

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri De Tizi-Ouzou



Faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques
Département biologie



Mémoire de Fin d'Etudes

En Vue D'obtention Du Diplôme DE Master en biologie

Option : biologie et physiologie de la reproduction (BPR)

Thème

Effet d'un traitement activateur de la
glande surrénale sur la fonction ovarienne
chez le rat Wistar femelle

Réalisé par : M^{elle} : Benobeidallah Karima

M^{elle} : Ighmouracene Djouza Madeleine

Mémoire soutenu publiquement devant le jury :

| | | |
|----------------------------------|---------|-------|
| Président : AMROUN T.T | M.A.C.A | UMMTO |
| Promotrice : AKDADER S | M.A.C.A | UMMTO |
| Examinatrice: LAKABI AHMANACHE L | M.C.B | UMMTO |

Année: 2017/2018



Remerciements

Nous tenons à remercier tout d'abord le Dieu tout puissant de nous avoir donné la force et le courage pour accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance et profonde gratitude à Mme AKDADER S. Maitre Assistant, pour avoir encadré et diriger ce travail, la confiance qu'elle nous a accordée et le temps qu'elle nous a consacré pour nous guider et à accomplir ce travail.

Nous remercions Mme AMROUN T.T. la présidente du jury, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury ainsi que ses efforts, ses conseils, sa disponibilité et son implication pour mener à bien ce Master.

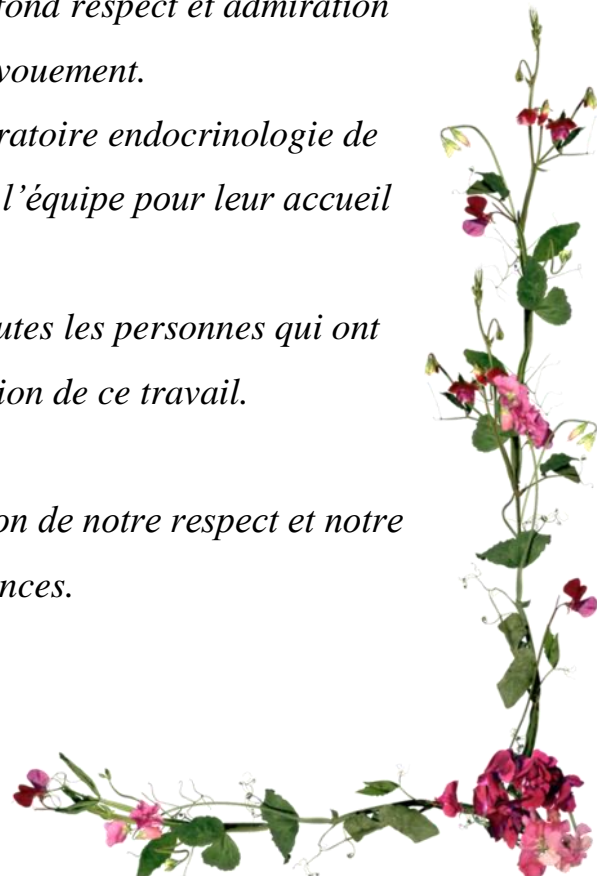
Nous tenons à remercier vivement Mme LAKABI L. pour sa disponibilité et son accord afin de siéger parmi le jury de notre mémoire de fin d'étude.

Permettez nous de remercier tous les chargés de cours durant notre cursus universitaire et leur faire part de notre profond respect et admiration pour leurs compétences et leur dévouement.

Nous remercions le chef de service du laboratoire endocrinologie de l'université l'USTHB Bab Ezzouar ainsi que toute l'équipe pour leur accueil chaleureux.

Enfin on adresse nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Veillez trouver dans ce mémoire, l'expression de notre respect et notre admiration pour vos compétences.





Dédicace

DIEU merci,

Ce mémoire est l'accomplissement de toutes ces années d'études, il est le fruit de mon acharnement et de ma persévérance.

Je tiens à remercier et à dédier ce modeste travail à :

*Mes parents ; ma merveilleuse **maman** et mon **papa** chéri qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mon parcours, que dieu vous protège pour moi.*

*A mon cher frère **Mokrane** qui a été toujours là pour moi, à sa femme **Leyla** et leur petit ange **Amylia** ma source de détente.*

*A mes chères **sœurs Samia, Lila, Kahina et Khalida** et leurs époux,*

*A mes adorables **neveu et nièces.***

*A tous mes cousins et cousines à toi particulièrement **Hacen** merci pour ta patience à toi **Yaya** qui a su me supporter toujours*

***Djoudjou**, à toi ma chère binôme, copine et sœur, nous avons vécue toute cette expérience ensemble, nous y sommes arrivées ensemble, je t'adore.*

*A mes cher(es) ami (es) à toi particulièrement **Daby, lamou** mes chochos adorées, à toute la promo **BPR, Sabrina, Souad, Kaki, Ghania, Jila, Cicy, Amine, Lilou, Tariq...** merci pour les bons moments ensemble.*

*A toi **celia** mon petit cœur, ta présence avec moi me comble, t'es un amour.*

*A toi **Toufik et Achour** (Cyber Campus France) mille mercis pour votre immense aide, patience et soutien.*

A tous ceux qui m'on prêter aide, soutien et encouragement de Prés ou de loin.

MIRO





Dédicace

Je dédis se modeste travail :

A mes parents; qui m'ont soutenue et aidé tout au long de mon parcours:

*-Ma mère **LÆILΛ**, qui est à l'origine de ma réussite, de part son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils.*

*-Mon père **FRANCIS BELKACEM**, qui m'a toujours soutenue et encouragé.*

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils nous comblent.

*A mes chers frères **BOUSSAD, AGHILES et KOUCEILΛ**.*

*A ma chère petite sœur **LÆTICIA**, qui est ma source de Bonheur.*

*A mon fiancé, mon bonheur et ma source d'énergie **SAID**, qui m'a soutenue tout au long de mon projet. Je te remercie de m'avoir encouragé et supporter mes sauts d'humeur; tu es ma force.*

*A ma très chère amie et sœur, mon binôme **MIROU** je te remercie d'avoir partagé avec moi ce projet que notre amitié dure à jamais.*

*A Mes oncles et tantes et leurs enfants; ainsi qu'a mes beaux parents, mes beaux frères, ma belle sœur, son mari et leur petit ange **ELENA**.*

*A mes chers amies et sœurs **Lilia et NAIMΛ**; merci pour tout les bon moments qu'on a passé ensemble.*

*A toute la promo **BPR 2017/2018** en particulier **Daby, Djidji, SABRI, SOU, LAMO, KAKI, AMINE et TAREK**,*

*Un grand merci a **ACHOUR et Toufik** et à tout le personnel du Cyber "**CAMPUS**".*

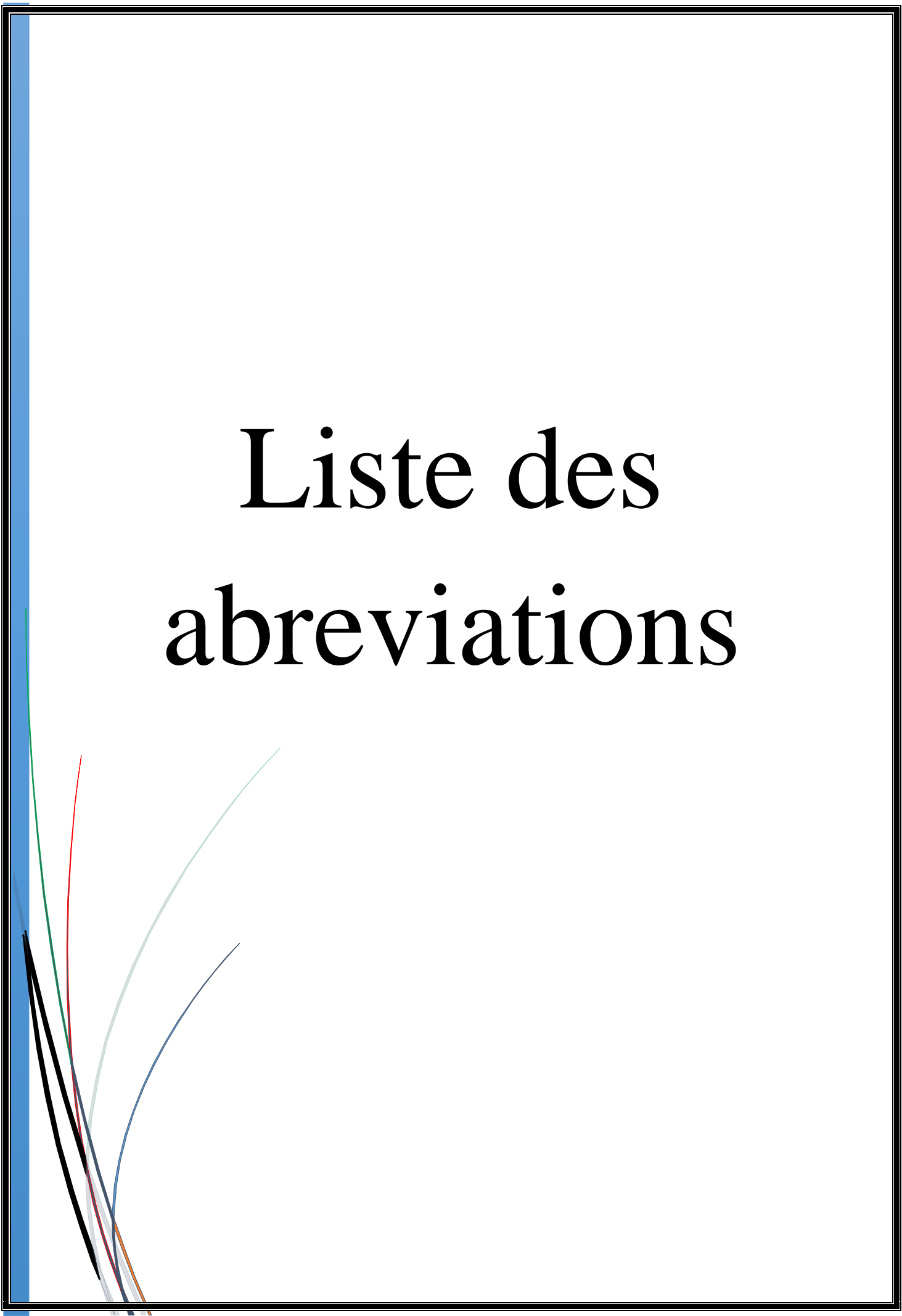
*A Mr **MAHDIDI AZIZ**, merci de nous avoir aider et orienté.*

Et à tous ceux qui ont contribué de pré ou de loin a la réussite de mon projet.

