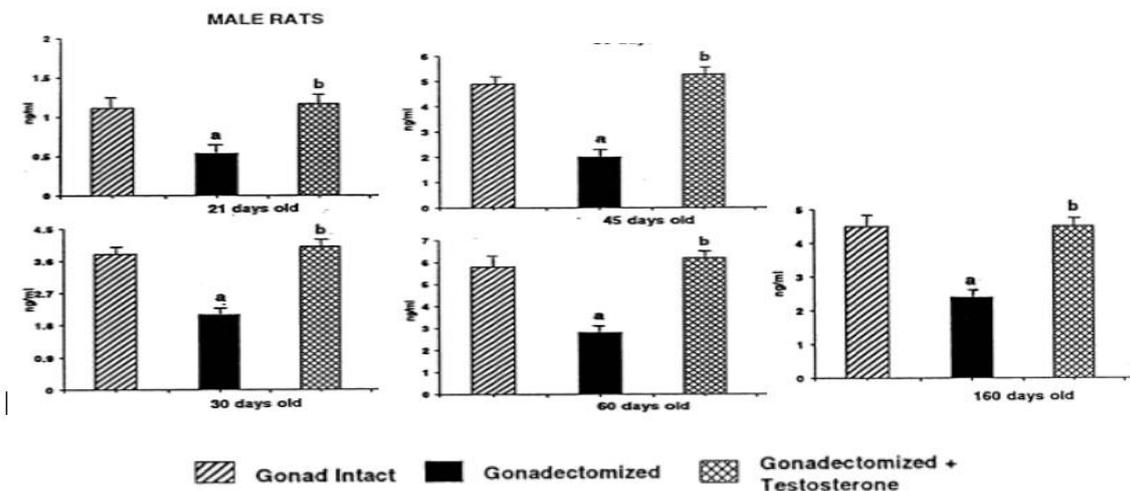


Figure 22 :Effet de la gonadectomie sur le titre sérique de TSH chez les rats Wistar mâles. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. (a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]

3.4 Concentration des Récepteurs TSH [R-TSH]

La concentration de R-TSH dans la thyroïde a significativement diminué chez les rats mâles gonadectomisés appartenant aux groupes (21 jour pp jusqu'aux 160 jours pp). (Figure 23). La supplémentation en testostérone des rats gonadectomisés a ramené la concentration normale de R-TSH [51]

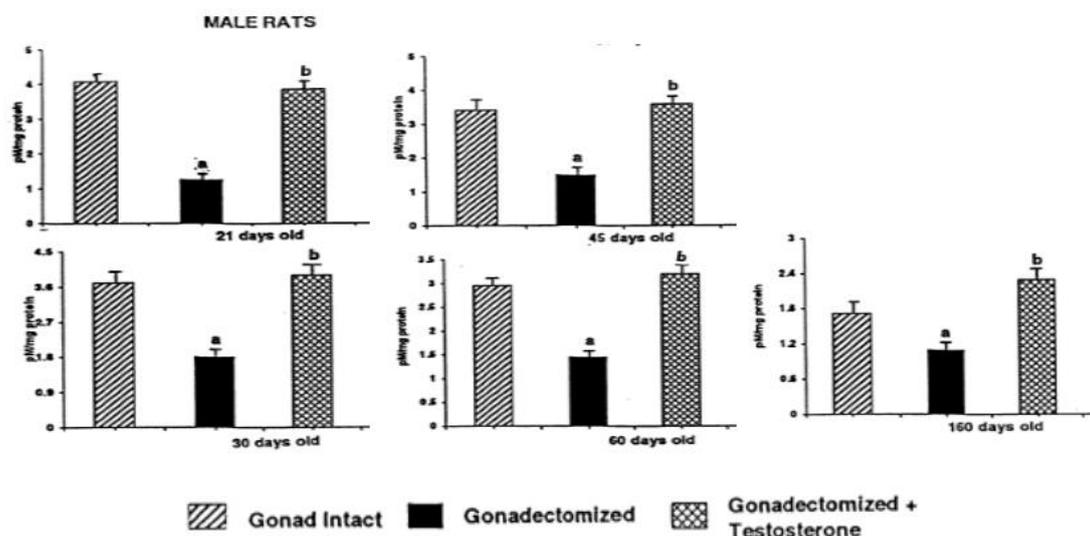


Figure 23 : Effet de la gonadectomie sur la concentration des récepteurs de la TSH. Chaque valeur est la moyenne SEM de 5 échantillons regroupés de 15 à 30 rats. Niveau de signification à $P < 0,01$. Chaque valeur est la moyenne SEM de 10 échantillons. Animaux intacts par;(a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [51]

3.5 Taux d'hydrolyse de la thyroglobuline

L'effet de la TSH sur le taux d'hydrolyse de la thyroglobuline chez les souris castrées et intactes est illustré dans la Figure 24.

Dans ce article de N. Bagchi et al ,1984 [58] Les taux basaux d'hydrolyse de la thyroglobuline étaient similaires dans les deux groupes. La TSH a nettement augmenté le taux d'hydrolyse de la thyroglobuline en 4 h chez tous les animaux, avec taux maximal atteint à 1-2 h. Un cours de temps similaire de L'action de la TSH a été rapportée [105]. Castrer les animaux, cependant, avait un taux significativement plus élevé d'hydrolyse de la thyroglobuline à tout moment après le traitement par la TSH. [58]

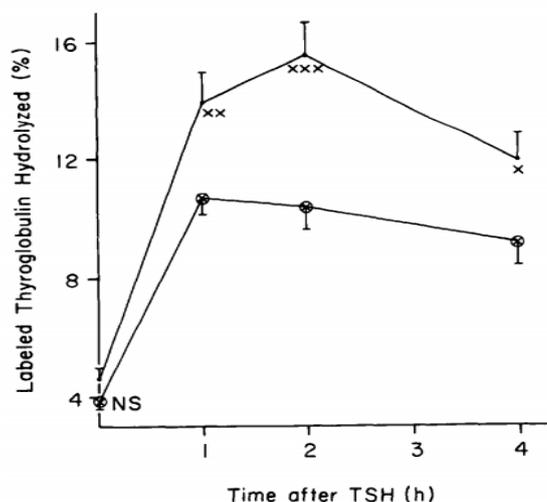


Figure 24 : Taux d'hydrolyse de la thyroglobuline chez des souris mâles intactes et castrées. La TSH (100 mU) a été administrée à tous les animaux sauf ceux présentés à 0 h. La thyroglobuline a été marquée avec ^{131}I 2 h avant que les animaux ne soient sacrifiés. Le taux d'hydrolyse de la thyroglobuline a été mesuré comme la proportion de ^{131}I marqué libéré sous forme d'iodotyrosines et d'iodothyronines sur 20 h de culture des lobes thyroïdiens. Les valeurs indiquées sont la moyenne \pm SEM de six à huit expériences. X, $P < 0,05$; XX, $P < 0,025$; XXX, $P < 0,005$. [58].