Djoudjou



Liste des abreviations



Abbreviations:

ACTH: Hormone Adrenocorticotropine

AMH: Hormone anti-mullérienne

ADN: acide désoxyribonucléique

BAP: Le benzo(a) pyrène(BaP)

CRH: Corticotropin-releasing hormone

CRF: Corticotropin Releasing hormone

CPA: Agent chimiothérapeutique

DEHP: Di-(2-athythexyl) phthalate

DMBA: 7,12-dimethyl benz (a) anthracène

ER_a, ER_b: Recepteurs aux oestrogènes

FSH: Follicle Stimulating Hormone

GnRH: hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

GR: Recepteurs des Glucocorticoides

HAP: Hydrocarbures aromatiques polycyclique

HRE: Hormone responsive élément

HSP_{90,70}: heatschokprotéines

LH: luteinizing hormone

LTH: Hormone lutéotrope

MR: Mineralocorticoides receptor

METP: Mono-(2-ethyl) phthalate

MTX: Méthoxychlore

NPV: Noyaux para ventriculaires

O₂: Oxygène

PC: Poids Corporel

PR_S: Recepteurs a la progesterone

PRA / PRB: Isoformes de PR_S

PPARS: Peroxisome proliferator-activated receptor

REL: Reticulum endoplasmique lisse

RI: Radiation ionisante

Liste des figures



Liste des figures

| Numéros des figures | Titres | Pages |
|----------------------------|---|--------------|
| Figure 1 | schéma des différents types de tractus génital femelle | 2 |
| Figure 2 | Distribution des blastocystes au jour 5 de la gestation chez la ratte; B) Distribution des blastocystes au jour 8 de la gestation chez la ratte | 3 |
| Figure 3 | Structure de l'ovaire | 5 |
| Figure 4 | Coupe histologique d'ovaire d'une ratte et principaux types de follicules ovariens. | 6 |
| Figure 5 | Appareil génétal de rat femelle. | 9 |
| Figure 6 | Localisation et taille des glandes mammaires chez la ratte | 10 |
| Figure 7 | Folliculogenèse, taux de sortie de la réserve des follicules primordiaux, taille et vitesse de croissance folliculaire chez la ratte | 12 |
| Figure 8 | Principales étapes du développement folliculaire et de la maturation ovocytaire | 14 |
| Figure 9 | frottis vaginaux de la ratte aux différents stades du cycle oestral | 17 |
| Figure 10 | régulation, sécrétion et effets physiologiques des hormones sexuelles femelles | 19 |
| Figure 11 | Anatomie, histologie et vascularisation des glandes surrénales | 24 |
| Figure 12 | Origine embryologique des surrénales | 25 |
| Figure 13 | Stéroidogénèse au niveau du cortex surrénalien | 28 |
| Figure 14 | structure de GR (A) et mécanisme d'action des glucocorticoïdes au niveau de la cellule cible (B) | 30 |
| Figure 15 | Régulation de la synthèse des glucocorticoïdes par l'axe hypothalamo-hypophysaire | 32 |
| Figure 16 | Effets des glucocorticoïdes sur l'organisme | 35 |

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Figure 17 | Repense de l'axe hypothalamo-hypophyso_surrenalien au stress | 37 |
| Figure 18 | Cage des rats Wistar femelle (en période de traitement) | 38 |
| Figure 19 | Rat Wistar femelle. | 39 |
| Figure 20 | Présentation du tractus génital femelle du rat Wistar | 40 |
| Figure 21 | Etuve de déparaffinage | 41 |
| Figure 22 | Barre de LEUCKART | 42 |
| Figure 23 | Réalisation des coupes par un microtome de type LETTZ | 42 |
| Figure 24 | Coloration des lames à l'hématoxyline-éosine | 43 |
| Figure 25 | Microscope optique relié à un écran | 44 |
| Figure 26 | Variation du poids corporel des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cours du traitement au cortrosyn à 0.1mg/Kg | 50 |
| Figure 27 | Variation de la prise alimentaire des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au cours du traitement au cortrosyn à raison de 0.1mg/Kg | 52 |
| Figure 28 | Variation des poids absolus des surrénales des rats Wistar témoins(T) et traités(S) au Cortrosyn à 0.1mg/Kg | 54 |
| Figure 29 | Variation des poids relatifs des surrénales des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au cortrosyn à 0.1mg/Kg (Moyenne \pm SEM) | 54 |
| Figure 30 | Variation du poids absolus des ovaires des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au cortrosyn à 0.1mg/Kg | 57 |
| Figure 31 | Variation du poids relatifs des ovaires des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au cortrosyn à 0.1mg/Kg (Moyenne \pm SEM) | 57 |
| Figure 32 | Variation de nombre de follicules ovariens chez les rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cortrosyn à 0.1mg/Kg. | 59 |
| Figure 33 | Histologie de l'ovaire du rat Wistar femelle témoin observé au microscope pho objectif 10 | 61 |

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Figure 34 | Cortex ovarien du rat Wistar femelle témoins observé au microscope pho objectif 40. | 61 |
| Figure 35 | Follicule primaire pluristratifié observé au microscope pho objectif 40. | 61 |
| Figure 36 | Cortex ovarien du rat Wistar femelle traité au Cortrosyn observé au microscope pho objectif 10. | 63 |
| Figure 37 | Follicule antral en début d'atrésie avec disparition de la zone pellucide et debut d'apoptose des cellules de la granulosa observé au microscpe pho objectif 40. | 63 |
| Figure 38 | Follicule pré-antral en stade avancé d'atrésie avec déformation du follicule et apoptose des cellules de l'ovocyte observé au microscope pho objectif 40. | 64 |
| Figure 39 | Follicules secondaire atrétique avec apoptoses des cellules de la granulosa, apparaissons de cellules pycnotiques et début de dégénérescence de la zone pellucide, observé au microscope pho objectif 40. | 64 |

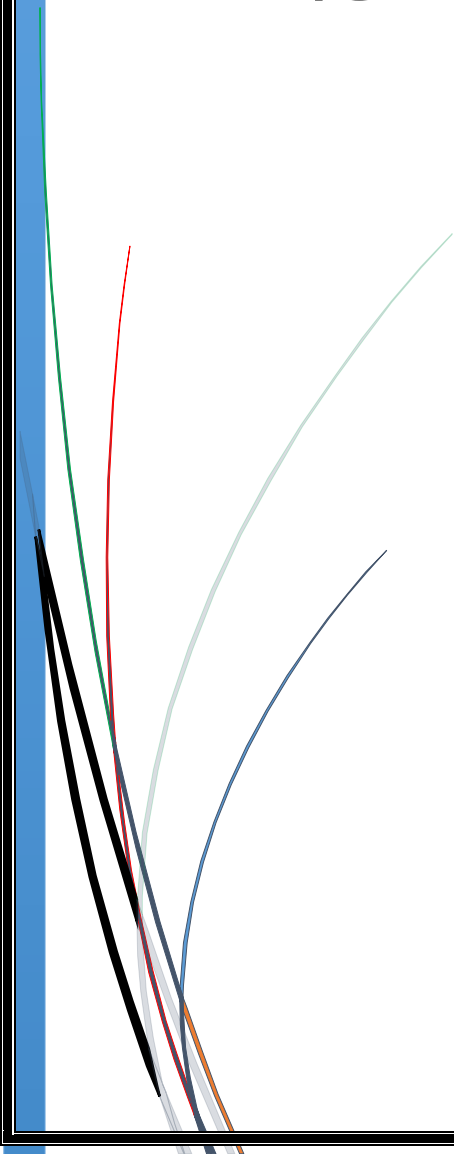
Liste des tableaux



Liste des tableaux

| Numéros des tableaux | Titres | Pages |
|----------------------|--|-----------|
| Tableau I | Les hormones corticosurréaliennes | 26 |
| Tableau II | Synthèse des facteurs de régulation de la sécrétion d'aldostérone | 31 |
| Tableau III | Etape de déshydratation des organes | 45 |
| Tableau IV | Tableau récapitulatif des étapes d'éclaircissement et d'inclusion des organes. | 45 |
| Tableau V | Etapes de coloration des coupes tissulaires à l'hématoxyline-éosine. | 45 |
| Tableau VI | Variations du poids corporel des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cours du traitement au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM). | 49 |
| Tableau VII | Variations de la prise alimentaire des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cours du traitement au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM). | 51 |
| Tableau VIII | Comparaison statistique des variations de la prise alimentaire des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg | 52 |
| Tableau IX | Variations des poids absolus et relatifs des surrénales des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM) | 53 |
| Tableau X | Comparaison statistique des variations des poids absolu et relatif des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (significativité statistique) | 55 |
| Tableau XI | Variations des poids absolus et relatifs des ovaires des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM) | 56 |
| Tableau XII | Comparaison statistique des variations des poids absolu et relatif des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg | 58 |
| Tableau XIII | Nombre de follicules ovarien des rats Wistar témoins (T) et traités (S) | 59 |

Sommaire



SOMMAIRE

Liste d'abréviations

Liste des figures

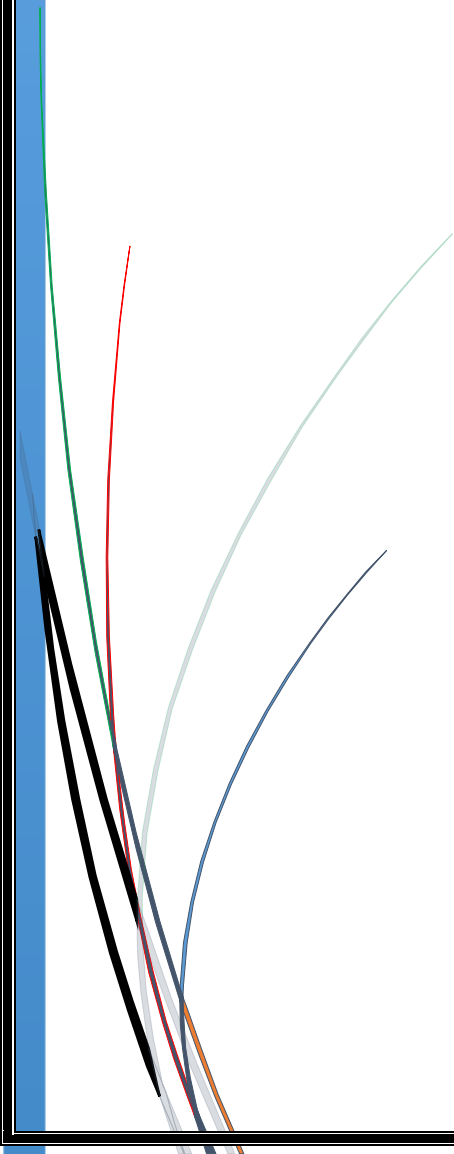
Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 1 |
| Chapitre I : Généralités sur l'appareil reproducteur femelle chez le rat | 3 |
| I-Rappels anatomiques et histologiques | 3 |
| 1- L'ovaire | 4 |
| I.1.a- Vascularisation et innervation | 7 |
| I.2- Les oviductes | 7 |
| I.3- L'uterus | 8 |
| I.4- Le vagin | 8 |
| I.5- Les glandes mammaires..... | 9 |
| II- Ovogenèse et follicuogenèse | 10 |
| 1- Folliculogenèse | 11 |
| 2- Ovogenèse..... | 14 |
| 3- Ovulation..... | 14 |
| III- Les hormones sexuelles femelles | 15 |
| 1- L'œstrogène et la progestérone | 15 |
| 1.1- L'œstrogène | 15 |
| 1.2- La progestérone..... | 15 |
| IV- Le cycle oestral | 16 |
| 1- Le proestrus..... | 17 |
| 2- L'oestrus | 17 |
| 3- Le métestrus | 18 |
| 4- Le diestrus | 17 |
| V- Regulation du cycle oestral | 18 |
| VI- Quelques perturbateurs de la fonction ovarienne | 20 |
| 1- Exposition aux toxiques | 20 |
| 2- Mécanismes d'action de certains agents ovotoxique | 21 |
| 2.1- Exposition aux phtalate DEHP | 21 |
| 2.2- Exposition au méthoxychlore | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3- Exposition au tabagisme | 21 |
| 3- Le stress | 22 |
| Chapitre II- La glande surrénale | 23 |
| I- Rappels anatomiques, histologiques et embryologiques | 23 |
| 1- Anatomie et histologie | 23 |
| 2- Embryologie..... | 24 |
| II- Biosynthèse et métabolisme des hormones du cortex surrénalien | 25 |
| 1- Les hormones du cortex surrénalien | 25 |
| 2- Biosynthèse des hormones du cortex surrénalien | 26 |
| 2.1- Biosynthèse des glucocorticoïdes | 27 |
| 2.2- Biosynthèse des minéralocorticoïdes | 26 |
| 2.3- Biosynthèse des androgènes | 27 |
| 3- Mécanisme d'action | 29 |
| III- Regulation de la fonction surrénalienne | 30 |
| 1- Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes..... | 30 |
| 2- Régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes | 30 |
| 3- Rétro-control négatif..... | 31 |
| IV- Les effets physiologiques des glucocorticoïdes..... | 33 |
| 1- Sur le métabolisme glucidique..... | 33 |
| 2- Sur le métabolisme lipidique | 33 |
| 3- Sur le métabolisme protéique | 33 |
| 4- Sur le système cardiovasculaire | 33 |
| 5- Sur le système inflammatoire | 33 |
| 6- Sur le système nerveux central | 34 |
| 7- Sur la reproduction | 34 |
| IV.8- Rôle du cortisol au cours du stress | 36 |
| Chapitre III : Matériel et méthode | 38 |
| I-Matériel biologique..... | 38 |
| II- Expérimentation..... | 39 |
| III- Methodes | 40 |
| 1- Histologie..... | 40 |
| 2- Analyse statistique | 45 |
| Chapitre IV : Résultats | 48 |

| | |
|---|-----------|
| I-Variation du poids corporel et de la prise alimentaire | 48 |
| 1- Variation du poids corporel | 48 |
| 2-Variation de la prise alimentation | 50 |
| II- Variation des poids surrénaliens | 52 |
| 1- Poids absolue des surrénale | 52 |
| 2- Poids relatifs des surrénales | 53 |
| III- Variation du poids des ovaires | 55 |
| 1- Poids absolue des ovaires..... | 55 |
| 2- Poids relatifs des ovaires..... | 55 |
| IV- Histologie | 58 |
| ChapitreV : Discussion | 65 |
| Conclusion | |
| Références bibliographiques | |
| Annexes | |
| Résumé | |

Introduction



Introduction

Le système endocrinien, l'un des deux principaux systèmes de contrôle de l'organisme grâce aux hormones qui secrète et qui sont transportées par le sang. Ces messagers chimiques agissent sur leurs cibles cellulaires spécifiques dont elles influencent l'activité. Ceci est essentiel pour l'homéostasie du milieu intérieur et aussi pour la croissance, la réponse au stress et la reproduction ; exemple des surrénales qui secrètent des hormones intervenant dans l'adaptation aux stimulations stressantes (**Sherwood 2006**).

Ce système est fait de glandes endocrines dispersées dans l'organisme, il comprend l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les glandes surrénales, les gonades (testicules et ovaires), le pancréas et autres. Certaines de ces glandes sont purement endocrine, d'autres font partie d'organes qui ont d'autres fonctions ; comme les ovaires (**Sherwood 2000**).

L'ovaire des mammifères est un organe de stockage des ovocytes formés pendant la vie embryonnaire ou autour de la naissance (**Monniaux et al. 2009**).

Ils assurent une double fonction endocrine et exocrine ; la production d'ovocytes (**Nassar et al. 2004**) et la production et sécrétion d'hormones ; les œstrogènes, impliqué notamment dans le développement des caractères sexuels secondaires et la progestérone, impliquée notamment dans l'épaississement de l'endomètre servant de lieu d'implantation à l'ovule fécondé (**Béclard et al. 2000**).

Cette fonction peut être altéré par différents perturbateurs exogènes ou endogènes, qui peuvent affecter l'un des sites de régulations de la fonction ovarienne (le cerveau, les surrénales ou le tractus génitale féminin) (**Viala A et Botta A. 2005**).


Parmi ces perturbateurs, on cite le stress qui est l'objet de notre étude. Ce dernier active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, chaque composants de cet axe activé ; comme l'ACTH influence l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (**Makino S et al. 2002**).

La corticotrophine ou hormone corticotrope (ACTH) est secrétée par les cellules corticotropes de l'adénohypophyse. Elle amène le cortex surrénalien à libérer les hormones corticoïdes, et plus particulièrement les hormones glucocorticoïdes qui aident l'organisme à résister aux facteurs de stress (**Marieb 2005**).

Notre étude a pour but d'étudier l'effet de l'activation de l'axe corticotrope sur l'activité et la structure du cortex ovarien chez les rats Wistar femelles. Cette étude a été réalisé par :

- Etude de la structure de l'ovaire après activation des glandes surrénales chez les rats wistar femelles. Ce traitement consiste à une injection intramusculaire quotidienne de **Cortrosyn** à raison de **0.1mg/kg** pendant 20jours.

Chapitre I :
Generalites sur
l'appareil
reproducteur
femelle chez le
rat



Chapitre I : Généralités sur l'appareil reproducteur femelle chez le rat

Chez la femelle des mammifères, le tractus génital est formé sur le même modèle que chez les vertébrés. La particularité des mammifères réside dans le développement d'un utérus, pouvant être double chez certaines espèces, dont le but est d'accueillir et de nourrir le fœtus au cours de la gestation.

Ainsi, le tractus génital femelle est composé de quatre éléments : les ovaires, l'oviducte et les cornes utérines, l'utérus, les voies génitales externes constituées par le vagin, le clitoris et la vulve.

Bien que ces quatre éléments soient la structure de base pour toutes les femelles mammifères, chaque espèce présente de grandes variabilités morphologiques, en particulier ce qui concerne l'utérus. Ainsi, on distingue quatre types principaux comme l'illustre la figure 1

- Utérus duplex caractérisé par deux utérus distincts connecté à un seul vagin, qu'on rencontre par exemple chez la lapine et la ratte.
- Utérus bipartit ou bipartitis, caractériser par un seul col, un seul corps et cornes assez longue, et que l'on retrouve chez les carnivores et les ruminants.
- Utérus bicornis, ou le corps et les cornes utérines sont, à peu près de même longueur, et qui est caractéristique des Equidés.
- Utérus simplex ou l'utérus est entièrement soudé et les cornes utérines n'existent pas, comme c'est le cas chez la femme (**Kamina, 2009**).

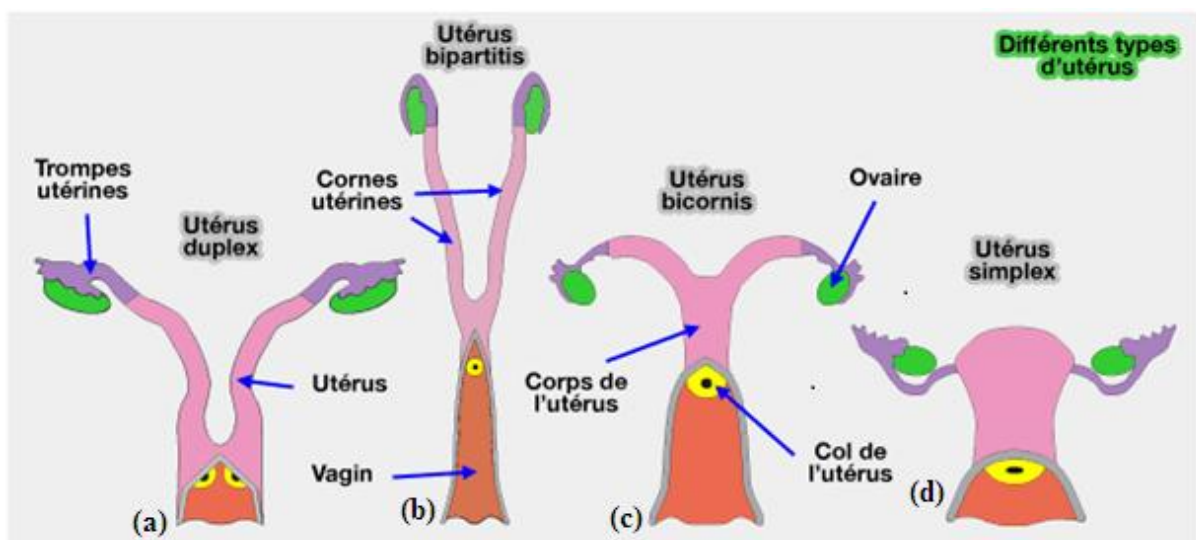


Figure 1 : schéma des différents types de tractus génital femelle

(site internet Vétopsy)

(a)lapine et ratte (b) Les carnivores et les ruminants (c)Les équidés (d) La femme

I-Rappelles anatomiques et histologiques :

La ratte représente le modèle animal utilisé parce qu'elle présente des similitudes avec l'humain. En effet, la ratte tout comme l'humain a une implantation de type hémochoriale, une ovulation spontanée et un placenta discoïde ou seule la partie invasive du conceptus participe à la formation du placenta (Levasseur et Thibault, 2001).