3.6 Taux d'AMPc

Élucider le mécanisme sous-jacent à la différence dans les taux d'hydrolyse de la thyroglobuline chez les castrés et souris intactes, les taux d'AMPc thyroïdien ont été comparés dans deux groupes (des souris castrés et intactes (control)). Il n'y avait aucune différence dans les niveaux d'AMPc basaux ou stimulés par la TSH entre les deux groupes (castrés et intactes)(Figure 25). Cela suggère que la différence dans les effets de la TSH sur l'hydrolyse de la thyroglobuline se fait après l'AMPc[58].

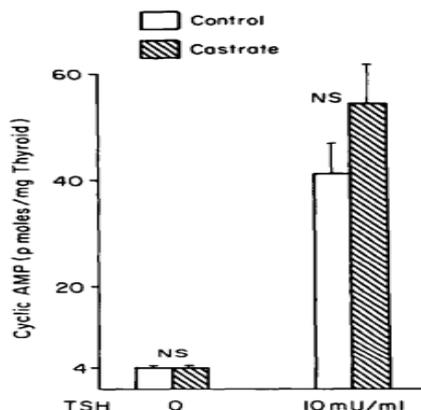


Figure 25 : Effet de la TSH sur les niveaux d'AMPC thyroïdien chez des souris mâles intactes et castrées. Les lobes thyroïdiens ont été préincubés pendant 30 min dans du tampon bicarbonate KrebsRinger contenant 10 mM de théophylline. Les lobes ont ensuite été incubés dans du milieu frais de même composition, avec ou sans TSH (10 mU/ml), pendant 20 min. Les niveaux d'AMPC dans les homogénats de glandes ont été mesurés par RIA. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM d'un groupe de six à huit animaux. *, $P < 0,05$. NS :Non significatif [58].

3.7 Taux d'incorporation d'iode

Comme la TSH stimule également l'incorporation d'iode dans la thyroïde, d'autres études ont été menées pour déterminer s'il existe une différence dans les effets de la TSH à cet égard entre souris castrées et souris témoins (control). La figure 26 résume les données sur l'incorporation d'iode dans la glande thyroïde chez les deux groupes de souris (castrées et témoins (contrôles)). La TSH a stimulé l'incorporation de l'iode chez tous les animaux, mais aucune différence n'a été observée entre les deux groupes, indiquant que la castration n'avait aucun effet sur la variable.[58]

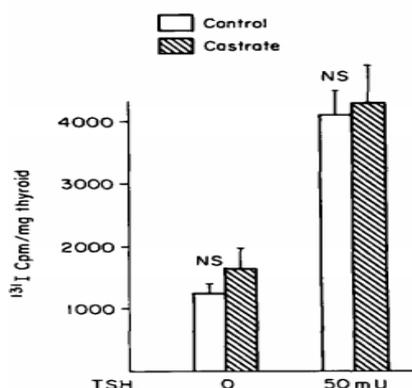


Figure 26 : Incorporation d'iode dans les glandes thyroïdes de souris mâles intactes et castrées. Après une préincubation de 90 min, les lobes thyroïdiens ont été incubés pendant 30 min dans du milieu contenant du Na¹³¹I (1/xCi/ml), du Na¹²⁷I (0,25/xg/ml) et, le cas échéant, de la TSH. Le précipité d'acide trichloroacétique de l'homogénat de glande a été dosé pour ¹³¹I. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM d'un groupe de six à huit animaux. *, $P < 0,05$ NS : Non significatif [58].

3.8 Concentration plasmatique de T3 et de T4

Les travaux de [mataoui,H ; 1999][106] sur les taux plasmatiques de T3 T4 pour les différents lots témoins et castrés chez les deux espèces mériion et gerbille montrent que chez le mériion (*Mériiones Lybicus*) (figure 27) l'effet de la castration bilatérale, après 25,40, et 50 jours, n'est pas bien traduit au niveau hormonal, toutes les variations de la T4 et T3 totales restent non significatives. Le traitement à la testostérone semble avoir un effet sur la T3 totale seulement, la T4 variant légèrement.