Le rat est un animal qui a une reproduction rapide. Il atteint sa maturité sexuelle dès l'âge de 6 semaines et peut avoir jusqu'à 05 portées par année, car la gestation est relativement courte. En effet, la gestation dure de 21 à 23 jours et la femelle a en moyenne 10 ratons par portée. Les sites d'implantations sont situés au niveau des cornes utérines tel que représenté dans la figure ci-dessous.

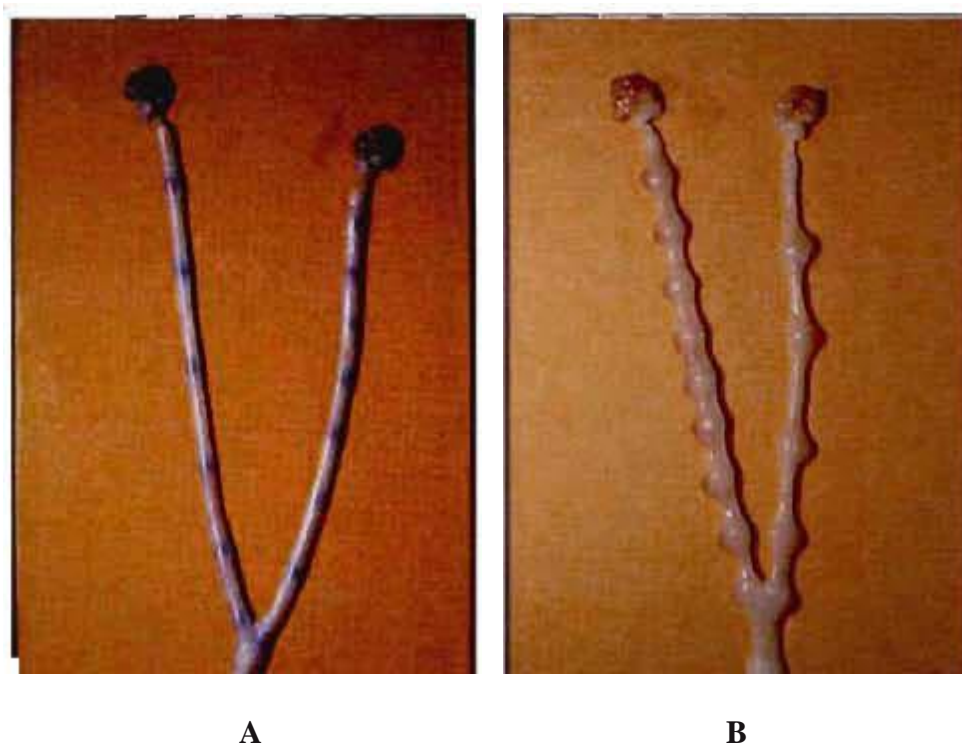


Figure2 : A) Distribution des blastocystes au jour 5 de la gestation chez la ratte; B) Distribution des blastocystes au jour 8 de la gestation chez la ratte (Rugh, 1994).

1- Ovaires :

Glandes se trouvant au nombre de deux, les ovaires sont de forme, de dimension et de localisation variables suivant l'espèce. Chaque ovaire est un organe ovoïde, bosselé, réuni au ligament large par un pédicule qui s'insère au niveau du hile et constitue le mésovarium (**Derrickso et Tortora,2007**).

Les ovaires sont enfermés dans une bourse ovarienne presque entièrement close et leurs poids augmentent pendant la gestation (**Barone,1978**). Chez la ratte et la souris la bourse ovarienne est complètement close (**Mattei,1966**).

L'ovulation est spontanée et se produit donc en dehors de tout rapprochement sexuel et la taille des ovaires est proportionnelle aux nombres de petits par portée (**Barone,1978**).

Une section sagittale montre que cette gonade comporte essentiellement deux parties (**Humeau et arnal,2007**).

-Une zone périphérique corticale ou cortex ovarien : comprenant, de l'extérieur vers l'intérieur :

- Un épithélium cubique simple, l'épithélium ovarien.
- Une couche conjonctive fibreuse, la *tunica albugina* ou albugina ovarienne, tissu conjonctif pauvre en cellule et riche en substances fondamentale.
- Un stroma cortical, avec des cellules d'aspect fibroblastique et très peu de fibres, dans lequel on distingue :
 - ✓ Des follicules, qui sont des associations d'un ovocyte et de cellules satellites, à fonction glandulaire endocrine (les plus petits sont les plus nombreux).
 - ✓ Des corps jaunes qui sont les produits d'évolution des follicules après l'ovulation.
 - ✓ Des corps atresiques, qui sont les produits de dégénérescence des follicules ou des corps jaunes.

-Une zone interne, centrale dite zone médullaire :

C'est une zone parenchymateuse de tissu conjonctif lâche, avec un hile amenant l'innervation et la vascularisation de l'ovaire (**Humeau et Arnal,2007**).

Les ovaires assurent une double fonction endocrine et exocrine :

- **La production d'ovocytes** : ou la fonction exocrine, concerne le développement de plusieurs follicules ovariens à chaque cycle menstruel (Nassar *et al.*, 2004). Un seul, ou plusieurs, seront sélectionnés selon l'espèce, à maturation l'ovocyte sera expulsé par rupture du follicule ce qui est appelé ovulation.
- **La production et sécrétion d'hormones**, fonction endocrine de l'ovaire qui est ainsi le lieu de production de deux principaux types d'hormones stéroïdiennes :
 - Les œstrogènes, impliqués notamment dans le développement des caractères sexuels secondaires.

La progestérone, impliquée notamment dans l'épaississement de l'endomètre ou muqueuse utérine servant de lieu d'implantation à l'œuf (ovule fécondé) (Beclard *et al.*, 2000).

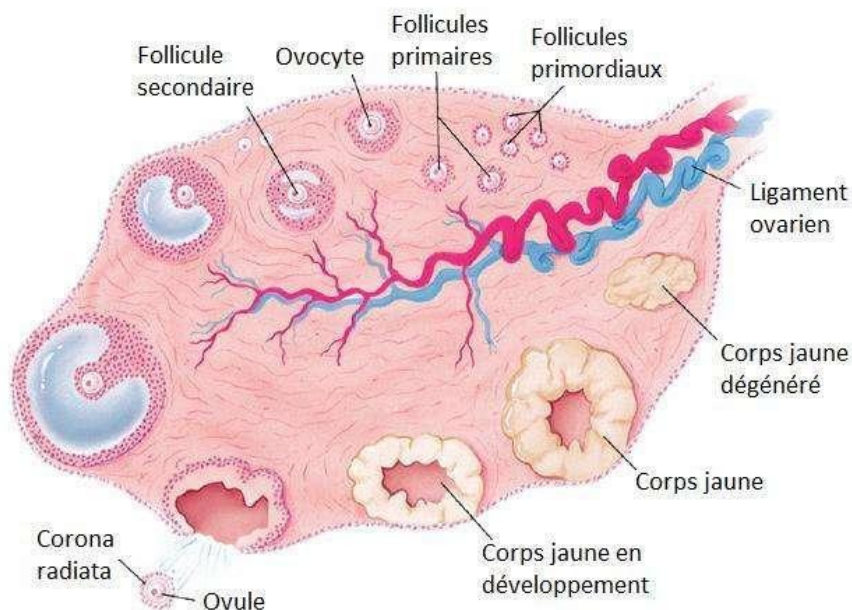


Figure3 : Structure de l'ovaire (Marieb,2005).

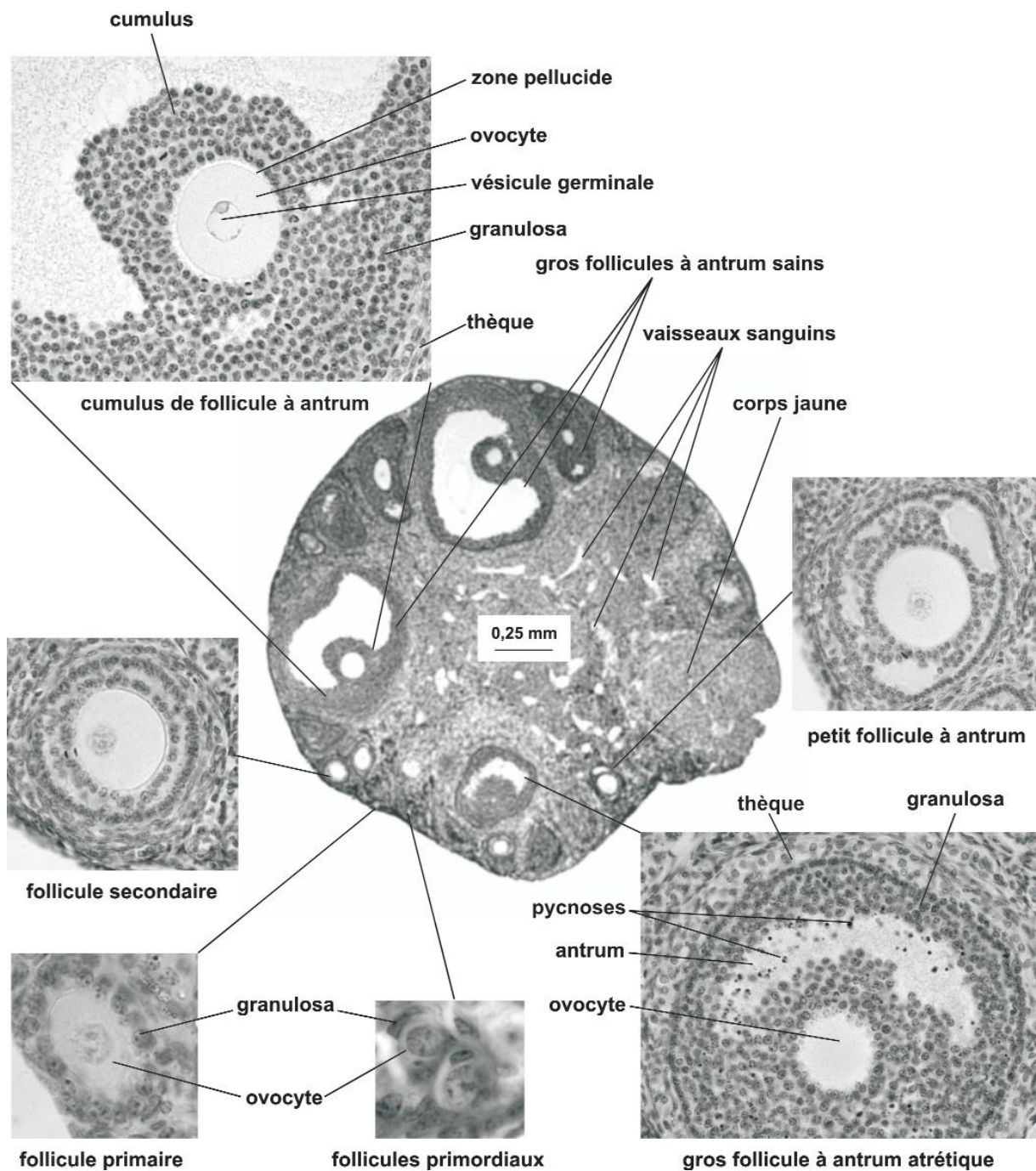


Figure 4 : Coupe histologique d'ovaire de souris et principaux types de follicules ovariens. (Monniaux et *al.*,1997)

1.a- Vascularisation et innervation de l'ovaire :

La zone médullaire est formée de tissu fibro-élastique lâche, quelques muscles lisses, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des nerfs.