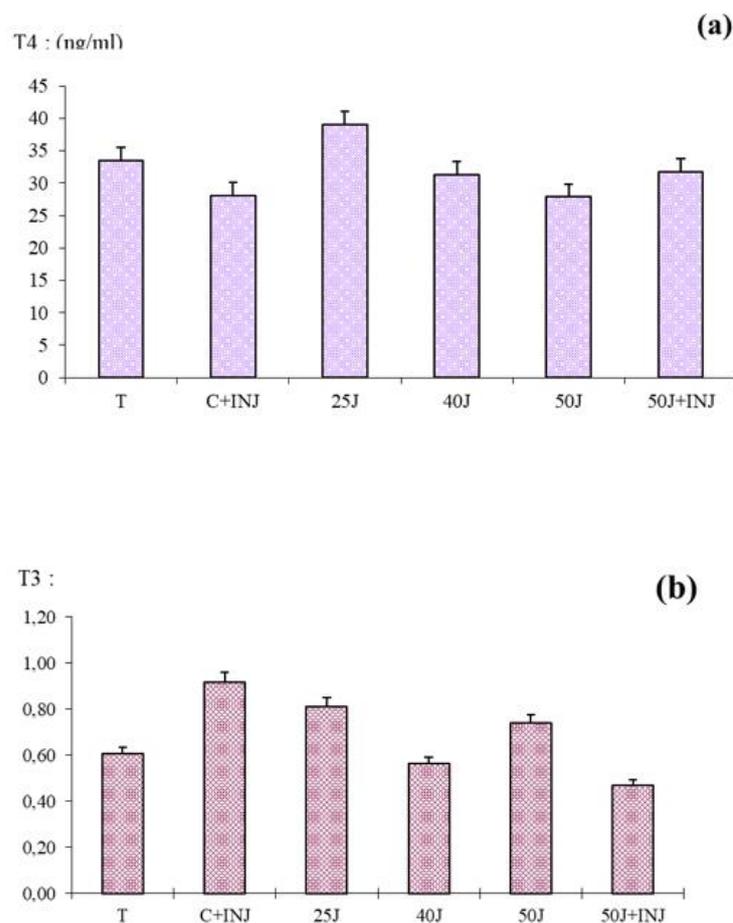


Figure 27 : Concentrations plasmatiques moyennes en T4 et T3 totales (ng/ml) de la glande thyroïde chez le Mérion (*Merions lybicus*) mâle adulte castrée et castrée puis traitée à la testostérone, capturée dans la région de béni-Abbès (30° 7'N, 2° 10'O, Béchar, Algérie [106])

Chez la gerbille (figure 28) la castration Bilatérale ne semble pas avoir un effet sur la concentration plasmatique en thyroxine totale. Cependant, la T3 totale augmente de façon significative après 40 jours de castration et s'inverse après 50 jours par une diminution significative. Le traitement à la testostérone des castrés depuis 50 jours, entraîne une diminution significative de la T4 et T3 totale comparés aux témoins.

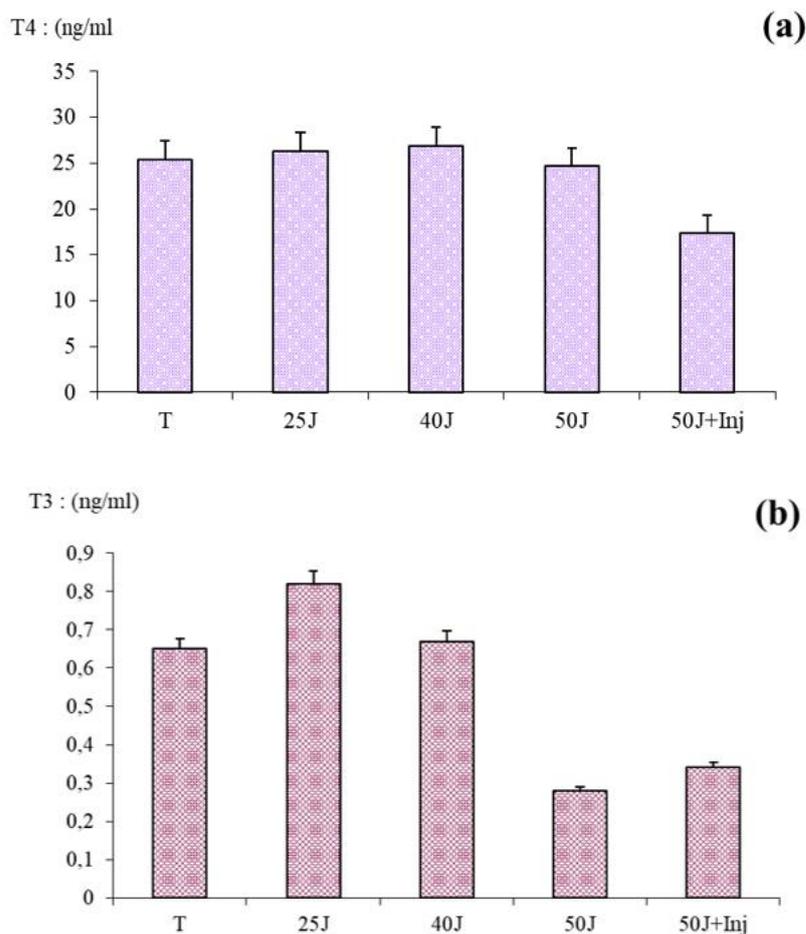


Figure 28 : Concentrations plasmatiques moyennes en T4 et T3 totales (ng /ml) de la glande thyroïde chez la Gerbille (*Gerbillus gerbillus*) mâle adulte castrée et castrée puis traitée à la testostérone, capturée dans la région de béni-Abbès (30° 7’N, 2° 10’O, Béchar, Algérie) [106]

3.9 Effet de la castration sur le taux plasmatique et intra thyroïdienne de la testostérone

Banu et al; 2002 [53] ont montré que la gonadectomie a diminué significativement la concentration sérique et intra thyroïdienne de testostérone chez les rats wistar mâles de tous les groupes expérimentaux (21 jour pp jusqu’aux 160 jours pp). L’injection à la testostérone ramenée ramène les concentrations à des valeurs normales de testostérone sérique et thyroïdienne chez les animaux tous les groupes (21 jour pp jusqu’aux 160 jours pp).

3.10 Récepteurs aux androgènes [RA]

Banu et al ; 2002[53] ils ont approuvé que La gonadectomie a nettement diminué la concentration de RA chez les rats mâles dans tous les groupes expérimentaux, les animaux immatures (21 jour pp) jusqu'aux animaux adultes (160 jours pp) (figure 29). L'injection de la testostérone chez les rats mâles castrés restaure le niveau normal des RA dans la thyroïde.