L'innervation de l'ovaire est assurée par des fibres nerveuses sympathiques qui non seulement sont destinées aux vaisseaux sanguins mais se terminent également sur les cellules musculaires lisses du stroma périfolliculaire, jouant un rôle dans la maturation folliculaire et l'ovulation (**Younget al.,2004**).

2- Oviductes :

Encore appelées trompes de FALLOPE ou alpinx, les oviductes constituent la partie initiale des voies génitales de la femelle. Chaque oviducte comprend quatre segments anatomiques ; le pavillon, l'ampoule, l'isthme et la portion interstitielle. (**Giraudet et Collinet,2012**)

Chez la ratte, les oviductes sont sinueux et liés au segment propre de l'ovaire (**Raynaud,1969**).

La paroi de la trompe comprend trois couches disposées concentriquement de la lumière à la périphérie (**Marieb,2005**) :

- une muqueuse plissée, composée d'un épithélium cylindrique simple. comportant des cellules ciliées et des cellules sécrétrices non ciliées.
- une musculature formée de deux couches de cellules musculaires lisses :
 - une couche interne circulaire.
 - une couche externe longitudinale.
- une séreuse épaisse contenant des vaisseaux et des nerfs.

L'oviducte assure le transport des spermatozoïdes, de l'ovocyte II et de l'œuf fécondé grâce aux contractions de sa tunique musculaire.

Les cellules sécrétrices non ciliées élaborent les éléments nécessaires à la survie de l'ovocyteII, des spermatozoïdes et de l'œuf fécondé.

Chez la plupart des espèces, l'oviducte est dans la bourse ovarique. Il est divisé en trois parties : (**Perlemuter et al.,2000**).

- l'infundibulum : sert d'entonnoir et possède des projections en forme de doigts ;
- l'ampoule : lieu de la fertilisation situé entre l'infundibulum et l'isthme ;
- l'isthme : portion terminale s'ouvrant sur la corne utérine.

3- Utérus :

L'utérus présente une morphologie très variable d'une espèce à l'autre, contrairement à la femme, l'utérus de la ratte est en forme d'Y (**Rugh,1994**), il est de type bicornis : corps utérin plus ou moins long avec un seul canal cervical et deux os utérin externes. Les parties non fusionnées forment les cornes utérines (**Vaissaire,1977**).

C'est le lieu d'implantation de l'ovule fécondé (embryon) et de développement de l'embryon en fœtus (**Derivaux et Ectors,1986**).

Histologiquement, l'utérus comprend une couche musculaire épaisse ou myomètre, une cavité appelée cavité utérine et la muqueuse qui tapisse la cavité utérine est appelée l'endomètre.

L'endomètre utérin comporte un chorion tapissé d'un épithélium, avec une couche superficielle fonctionnelle et une couche basale. La totalité de sa surface est compétente à l'implantation (**Levasseur et Thibault,2001**) et l'ovaire sera alors le siège d'ovulations multiples.

4 : Vagin :

C'est un conduit cylindrique musculo-membraneux qui s'étend du col de l'utérus à la vulve ou sinus uro-génital. Avec la vulve, il constitue l'organe copulateur de la femelle et livre passage au fœtus lors de la parturition.

Histologiquement, la paroi du vagin comporte 03 couches disposées concentriquement de l'intérieur vers l'extérieur :

- une muqueuse comprenant ; un épithélium malpighien, pavimenteux stratifiée et un chorion de tissu conjonctif.
- Une musculuse faite de cellules musculaires lisses disposées en faisceau.
- Une adventice ; tunique constitué par un tissu conjonctif dense riche en fibres élastiques (**Marieb,2005**).

Le vagin a un rôle mécanique : au cours du coït, il reçoit le pénis et par des contractions, favorise l'ascension des spermatozoïdes ; lors de la parturition, il se distend permettant le passage du nouveau né.

Chez la ratte le vagin s'ouvre à partir du 8ième jour de la vie qui coïncide avec l'ovulation (Vaissaire,1977).

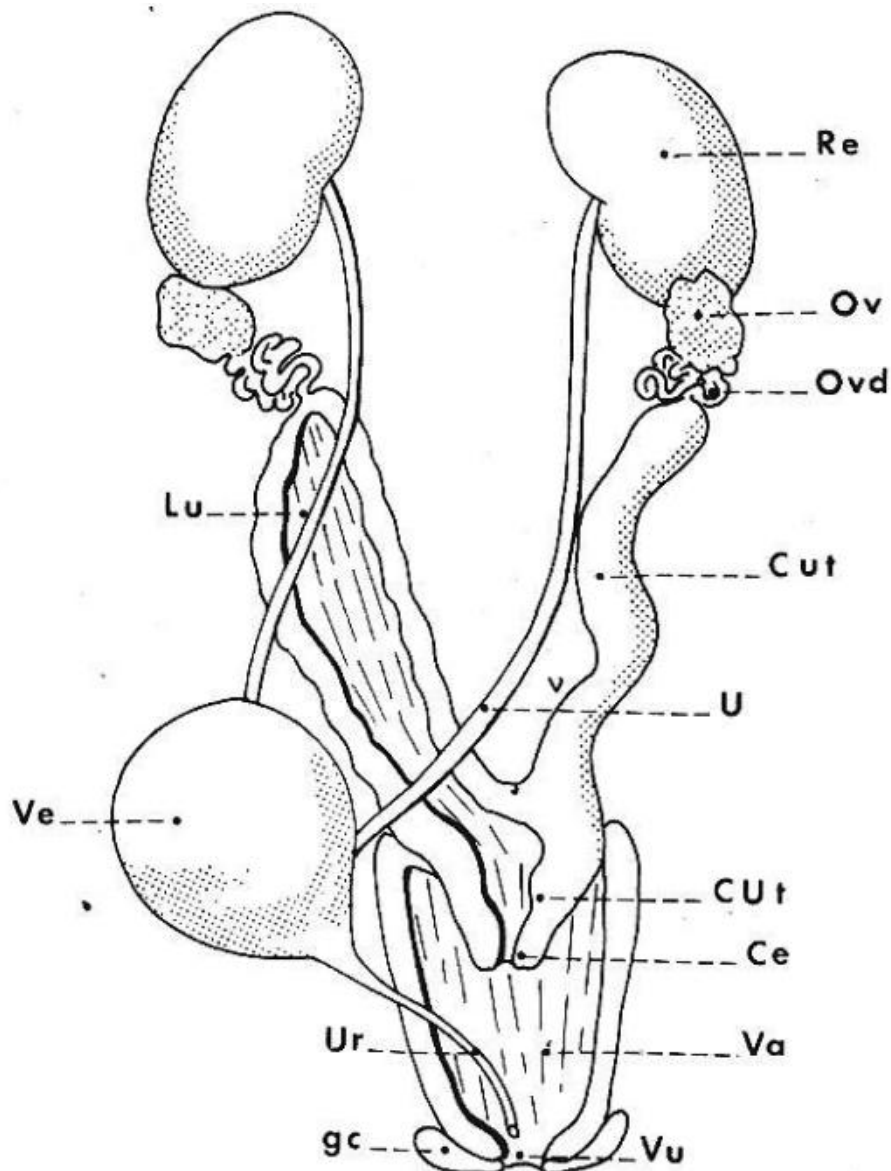


Figure 5: Appareil génétal chez le rat femelle.

Ce = cervrix ; Cut = corne utérine ; CUT = corps utérin ; gc = glande clitoridienne ; Lu = lumière utérine ; Ov = ovaire ; Ovd = oviduct ; Re = Rein ; U = utérus ; Ur = urètre ; Va = vagin ; Ve = vessie ; Vu = vulve (Rugh, 1968).

5 : Glandes mammaires :

Les mamelles sont des glandes exocrines d'origine ectodermiques, productrices de lait, qui caractérise les mammifères. Chez la femelle, elles acquièrent un développement considérable,

représentant le caractère sexuel secondaire le plus typique. Le nombre et la localisation de ces glandes, varient selon les espèces animales (**Thiery,1967**).

Pour la ratte elle possède 6paires de mamelles repartit comme suit : 3pectorales, 1abdominale et 2inguinales ; comme le montre la **figure 6** (**Vaissaire,1977**).

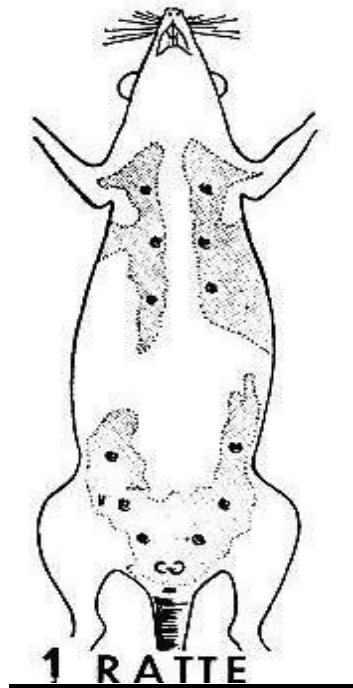


Figure 6: Localisation et taille des glandes mammaires chez la ratte (en sombre : les points noirs correspondent aux tétines) (Vaissaire,1977).

II- Ovogenèse et folliculogénèse:

Dans l'ovaire, deux processus indissociables, l'ovogenèse et la folliculogénèse, déterminent le nombre et la qualité des ovocytes produits.