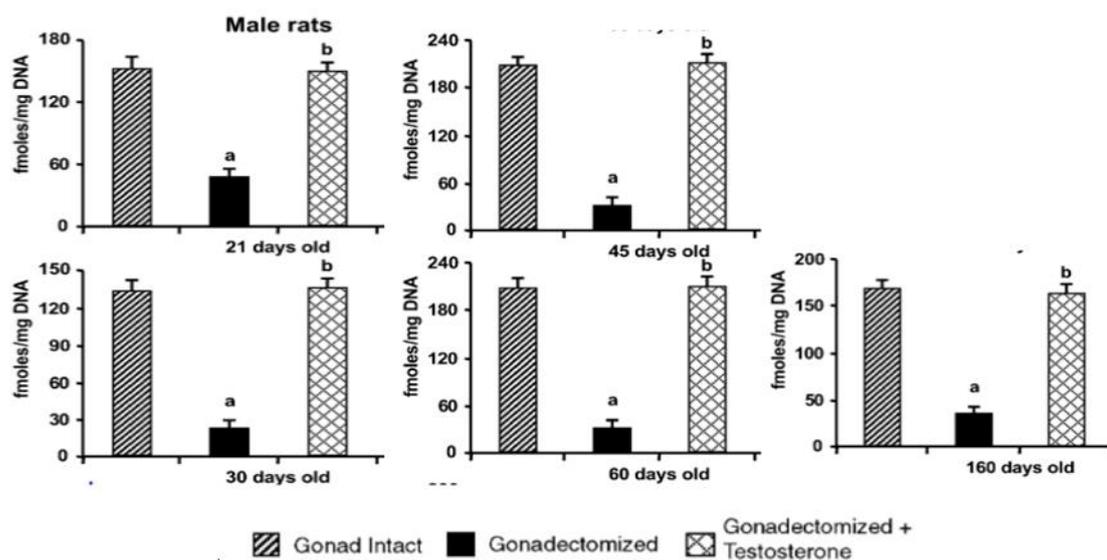


Figure 29 : Effet de la gonadectomie sur la concentration des récepteurs aux androgènes chez les rats Wistar mâles. Chaque valeur est la moyenne \pm S.E.M. de cinq répétitions, regroupées de 30 à 50 rats. Niveau de signification à $P < 0,05$. Animaux intacts par;(a) Animaux castrés ; (b) Animaux castrés et injectés à la testostérone. [53]

3.11 Discussion

Notre étude est basée sur une synthèse de quelques travaux réalisés sur l'effet de la castration sur la fonction thyroïdienne. Nous allons présenter une discussion globale à la lumière des travaux consultés.

Malgré que la thyroïde n'est pas une cible classique des stéroïdes sexuels, l'ensemble des travaux montre un effet direct ou indirect de la testostérone sur la thyroïde. La présence des récepteurs aux androgènes dans la glande thyroïde et même aux estrogènes dans la glande thyroïde normale et tumorigène a déjà été signalée chez l'Homme (Rossi et al, 1996 ; Marugo et al, 1991 ; Miki et al, 1990), chez les primates (Sheridan et al, 1984) et chez le rat (Banu et al, 2001a et 2002b ; Thiruvengadam et al, 2003)[51, 53,52](Mataoui, 1999). [106]

L'étude de (Banu et al, 2001)[51] chez des rats wistar immature et adulte montre clairement le rôle indispensable des stéroïdes sexuels dans la régulation de la croissance thyroïdienne. Il montre que la castration influence l'ensemble des paramètres analysés et la testostérone restaure les valeurs normales de ces paramètres.

La testostérone a un effet stimulateur sur la TSH, au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et au niveau de l'action de TSH sur la glande thyroïde. La testostérone active la sécrétion de la TSH au niveau hypophysaire et augmente la stimulation des cellules thyroïdiennes par la TSH. (colleta,G et al ;1986) [102](puh,G.Y et Grossman ;1995) [103] ont montré que la testostérone est un régulateur principal indirect de la croissance, la différenciation et la fonction thyroïdienne à travers l'effet positive sur la TSH qui a elle-même un effet stimulateur sur l'expression des gènes mitogéniques tels que c-fos, c-myc et ras dans les thyrocytes normaux et cancéreux . L'effet mitogène de la TSH pourrait être médiés par l'expression des facteurs de croissance comme l'IGF ou par la suppression de l'expression d'IGFBP3 [102]. Ainsi, il est possible que les changements dans la croissance thyroïdienne induits par les stéroïdes sexuels impliquent des changements spécifiques dans l'expression d'un ou plusieurs de ces facteurs mitogéniques ou antimitogéniques. [51]

Ces résultats sont confirmés par l'effet inhibiteur de la castration sur les indices de croissance thyroïdienne tels que l'indice mitotique, la concentration d'ADN, et le nombre des thyrocytes

qui est restauré à des valeurs normales après l'injection à la testostérone [53]. Cependant, les travaux de (Bagchi et al ; 1984)[58] suggère un effet inhibiteur des stéroïdes sexuels sur la sécrétion thyroïdienne T3 et T4 par l'augmentation de l'hydrolyse la thyroglobuline. La testostérone est également inhibitrice à des doses plus importantes, très probablement en raison de sa conversion en œstradiol, puisque la dihydrotestostérone, un androgène non aromatisable, était sans effet même à fortes doses [58].

D'autre part, les travaux de (banu et al ;2002) [53] suggèrent la possibilité que les stéroïdes sexuels (la testostérone) ont un effet stimulant direct sur la glande thyroïde en dehors de son effet stimulant sur la TSH, et sur les R-TSH, suite à la mise en évidence de la présence des récepteurs aux stéroïdes sexuels au niveau de la glande thyroïde et la corrélation positive entre la présence de ces récepteurs et la croissance de la glande thyroïde chez les rats postnatals, pré-pubères, pubères et adultes. Pour la T3 et la T4 plasmatique les travaux de (Mataoui,H ;1999) [106] montre un effet stimulateur observé chez les animaux castrés et traités à la testostérone le jour même de la castration au niveau plasmatique. Ces résultats concordent les résultats de Banu et al 2002 (53) ; (Pekary et al, 1990)et (Chen et walfish, 1976).

D'autre part, les travaux de (Bagchi et al ; 1984) [58] ont montré que le taux d'AMPc reste inchangé entre les rats castrés et intacts après stimulation par la TSH. Indiquant que l'effet de la castration et le traitement a la testostérone modifie la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par un effet direct sur la thyroïde hors de l'AMPc. L'incorporation d'iode stimulée par la TSH reste inchangée après castration [58].