Le follicule et l'ovocyte entretiennent de liens étroits. Le follicule apporte à l'ovocyte un microenvironnement nécessaire à sa croissance ainsi qu'à l'acquisition de sa compétence à la fécondation et au développement embryonnaire (**Gordon ,2003**). À l'inverse, l'ovocyte joue un rôle important dans le développement folliculaire (**Knight & Glister,2006; Matzuk, Burns, Viveiros, &Eppig,2002**).

1- Folliculogénèse :

La folliculogénèse est l'ensemble des mécanismes aboutissant à la formation d'un ovocyte apte à être fécondé. La croissance folliculaire comprend deux étapes : le recrutement initial

Chapitre I : Généralités sur l'appareil reproducteur femelle chez le rat

des follicules primordiaux dans le « pool » des follicules en croissance et le recrutement cyclique des follicules en croissance pour former le(s) follicule(s) ovulatoire(s) (**Norris et Lopez,2011**).

Chez la souris, les ovogonies se différencient au 8^e jour de gestation. Elles migrent à travers le mésoderme dorsal de la partie postérieure de l'intestin et colonisent la gonade indifférenciée sur la crête génitale au 11^e_12^e jour de gestation(**Mc Laren,2000**).

Les futures cellules somatiques des follicules (cellules de la granulosa et thèque) proviennent de la gonade indifférenciée.

Les ovogonies se multiplient en même temps que les cellules somatiques. Au jour 18,5 de gestation, les ovaires de souris et de rat contiennent respectivement 85000 et 75000 ovogonies (**Hirshfield,1991**).

A la naissance, l'ovaire des rongeurs ne contient que des cellules germinales et somatiques (**Mc Laren,2000**).

La formation des ovogonies intervient durant la période fœtale chez de très nombreux mammifères alors que chez les rongeurs, le processus ne débute qu'après la naissance (**figure8** : ovogénèse et folliculogénèse au cours de la vie des mammifères) (**Monniaux et al.,2009**).

Les différents stades folliculaires sont similaires chez presque tous les mammifères (**Hirshfield,1991**).

L'initiation de la croissance folliculaire se caractérise par l'augmentation du volume de l'ovocyte et l'entrée en prolifération des cellules de granulosa qui acquièrent une forme cuboïdale dans les follicules primaires. A partir de deux couches de cellules de granulosa, le follicule est appelé follicule secondaire ou préantral, il s'entoure d'une ébauche de thèque interne et la zone pellucide entourant l'ovocyte qui s'épaissit (**figure4**). Néanmoins tout au long du développement folliculaire, l'ovocyte et les cellules de granulosa qui l'entourent gardent un contact étroit grâce à l'existence de prolongements cytoplasmiques des cellules de granulosa qui traversent la zone pellucide et viennent s'apposer contre la membrane plasmique de l'ovocyte (**Monniaux et al.,1997, McGee et Hsueh,2000**).

Quand le follicule atteint une taille voisine de 0,2 mm de diamètre, une cavité, appelée antrum, se forme à l'intérieur de la granulosa. C'est dans l'antrum que s'accumulent les produits de sécrétion des cellules folliculaires (granulosa et thèque), ainsi que les substances plasmatiques diffusant librement à partir des capillaires sanguins qui irriguent la thèque.

Chapitre I : Généralités sur l'appareil reproducteur femelle chez le rat

A ce stade, le follicule à antrum, appelé aussi follicule tertiaire, comporte une thèque externe, une thèque interne séparée de la granulosa par la lame basale et un ovocyte entouré d'un massif de cellules appelé cumulus.

Au cours du développement terminal du follicule à antrum, la taille de l'ovocyte n'augmente plus guère, la prolifération des cellules de granulosa diminue progressivement, et la croissance folliculaire jusqu'au stade pré ovulatoire s'effectue essentiellement par accroissement du volume de l'antrum (**figure4**).

La durée totale du développement folliculaire varie d'une vingtaine de jours chez les rongeurs à plusieurs mois chez les mammifères de grande taille.

Dans chaque espèce, le développement des follicules jusqu'à l'apparition de l'antrum est très lent et représente au moins 75% de la durée totale du développement folliculaire, par exemple chez la souris, la ratte et l'hamster la durée totale du développement folliculaire est de 19 à 22 jours, le développement des follicules à antrum est plus rapide (3 à 4 jours chez les rongeurs) (**Monniaux et al.,1997 ; McGee et Hsueh,2000**).

Les stades folliculaires chez la femme sont très similaires aux rongeurs sauf que les follicules pré ovulatoires (grands antraux) sont appelés « follicules de Graaf » (**Hirshfield,1991 ;Encha-Razavi et Escudier,2003**).

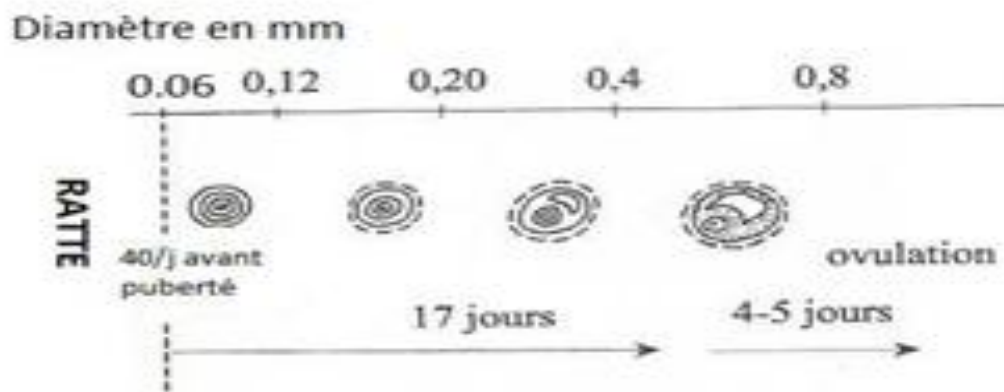


Figure 7 : Folliculogénèse, taux de sortie de la réserve des follicules primordiaux, taille et vitesse de croissance folliculaire chez la ratte (Driancourt et al.,2001).

1.1- Les étapes de la folliculogénèse :

Chapitre I : Généralités sur l'appareil reproducteur femelle chez le rat

D'un point de vue fonctionnel, le développement folliculaire peut se subdiviser en deux phases successives : la folliculogénèse basale et la folliculogénèse terminale.

La folliculogénèse basale se déroule normalement en l'absence de FSH, ce qui est observable expérimentalement après hypophysectomie (rat, brebis).

Un développement folliculaire basal existe aussi chez des femmes porteuses de mutations affectant la fonction de FSH ou de son récepteur. Dans tous ces cas, le développement folliculaire se poursuit jusqu'à une taille limite, caractéristique de chaque espèce, variant de 0,2 mm chez les rongeurs à 10 mm chez la jument (**Monniaux et al.,1997**)

C'est au cours de cette phase que s'effectue l'essentiel de la croissance de l'ovocyte, à partir d'un diamètre initial, et que l'ovocyte acquiert la compétence méiotique, c'est-à-dire la capacité à reprendre la méiose (bloquée au stade diplotène) quand il est extrait de son follicule.

La folliculogénèse terminale est strictement dépendante de la présence de FSH et, pour les stades terminaux de maturation du follicule préovulatoire, de la présence de LH. Dans le cas des rongeurs, la dépendance à FSH est acquise au moment de la formation de l'antrum.

L'apparition de récepteurs de LH sur les cellules de granulosa est la «signature» d'une maturité complète du follicule, qui devient apte à ovuler. Cette maturité finale est atteinte pour des tailles folliculaires variable selon l'espèce ; 0,5 mm de diamètre chez les rongeurs.

La folliculogénèse terminale est contrôlée essentiellement par FSH et LH, mais de nombreux autres facteurs (facteurs de croissance, matrice extracellulaire, protéases, stéroïdes), d'origine locale ou endocrine, agissent en synergie avec les gonadotrophines pour réguler son déroulement (**McGee et Hsueh,2000**).

C'est au cours de cette phase que s'effectue la sélection du ou des follicule(s) destiné(s) à ovuler, grâce à un ensemble de mécanismes dont la finalité biologique est de réguler le nombre d'ovulations caractéristique de chaque espèce et de chaque race. En début de folliculogénèse terminale, l'ovocyte termine sa croissance. Puis il subit des remaniements chromatiniens associés à l'acquisition de la compétence au développement, c'est-à dire la capacité à assurer un développement embryonnaire normal après fécondation (**McGee et Hsueh,2000**).

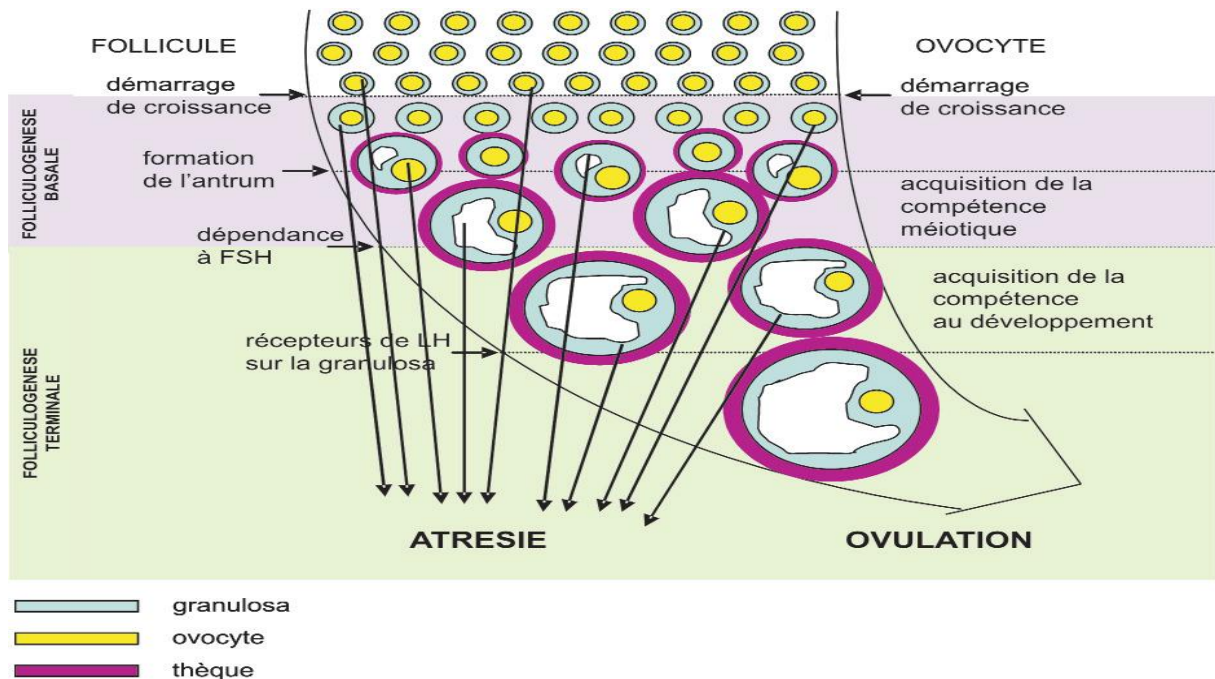


Figure 8: Principales étapes du développement folliculaire et de la maturation

2 : Ovogenèse :

Selon **Norris et Lopez 2011**, l'ovogenèse est définie comme l'ensemble des mécanismes permettant aux cellules germinales de l'embryon de se diviser, se développer en follicules jusqu'à atteindre le stade de follicule primordial. Les cellules germinales primordiales proviendraient de la différenciation de l'épithélium du sac de Yolk (une région de l'épiblaste adjacente à l'ectoderme) pendant la vie embryonnaire ou peu après (**Norris et Lopez,2011**).