Conclusion et perspectives

Au terme de ce travail portant sur l'influence de la castration sur la fonction thyroïdienne et le traitement de la testostérone chez les rongeurs ; le rats wistar (*Rattus norvegicus*), la gerbille (*Gerbillus gerbillus*) et le mérion (*Merions lybicus*). Cet effet est observées sentiellement au niveau des paramètres histologiques et hormonales chez les deux espèces des rongeurs la gerbille (*Gerbillus gerbillus*) et le mérion (*Merions lybicus*) et aux niveaux de la croissance thyroïdienne, la TSH sérique, les récepteurs de la TSH, le taux d'AMPc, l'incorporation d'iode, le taux plasmatique et intra thyroïdienne de la testostérone et leurs récepteurs dans la glande thyroïde à différents stades de la maturation sexuelle, chez le rat Wistar (*Rattus norvegicus*)

Il est connu que la glande thyroïde est l'un des cibles non classique des stéroïdes sexuels, notre synthèse bibliographique mentionne l'existence d'une interrelation entre la fonction de la glande thyroïde et les testicules à travers les différents paramètres analysés. Les résultats des travaux consultés montrent que la castration a changé les paramètres étudiés et l'injection des stéroïdes sexuels (testostérones) restaurent les valeurs normales. Par ailleurs, ces travaux montrent que la testostérone a un effet stimulateur sur la TSH, aux niveaux de l'axe hypothalamus hypophysaire et aux niveaux de l'action de TSH sur la glande thyroïde. Cependant, La testostérone est également inhibitrice à des doses plus importantes, très probablement en raison de sa conversion en œstradiol, puisque la dihydrotestostérone, un androgène non aromatisable, était sans effet même à fortes doses.

Le taux d'AMPc reste inchangé après stimulation par la TSH. Indiquant que l'effet de la castration et le traitement a la testostérone modifiant la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par un effet direct sur la thyroïde hors de l'AMPc. L'incorporation d'iode stimulée par la TSH reste inchangée par castration.

La castration affecte de manière très variable les aspects histologiques chez les deux espèces (*Gerbillus gerbillus*) (*Mérion lybicus*). Après une courte durée de castration une stimulation apparaît au niveau histologique chez le Mérion et au niveau histologique et hormonal par augmentation très importante de la T3 totale chez la Gerbille. Cependant après une durée de castration plus longue les paramètres précédemment inhibés sont restaurés et l'on retrouve des

Conclusion et Perspectives

valeurs normales chez le Mériion et chez la Gerbille la thyroïde est par contre en faible activité et les paramètres mesurés ont diminué de manière importante. Ces résultats nous permettent de suggérer que les réponses de la thyroïde à la castration des deux testicules et au traitement à la testostérone chez ces deux espèces soient temporelles et très variables, elles dépendent de l'espèce, de la durée de castration et du moment du traitement à la testostérone.

Enfin, ces résultats consultés nous laissent suggérer que la thyroïde pourrait être une cible directe et indirecte des androgènes qui peuvent influencer de façon très significative l'activité thyroïdienne.

Pour mieux comprendre cette relation entre les androgènes et la fonction thyroïdienne, il serait intéressant d'étudier ces paramètres chez d'autres espèces.

Références Bibliographiques

01. Girod C. 1980. La thyroïde. In Introduction à l'étude des glandes endocrines, éd.Simep, p. 408. Bruxelles
02. Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M. and Carrasco, N. [2014] 'The Na⁺/I⁻ Symporter [NIS]:Mechanism and Medical Impact', Endocrine Reviews, 35[1], pp. 106–149. doi:10.1210/er.2012-1036.
03. Mescher AL. Junqueira's basic histology text & atlas. 12th ed. NewYork: McGraw-Hill Medical; c2010. Chapter 20, Endocrine glands;p. 348-70.
04. Maitra A. Thyroid gland. In: chmidt W, Gruliow R, editors.Robbinsand Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1107-30
05. Rosai J, Tallini G. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed.New York: Mosby Elsevier; c2011. Chapter 9, Thyroid gland; p. 487-565
06. DR.Nadjoua Ghayoubi 2021.les manifisetations hématologiques dysfonctions des stéroïdées 387 -université mohammed v de rabat.
07. Clines G, Demers L, General Endocrinology. In: Kaplan L,Pesce A. eds. Clinical Chemistry: Theory, Analysis,Correlation. 5th ed. St. Louis:Mosby Inc.; 2010
08. Bertholf R. Laboratory Evaluation of Thyroid Function. In:Clarke W. ed. Contemporary Practice in Clinical Chemistry.2nd ed. Washington, DC:AACCPress;2011
09. Liu Y, Brent G. Thyroid hormone crosstalk with nuclearreceptor signaling in metabolic regulation. Trends EndocrinolMetab 2012;21:166-73.
10. Tata JR, Widnell CC 1966 Ribonucleic acid synthesis during the early action of thyroid hormones. Biochem J 98:604–620
11. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Surks MI 1974 Tissue differences in the concentration of triiodothyronine nuclearbinding sites in the rat: liver, kidney, pituitary, heart, brain, spleen, and testis. Endocrinology 95:897–903
12. Samuels HH, Tsai JS, Casanova J 1974 Thyroid hormone action: in vitro demonstration of putative receptors in isolated nuclei and soluble nuclear extracts. Science 184:1188 – 1191

Références Bibliographiques

13. Jannini E, Ulisse S, D'armiento M. 1995. Hormone thyroïdienne et gonadique mâleune fonction. *Endocrinol Rev* 16 [4]: 443-59.
14. Yen P, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P, Xia X. 2006. Action des hormones thyroïdiennes aux niveaux cellulaire, génomique et des gènes cibles. *Endocrinologie moléculaire et cellulaire* 246 [1-2]: 121-7
15. Sheue-Yann Cheng, Jack L. Leonard, and Paul J. Davis. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions *Endocrine Reviews*, April 2010, 31[2]:139–170
16. Pérez-Martin A. *Physiologie de la glande thyroïde*. 2007;9.
17. Vinzio S, Morel O, Schlienger J-L, Goichot B. Mécanismes d'action cellulaire des hormones thyroïdiennes. *La Presse Médicale* [Internet]. sept 2005 [cité 28 juill 2021];34[16]:1147-52.
18. Jaeger M, Sloot YJE, Horst RT, Chu X, Koenen HJPM, Koeken VACM, et al. Thyrotrophin and thyroxine support immune homeostasis in humans. *Immunology* [Internet]. juin 2021 [cité 21 sept 2021];163[2]:155-68.
19. *Physiologie2an-thyroïde.pdf*
20. Mohamed mahmoud ely, profil épidémiologique des thyroïdites médicamenteuses chufes. 2016
21. Bhuta dpp. the study of anemia in hypothyroidism with reference to vitamin b12 deficiency. :113
22. Boubekri. cours endocrinologie et régulation des systèmes chapitre 3 m1 toxicologie 2020-2021.pdf
23. Godwin, Meniru I. [2001]. « Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction ». Cambridge, Cambridge University Press, 276 pages.
24. V. Gayrard. [2018]. *Physiologie de la reproduction des mammifères domestiques*. Ecole nationale vétérinaire. Toulouse.
25. Lacombe M. 2006- *Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine*. 6 édition . 221 p.
26. Vargel M. 2010- *Mémo-fiches Concours kiné Biologie*. Elsevier Masson. 276 p.
27. Nef S., et Parada LF 2000- Hormones in male sexual development. *Genes. Dev.* 14:3075-3086.

Références Bibliographiques

28. Meikle AW, Stringham JD, Woodward M., and McMurry M. 1990- Effects of a fatcontaining meal on sex hormones in men. *Metabolism*. 39: 943-946
29. McFarland KC, Sprengel R., Phillips HS, Kohler M., Rosemblyt N., Nikolics K., SegaloffDL, and Seeburg PH 1989- Lutropin-chorio gonadotropin receptor: an unusual member of theG protein-coupled receptor family. *Science*. 245: 494-499.
30. Clark BJ, and Stocco DM 1995- Expression of the steroidogenic acute regulatory [StAR] protein:a novel LH-induced mitochondrial protein required for the acute regulation of steroidogenesis in mouse Leydig tumor cells. *Endocrinol. Res.*21: 243-257
31. Rosner W. 1991- Plasma steroid binding proteins. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 20: 697-720.
32. Nguyen SH et Bourouina R., 2008- Manuel d'anatomie et de physiologie. Paris. 4ème edition .Edition Lamarre.420 p.
33. Laudet V. 1997- Evolution of the nuclear receptor superfamily: early diversification from anancestral orphan receptor. *J. Mol. Endocrinol.* 19: 207-226.
34. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, and Wilson EM 1988- Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the Xchromosome. *Science*. 240: 327-330.
35. Wireman ME 2007- Sex steroid effects at target Tissues: mechanisms of action. *Adv. Physiol. Educ.* 31: 26-33.
36. Nestler EJ, Human SE, and Malenka RC 2009- Molecular Neuropharmacology. *Nat.Neurosci.*13: 1161–1169.
37. Vasudevan N., et Pfaff DW 2008- Non genomic actions of estrogens and their interaction withgenomic actions in the brain. *Front. Neuroendocrinol.*29: 238–257.
38. YamadaY.1979- Effects of testosterone on unit activity in rat hypothalamus and septum. *BrainRes.*172: 165-168.
39. Kubli-Garfias C., Canchola E., Aauz- Contreras J., and Feria-Velasco A. 1982- DepressantEffect of androgens on the cat brain electrical activity and its antagonism by ruthenium red.*Neuroscience*. 7: 2777-2782.
40. Pluciennik F., Verrecchia F., Bastid B., Herve JC, Joffre M., and Deleze J.1996- Reversibleinterruption of gap junctional communication by testosterone propionate in cultured Sertoli cellsand cardiac myocytes. *J. Membr.Biol.* 149:169-177.

Références Bibliographiques

41. Rahman F and Christian HC 2007-Non-classical actions of testosterone: an update. *Trends Endocrinol. Metab.* 18: 371-378.
42. Loss ES, Jacobus AP, and Wassermann GF 2011- Rapid signaling responses in Sertoli cell membranes induced by follicle stimulating hormone and testosterone: calcium inflow and electrophysiological changes. *Life Sci.* 89:577-583.
43. Cheng J., Watkins SC, and Walker WH, 2007- Testosterone activates mitogen-activated protein kinase via Src kinase and the epidermal growth factor receptor in sertoli cells. *Endocrinol.* 148: 2066-2074.
44. Lionel groussin-service d'endocrinologie Hopital Cochin Paris-Avril 2010.
45. PETER J. SHERIDAN, HENRY C. MCGILL, JR., JEAN C. LISSITZKY, AND PIERRE M. MARTIN. The Primate Thyroid Gland Contains Receptors for Androgens, *Endocrinology* Copyright © 1984 by The Endocrine Society.
46. Rossi R, Franceschetti P, Maestri I, Magri E, Cavazzini L, Uberti E, Senno L. 1996. Preuve de l'expression du gène du récepteur des androgènes dans les cellules et les tumeurs thyroïdiennes humaines. *J Endocrinol* 148: 77-85
47. Marugo M, Torre G, Bernasconi D, Fazzuoli L, Cassulo S, Giordano G. 1987. Récepteurs aux androgènes dans les thyroïdes normales et pathologiques. *J Endocrinol Invest* 14: 31-5.
48. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Morimoto T, Monden Y. 1990. Récepteurs d'hormones sexuelles dans les tissus thyroïdiens humains. *Cancer* 66: 1759-1762.
49. Sheridan P, McGill H, Lissitzky J, Martin P. 1984. La glande thyroïde des primates contient des récepteurs pour les androgènes. *Endocrinologie* 115: 2154-8
50. Banu S, Aruldas M, Govindarajulu P. 2002a. Profils de développement de la TSH, des stéroïdes sexuels et de leurs récepteurs dans la thyroïde et leur pertinence pour la croissance de la thyroïde chez les rats immatures. *Stéroïdes* 67: 137-44.
51. Sakhila K. Banu,¹ Joe A. Arosh,^{2,*} P. Govindarajulu,¹ and Michael M. Aruldas¹. Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in wistar rats from immature to adult age. *endocrine research*, 27[4], 447-463 [2001]
52. Thiruvengadam A, Govindarajulu P, Aruldas MM. 2003. Effet modulateur de l'estradiol et de la testostérone sur le développement de tumeurs thyroïdiennes induites par la N-nitrosodi-isopropanolamine chez les rats femelles. *Endocr Res* 29: 43-51.