Ces cellules germinales migrent le long du mésentère dorsal de l'embryon en cours de formation jusqu'aux crêtes génitales qui exercent un chimiotactisme positif, où elles deviennent alors des ovogonies (**Monniaux et Al.,2009**).

Le moment de l'initiation des divisions méiotiques diffère selon les espèces.

3- Ovulation :

Après la décharge ovulante, les cellules de la granulosa péri-ovocytaire secrètent de grandes quantités d'acide hyaluronique qui contribue à dissocier les cellules du cumulus oophorus, se qui facilite l'explosion de l'ovocyte entouré de quelques cellules de la granulosa péri-ovocytaire (**Monniaux et Al.,2009**).

Après le pic de croissance folliculaire préovulatoire et l'ovulation, les cellules résiduelles de la granulosa augmentent de volume et remplissent le vide de l'antrum folliculaire en se lutéinisant à l'intérieur d'une capsule thécale pour former le corps jaune (**Johson M.H. et Everitt B.J. ,2002**).

III- Les hormones sexuelles femelles :

III.1- Œstrogène et la progestérone :

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones ovariennes clés produites par le follicule lors de son développement dans l'ovaire. Ces deux hormones sont induites à des moments précis lors du cycle menstruel, ainsi que durant des étapes précises de la gestation.

1.1- Œstrogène :

Les œstrogènes sont un groupe d'hormones stéroïdiennes qui dérivent du cholestérol et de la prégnénolone. Ces derniers sont transformés en androstènedione et testostérone qui sont des précurseurs des œstrogènes. Les trois principaux œstrogènes sont l'œstradiol, l'estriol et l'estrone.

Les œstrogènes sont synthétisés en grande partie dans les ovaires par l'activité aromatasase des cellules de la granulosa et, lors de la gestation, par le placenta.

Les estrogènes agissent via des récepteurs nucléaires (ERa et ERp) afin de modifier la transcription de certains gènes. L'isoforme p est la forme prédominante dans l'ovaire.

Différents rôles ont été identifiés pour les deux isoformes : ERa inhiberait l'ovulation et la croissance utérine, tandis que ERp stimulerait la croissance folliculaire et augmenterait le nombre d'oocytes relâchés à l'ovulation.

Durant le cycle oestral, la synthèse d'estrogènes varie. Chez la femme, la concentration d'œstrogènes atteint un maximum juste avant l'ovulation. Chez la ratte, des variations d'œstrogènes ont également été observées et sa concentration est maximale juste avant l'oestrus (**Drummond,2006**).

1.2- Progestérone :

La progestérone est également une hormone synthétisée principalement au niveau de l'ovaire. Elle provient de la transformation du cholestérol en prégnénolone puis en progestérone sous l'action de deux enzymes (déshydrogénase et isomérase).

La concentration de progestérone varie au cours de cycle oestral. Lors de la gestation, elle est sécrétée par le corps jaune et joue un rôle important dans le maintien de la gestation et aussi par le placenta (**Levasseur et al.,2001**). Les membranes fœtales (amnion et chorion) et la décidue sont des tissus cibles de la progestérone.

Des études ont confirmé la présence de l'expression des récepteurs de la progestérone au niveau de la décidue (**Goldman et al.,2005**).

La progestérone agit via des récepteurs nucléaires, lesquels sont présents au niveau de l'endomètre utérin. La réponse suite à la sécrétion de progestérone requiert l'expression des récepteurs de progestérone (PRs) fonctionnels. Les récepteurs de progestérone les mieux

caractérisés sont ceux appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires, lesquels agissent comme facteur de transcription. Il y a deux principaux isoformes des PRs nucléaires, soit PRA et PRB, qui sont générés à partir du même gène. Certaines études ont révélé que les souris n'exprimant pas un PRB fonctionnel ont une gestation normale, tandis que les souris sans PRA sont infertiles, ce qui laisse suggérer que PRB ne semble pas être essentiel pour le maintien de la gestation chez la souris. Quant à PRA, ce récepteur semble médier l'action de la progestérone dans l'utérus de la souris durant la gestation (**Mulas-Jericevic et al.,2000; Mulas-Jericevic et al.,2003**).

IV- Le cycle oestral :

Le cycle oestral de la rate équivaut au cycle menstruel chez la femme car pendant le cycle oestral, on assiste aux différentes phases du développement de l'endomètre qui auront pour but de le préparer à une éventuelle fécondation.

Le cycle oestral se différencie cependant du cycle menstruel par le fait que la rate n'a pas de saignement car la muqueuse utérine est réabsorbée par l'utérus. La femelle est également beaucoup plus sensible à l'environnement (lumière, température) qui déclenche des phases d'activité sexuelle. Le comportement de la femelle lors du cycle oestral est beaucoup plus prononcé que celui d'une femme ayant un cycle menstruel et l'évaluation du cycle oestral est basé sur la cytologie des frottis vaginaux (**Freeman et al.,1994**). L'activité cyclique de la rate est permanente. Le cycle oestral est divisé en quatre phases: le proestrus, l'oestrus, le métestrus et le diestrus (**figure 9**).

Chez la ratte, les variations d'hormones au cours du cycle oestral entraînent des changements au niveau de l'épithélium vaginal. La muqueuse vaginale se renouvelle à chaque cycle.

Chaque stade possède des caractéristiques épithéliales qui lui sont propres et par conséquent, il est possible de déterminer le stade exact de la femelle en procédant à des frottis vaginaux (**Levasseur et al.,2001**).

IV.1- Le proestrus :

C'est la phase folliculaire oestrogénique. Elle équivaut à la maturation folliculaire et se divise en deux portions: le proestrus précoce ou début de proestrus et le proestrus tardif ou fin de proestrus.

Au début du proestrus, on observe quelques cellules nucléées et cornifiées et quelques polynucléaires. A la fin du proestrus, on observe une très grande quantité de cellules nucléées. C'est pendant cette phase que se fait l'accouplement.

La durée totale du proestrus est de soixante douze heures (**Waynforth et Flecknell,1992**).

2- Oestrus :

L'oestrus présente uniquement des cellules cornifiées et conduit à l'ovulation (**Levasseur et Thibault,2001**). Il correspond à une stimulation maximale d'œstrogène dans l'endomètre utérin. L'oestrus commence par une abondante kératinisation de l'épithélium dû à l'augmentation du taux d'œstrogène, ainsi que par une absence de leucocyte. Ensuite, on observe une diminution progressive de la kératine dans l'épithélium permettant l'apparition des cellules nucléées et des leucocytes: on parle alors de métestrus. L'oestrus a une durée de dix à vingt heures (**Waynforth et Flecknell,1992**).

3-Métestrus :

Le métestrus correspond à l'organisation fonctionnelle du corps jaune avec production de progestérone et épaissement de l'endomètre. Le métestrus présente des cellules cornifiées et nucléées ainsi que quelques polynucléaires. Il dure sensiblement huit heures (**Waynforth et Flecknell,1992**). L'accouplement s'effectue en fin de proestrus et le premier jour de la gestation est déterminé par la présence des spermatozoïdes sur le frottis vaginal.

IV.4- Diestrus

Le diestrus correspond à la phase lutéale. Elle présente une très grande quantité de polynucléaires qui détruiront les cellules cornifiées. Elle a une durée de huit heures (**Waynforth et Flecknell,1992**).

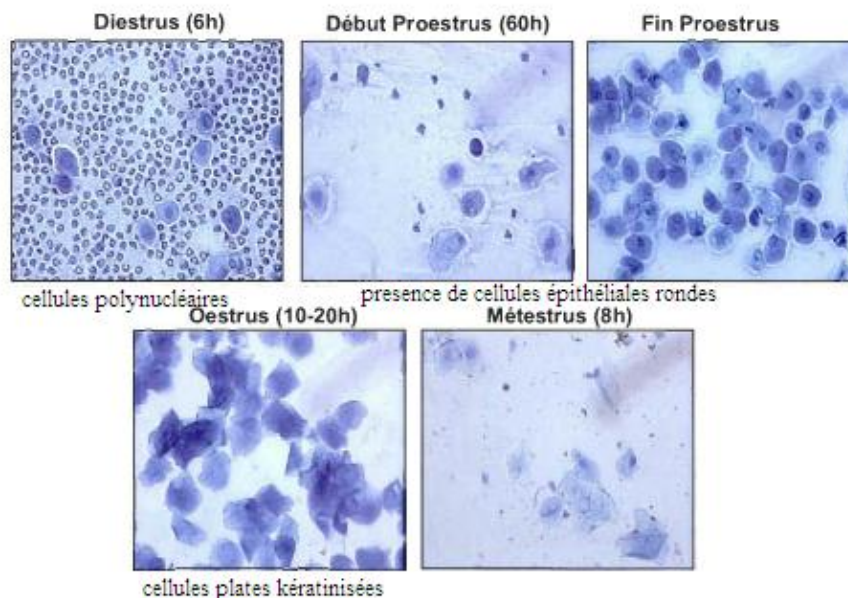


Figure 9 : frottis vaginaux de la rate aux différents stades du cycle oestral (Levasseur et Thibault,2001).

V- Régulation du cycle oestral :

Chapitre I : Généralités sur l'appareil reproducteur femelle chez le rat

Le cycle sexuel chez les mammifères est sous le contrôle de trois hormones d'origine hypophysaire :

FSH : elle stimule la croissance et la maturation folliculaire, et favorise également la synthèse des oestrogènes par les follicules ;

LH : elle achève la maturation folliculaire et provoque l'ovulation ;

LTH : elle stimule chez la rate la formation du corps jaune et la sécrétion de progestérone.