Références Bibliographiques

53. Banu SK, Arosh J, Govindarajulu P, Aruldas M. 2001. La testostérone et l'estradiol régulent différemment la croissance de la thyroïde chez les rats Wistar de l'âge immature à l'âge adulte. *Endocrine Res* 27ÿ: 447-63.
54. Gurr J, Vrontakis M, Athanasian E, Wagner C, Kourides I. 1986. Régulation hormonale des ARNm des sous-unités alpha et bêta de la thyrotropine. *Hormone Metab Res* 18ÿ: 382-5.
55. Ross D. 1990. La testostérone augmente l'ARNm de la TSH et module différemment l'ARNm de la sous-unité dans la tumeur thyroïdienne de la souris et l'hypophyse du rat castré. *Hormone Metab Res* 22ÿ: 163-9.
56. Chen HJ, Walfish PG. 1979. Effet de l'âge et de la fonction testiculaire sur le système thyroïdien-hypophysaire chez les rats mâles. *J Endocrinol* 89ÿ: 53-9.
57. Pekary A, Knoble M, Garsia NH, Bhasin S, Hershman J. 1990. La testostérone régule la sécrétion de l'hormone de libération de la thyrotropine [TRH] et du précurseur de la TRH dans l'axe hypothalamo-hypophysaire du rat. *J Endocrinol* 125ÿ: 263-70.
58. N. bagchi, b. shivers, and t. r. brown. effects of Castration and Sex Steroids on the Thyroid Response to Thyrotropin*, *Endocrinology* Copyright © 1984 by The Endocrine Society.
59. Jannini, E.A., Olivieri, M., Francavilla, S., Gulino, A., Ziparo, E., D'Armiento, M., 1990. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3-triiodothyronine receptor in the rat testis. *Endocrinology* 126, 2521-2526
60. Jannini, E.A., Dolci, S., Ulisse, S., Nikodem, V.M., 1994. Developmental regulation of the thyroid hormone receptor 1 mRNA expression in rat testis. *Mol. Endocrinol.* 8, 89-96.
61. Van Haaster, L.H., De Jong, F.H., Docter, R., De Rooij, D.G., 1992. The effect of hypothyroidism on Sertoli cell proliferation and differentiation and hormone levels during testicular development in the rat. *Endocrinology* 131, 1574-1576.
62. Van Haaster, L.H., De Jong, F.H., Docte, R., De Rooij, D.G., 1993. High neonatal triiodothyronine levels reduce the period of Sertoli cell proliferation and accelerate tubular lumen formation in the rat testis, and increase serum inhibin levels. *Endocrinology* 133, 755-760.
63. Vilchez-Martinez, J.A., 1973. Study of the pituitary-testicular axis in hypothyroid adult male rats. *J. Reprod. Fertil.* 35, 123-126.

Références Bibliographiques

64. Kalland, G.A., Vera, A., Peterson, M., Swerdloff, R.S., 1978. Reproductive hormonal axis of the male rat in experimental hypothyroidism. *Endocrinology* 102, 476–484.
65. Maia, A.L.S., Favaretto, A.L.V., Antunes-Rodrigues, J., Iazigi, N., Lamano-Carvalho, T.L., 1990. Spermatogenic and steroidogenic testicular function in hypothyroid pubertal rats. *J. Med. Biol. Res.* 23, 625–628
66. Weiss, R.S., Burns, J.M., 1998. The effect of acute treatment with two goitrogens on plasma thyroid hormone, testosterone and testicular morphology in adult male rats. *Comp. Biochem. Physiol.* 90, 449–452.
67. Baksi, S.N., 1973. Effects of propylthiouracil-induced hypothyroidism on serum levels of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the rat. *J. Endocrinol.* 59, 655–656.
68. Chowdhury, A.R., Arora, U., 1984. Role of thyroid in testicular development of immature rat. *Arch. Androl.* 12, 49–51.
69. Francavilla, S., Cordeschi, G., Properzi, G., Di Cicco, L., Tannini, E.A., Palmero, S., Fugassa, E., Loras, B., D'Armiento, M., 1991. Effects of thyroid hormone on the pre- and post-natal development of the rat testis. *J. Endocrinol.* 129, 35–42.
70. Meisami, E., Sendera, T.J., Clay, L.B., 1992. Paradoxical hypertrophy and plasticity of the testis in rats recovering from early thyroid deficiency: a growth study including effects of age and duration of hypothyroidism. *J. Endocrinol.* 135, 495–505.
71. Bruni, J.F., Marshall, S., Dibett, J.A., Muhlen, A., 1980. Effects of triiodothyronine, thyroxine and isopropyl-di-iodothyronine on thyroid-stimulating hormone in serum and pituitary gland and on pituitary concentrations of prolactin, growth hormone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in hypothyroid rats. *J. Endocrinol.* 87, 255–263.
72. Wong, C.C., Duhler, K.D., Von Zur Muhlen, A., 1980. Effects of triiodothyronine, thyroxine and isopropyl-di-iodothyronine on thyroid-stimulating hormone in serum and pituitary gland and on pituitary concentrations of prolactin, growth hormone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in hypothyroid rats. *J. Endocrinol.* 87, 255–263
73. Cooke, P.S., 1991. Thyroid hormones and testis development: a model system for increasing testis growth and sperm production. *Ann. New York Acad. Sci.* 673, 122–132

Références Bibliographiques

74. Cooke, P.S., Meisami, E., 1991. Early hypothyroidism in rats causes
75. increased adult testis size and reproductive organ size but does
76. not change testosterone levels. *Endocrinology* 129, 237–243.
77. Cooke, P.S., Hess, R.A., Porcelli, J., Meisami, E., 1991. Increased sperm production in adult rats after transient neonatal hypothyroidism. *Endocrinology* 129, 244–248.
78. Cooke, P.S., Porcelli, J., Hess, R.A., 1992. Induction of increased testis growth and sperm production in adult rats by neonatal administration of the goitrogen propylthiouracil [PTU]: the critical period. *Biol. Reprod.* 46, 146–154.
79. Cooke, P.S., Kirby, J.D., Porcelli, J., 1993. Increased testis growth and sperm production in adult rats following transient neonatal goitrogen treatment: optimisation of the propylthiouracil dose and effects of methimazole. *J. Reprod. Fertil.* 97, 493–499.
80. Cooke, P.S., Hess, R.A., Kirby, J.D., 1994. A model system for increasing testis size and sperm production: potential application to animal science. *J. Anim. Sci.* 72 [Suppl. 3], 43–54
81. Kirby, J.D., Jetton, A.E., Cooke, P.S., Hess, R.A., Bunick, D., Ackland, J.F., Turek, F.W., Schwartz, N.B., 1992. Developmental hormonal profile accompanying the neonatal hypothyroidism-induced increase in adult testis sizes and sperm production in the rat. *Endocrinology* 131, 559–565
82. Hess, R.A., Cooke, P.S., Bunick, D., Kirby, J.D., 1993. Adult testicular enlargement induced by neonatal hypothyroidism is accompanied by increased Sertoli and germ cell numbers. *Endocrinology* 132, 2607–2613.
83. S. Ando a, R. Sirianni b, P. Forastieri b, I. Casaburi b, M. Lanzino b, V. Rago a, F. Giordano a, C. Giordano a, A. Carpino a, V. Pezzi b. Aromatase expression in prepubertal Sertoli cells: effect of thyroid hormone, *Molecular and Cellular Endocrinology* 178 [2001] 11–21.
84. R. boufermes, z. amirat, f. khammar. étude comparative des variations saisonnières des activités testiculaire et thyroïdienne chez deux espèces de rongeurs déserticoles : la gerbille (*gerbillus gerbillus*) et le rat des sables (*psammomys obesus*), *Sciences & Technologie C – N°37 Juin [2013]*, pp.16-26.

Références Bibliographiques

85. Fugassa E., Palmero S. et Gallo G. [1987] - Triiodothyronine decreases the production of Androgenbinding Protein by Rat Sertoli cells. *Biochem. And Biophys. Res. Communications*, 143: 241-247
86. Palméro, S., Prati M. Barreca, A., Munito, F., Riordano, G., Fugassa, E., [1988] - *Molecular and cellular Endocrinology* 58: 253-256. Cité par Panno, ML et al. [1994].
87. Palmero S, Prati, M., Barreca, A, Munito, F., Riordano, G. Fugassa, E. [1990]- Thyroid hormone stimulates the production of insulin-like growth factor I. [IGFI] by immature rat Sertoli cell. *Mol. Cell. Endocrinol*, 68 [1]: 61-05.
88. Palmero S., Prati, M., Marco, P., Trucchi, P., Fugassa, E. [1993] -Thyroid regulation of nuclear triiodothyronine receptors in the developping rat testis. *J. Endocr.* 136: 277-282.
89. Hammou Samiha & Bouakel Halima, 2019. L'évaluation des perturbations thyroïdiennes chez la femme enceinte dans la localité de Mostaganem, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. Mémoire de master.
90. Pr. Ag. Ridha BEN CHEIKH, Pr. Mohamed DOGUI Cour Endocrinologie, Université Al Aasriya De Nouakchout, Faculté de médecine de Nouakchout [2020-2021] Pcem2.
91. Janelle M. Chiasera. Back to the Basics: Thyroid Gland Structure, Function and Pathology. vol 26, no 2 spring 2013 clinical laboratory science.
92. Blanc B et Porcu G., 2002. Stérilité. Collection stratégie diagnostique et thérapeutique engynécologie. Editions : Arnette. 19 p-462p.
93. Aggarwal bb, bhatt id, ichikawa h, ahn ks, sethg, sandur sk, et AL. Curcumine – biologique et médicinale Propriétés. *Curcuma : le genre Curcuma*. Groupe Taylor et Francis; 2006. p. 297–368.
94. El-Gohary, M., Awara, WM, Nassar, S. et Hawas, S., induite par la deltaméthrine apoptose testiculaire chez le rat: l'effet protecteur de l'inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase. *Toxicol.*, 1999, 132:1-8.
95. . Kierszenbaum AL, *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*. 1ère éd. Bruxelles : De Boeck. 2006.
96. Sébastien, Vigier. [2010]. pour la science, les régulations de la fonction de Reproduction chez l'homme, 396.

Références Bibliographiques

97. Nishiyama T. 2014- Niveaux sériques de testostérone après privation médicale ou chirurgicale d'androgènes: Une revue exhaustive de la littérature. *Oncologie Urologique: Séminaires Originals enquêtes*. 32: 17-28.
98. Quero L., Rozet F., Beuzeboc P. et Hennequin C., 2015- Le récepteur aux androgènes pour le radio-oncologue. *Oncologie-radiothérapie*, 8P.
99. McHenry J., Carrier N., Hull E. et Kabbaj M. 2014- Différences entre les sexes dans l'anxiété et Dépression : Rôle de la testostérone. *J. Neuroendocrinol.* 35: 42-57.
100. Bouharchouche latifa et louibi selma, 2016. Influence testiculaire sur la zone fasciculée de la corticosurrénale chez *Gerbillus trabuli* : aspect structurale, immunohistochimique et biochimique. Université saad dahlab blida 1. Mémoire de master.
101. Gabe 1968- *Techniques histologiques*. Masson .paris ; 345 p.
102. Colletta, G.; Cirafici, A.M.; Vechio, G. Induction of the c-fos Oncogene by Thyrotropin Hormone in Rat Thyroid Cells in Culture. *Science* 1986, 233, 458–460.
103. Duh, Q.Y.; Grossman, R.F. Thyroid Growth Factors, Signal Transduction Pathways and Oncogenes. *Surg. Clin. North. Am.* 1995, 75, 421–437.
104. Reymond, F.; Denereaz, N.; Lemarchand-Beraud, T. Thyrotropin Action is Impaired in the Thyroid Gland of Old Rats. *Acta. Endocr.* 1992, 126, 55–63
105. Burton, K. An Assay for DNA. *Biochemical Journal* 1956, 62, 315–323.
106. Mataoui H. 1999. Effet de la castration sur le tractus genital mâle et sur l'activité thyroïdienne chez trois rongeurs sahariens : Le mérion (*Meriones libycus*), la gerbille (*Gerbillus gerbillus*) et le rat des sables (*Psammomys obesus*). ENS, Alger. 186 p.
107. Sufi SB, Donaldson A, Jeffcoate SL. WHO special programme of research, development and research training in human reproduction. Method manual, programme for the provision of matched assay reagents for the radioimmunoassay of hormones in reproductive physiology. 10th ed. Geneva: WHO, 1986
108. Marugo M, Cordone G, Fazzuoli L, Rocchetti O, Bernasconi D, Laviosa C, et al. Cytosolic and nuclear androgen receptor activity in the cancer of the larynx. *J Endocrinol Invest* 1987;10:465–70