L'hypothalamus intervient pour stimuler la sécrétion hypophysaire de gonadostimulines (FSH et LH) par le biais de la GnRH ou gonadolibérine ; par contre, il inhibe la sécrétion hypophysaire de la LTH par la prolactin inhibing hormone.

Les sécrétions hypophysaires de FSH ou de LH dépendent du rythme de sécrétion de la GnRH, un rythme lent favorise la sécrétion de FSH et un rythme rapide celle de LH (**Santulli et Awogini,1990 ; Oakberg,1996**).

L'hypothalamus qui reçoit les informations du cortex agit par l'intermédiaire de la GnRH (gonadolibérine) au niveau de l'hypophyse pour induire la sécrétion de la FSH qui provoque la croissance d'un ou de plusieurs follicules ovariens : c'est le phénomène de recrutement.

Ces follicules produisent des oestrogènes qui atteignent un certain seuil et exercent un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus qui induit la libération hypophysaire de LH (hormone lutéinisante) responsable de la maturation folliculaire (phénomène de croissance), l'ovulation (phénomène de dominance), et la formation du corps jaune. Le corps jaune produit la progestérone qui exerce une rétroaction négative sur l'hypothalamus et empêche la croissance terminale de nouveaux follicules. L'utérus produit à son tour la PGF2 α (prostaglandine F2 α) qui provoque la régression du ou des corps jaunes et la chute du taux de progestérone à l'origine d'un nouveau cycle (**Picard-Hagen et al.,1997**).

La régularité du cycle chez la ratte est due à la fixité de l'heure de la décharge de LH : c'est peu après 14h que se produit la décharge pour les rates dont l'éclaircissement quotidien commence à 6h et se termine à 20h ; l'ovulation a lieu environ 12h après cette stimulation soit de 1h à 2h30 le jour suivant (**Vaissaire,1977**).

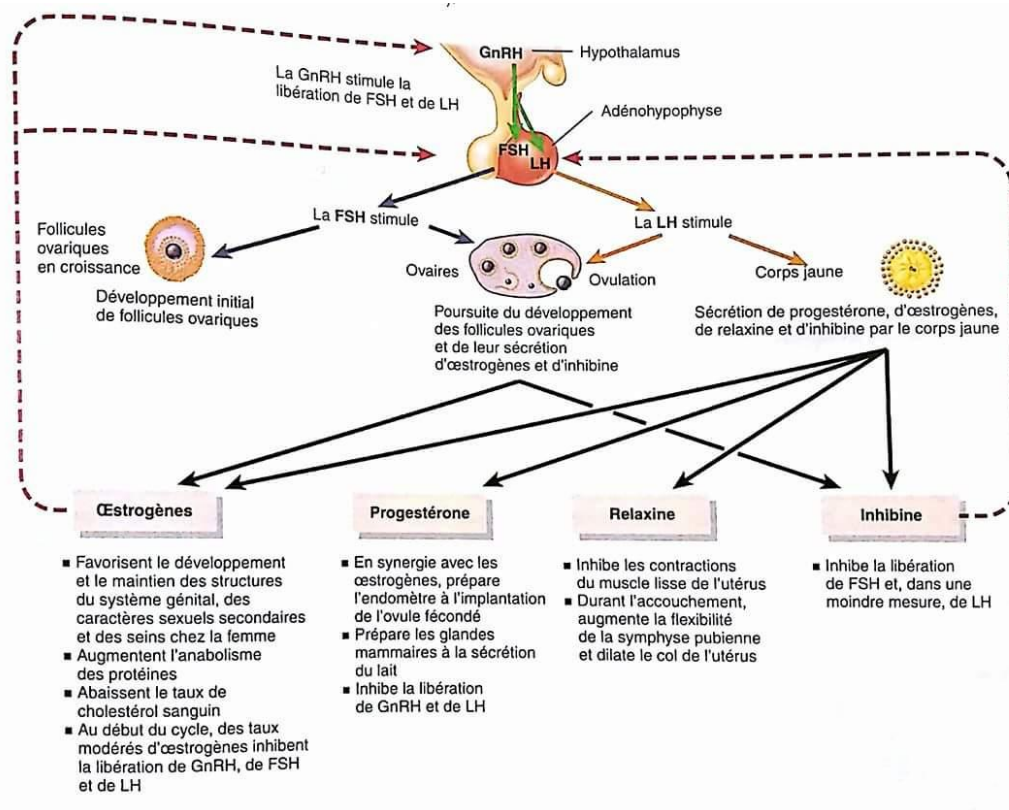


Figure 10 : régulation, sécrétion et effets physiologiques des hormones sexuelles femelle (Tortora et Derrickson,2007).

VI- Quelques perturbateurs de la fonction ovarienne :

La fonction ovarienne, la cyclicité et la fertilité, peuvent être altérées après des expositions aux facteurs environnementaux. Ces derniers peuvent non seulement détruire les follicules mais aussi altérer la biosynthèse hormonale de l'axe hypothalamo- hypophysaire-gonadique et l'interaction entre les cellules somatiques et germinales (hirshfield,1997 ; Hoyer ,2005)

1- Exposition aux toxiques :

Certaines expositions aux toxiques affectent des stades folliculaires spécifiques et d'autres ne montre pas autant de spécificité. La destruction des follicules antraux provoque des effets tel que l'aménorrhée (arrêt du cycle menstruel pendant une durée de temps) et l'infertilité temporaire. Ces effets sont temporaires car les grands follicules sont remplacés par les petits qui se développent (Hoyer,2005). Si les petits follicules sont détruits, les effets tels que l'infertilité, aménorrhée et ménopause précoce prennent plus de temps à se manifester mais sont généralement permanent (Hoyer,2005).

2- Mécanismes d'action de certains agents ovotoxiques :

2.1- Exposition au phtalate DEHP :

L'exposition aux phtalates est reconnue comme une cause de la destruction spécifique des follicules antraux (**Lovekamp-Swan et Davis,2003 ; Hoyer,2005**). Le Di-(2-ethyhexyl) phtalate (DEHP) est utilisé dans la production des plastiques incluant les emballages médicaux et alimentaire (**Davis et al.,1994a**).

In vitro, le DEHP cause une réduction de la taille des cellules de la granulosa dans les follicules antraux, une diminution des taux d'œstradiol, de progestérone et de LH et une augmentation du taux de FSH (**Davis et al.,1994a**). Il a été montré in vitro que le mono-(2-ethyl) phtalate (METP), le méthanolite de DEHP, inhibe l'aromatase des cellules de granulosa via l'activation des peroxisome proliferator-activated receptor(PPARs) qui sont des acteurs de transcriptions impliqués dans la régulation de l'aromatase et l'œstrogène (**Davis et al. 1994b ; Lovekamp-svan et Davis,2003**).

2.2- Exposition au méthoxychlore (MTX) :

Le (MTX) est un pesticide organochloré, c'est un exemple d'exposition qui a une variété d'effets sur l'ovaire. Plusieurs études chez les rongeurs ont démontré que le MTX détruit les follicules antraux, et par conséquent réduit le volume ovarien et induit un cycle estrous continu. Des études chez les souris ont montré que le MTX augmente le stress oxydatif via les mitochondries et induit l'atrésie des cellules de granulosa et la mort éventuel des follicules antraux (**Gupta et al.,2006a ; Gupta et al.,2006b**). D'autres études chez les rats nouveau-nés suggèrent que le MTX cause une hypersécrétion de l'AMH quologene et inhibe la folliculogene et résulte moins de follicules en croissance et un volume ovarien réduit (**Uzumcu et al.,2006**).

2.3- Exposition au tabagisme :

Particulièrement les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que le tabagisme réduit la fécondité et augmente les risques d'infertilité (**Augood et al.,1998**). Le DMBA (le 7,12-dimethyl benz(a) anthracène, le BAP (le benzo (a) pyrène (BaP) produits chimiques et le HAP sont des ovotoxiques présent dans les cigarettes affectent tous les stades folliculaires chez les rongeurs en réduisant le volume des follicules en croissance et diminue l'effet de la FSH (**Neal et al.,2007**).

Il existe aussi d'autres toxiques qui affectent particulièrement les follicules primordiaux. Tels que les traitements anticancéreux comme la radiation ionisante (RI) et les agents chimiothérapeutiques comme le CPA sont connue pour causer l'infertilité, l'aménorrhée et même

la survenue d'une ménopause précoce (**plow chalk et Mattison 1991 ; Meirow et Nugent,2001 ; Hoyer,2005**).

3- Le stress :

De très nombreux modèles de stress ont été développés chez le rat ou la souris, sur la base de stressseurs physiques, psychologiques ou mixtes.

Le stress quelque soit sa nature active systématiquement l'axe

hypothalamo_hypophyso_surrénalien. Presque chaque composant de cet axe activé, comme la CRH, l'ACTH, la β -endorphine et les glucocorticoïdes exercent des effets inhibiteurs profonds sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et entraîne par la suite une défaillance de la reproduction chez la femelle.

L'activation prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans le cas d'une malnutrition dans l'anorexie mentale, exercice physique intense chez l'homme (**Rivest S, Rivier C,1995**), le transport encombré et à longue distance des mammifères non rongeurs (**Moberg GP,1987**), le stress du fauteuil chez le singe (**Chen M-D., O'Byrne KT., Chiappini SE. et al.,1992**) et le stress imposé pour les animaux de laboratoires (**Imaki T, Naruse M., Harada S., et al.,1996**) inhibent l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (**Makino S., Smith MA., Gold PW. ,2002**).

L'hyper activation chronique de l'un des composants de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien comme la corticotrophine (**Marti O., Harbuz MS., Andres R., et al.,1999**), la corticotropine (**Mann DR., Evans D., Edoimiyoya F., et al.,1985**), la β -endorphine (**Chen M-D., O'Byrne KT., Chiappini SE., et al.,1992**) ou les glucocorticoïdes (**Rabin DS., Johnson EO., Brandon DD., et al.,1990**), induit un défaut de reproduction chez les femelles.

➤ **ACTH et reproduction femelle :**

Les taux élevés d'ACTH induit par le stress inhibent la libération pulsatile de LH (**Li XF., Edward J., Mitchell JC., et al.,2004**) en diminuant la réponse des gonadotrophines hypophysaires à la GnRH (**Mann DR., Evans D., Edoimiyoya F., et al.,1985**).

➤ **Les glucocorticoïdes et reproduction femelle :**

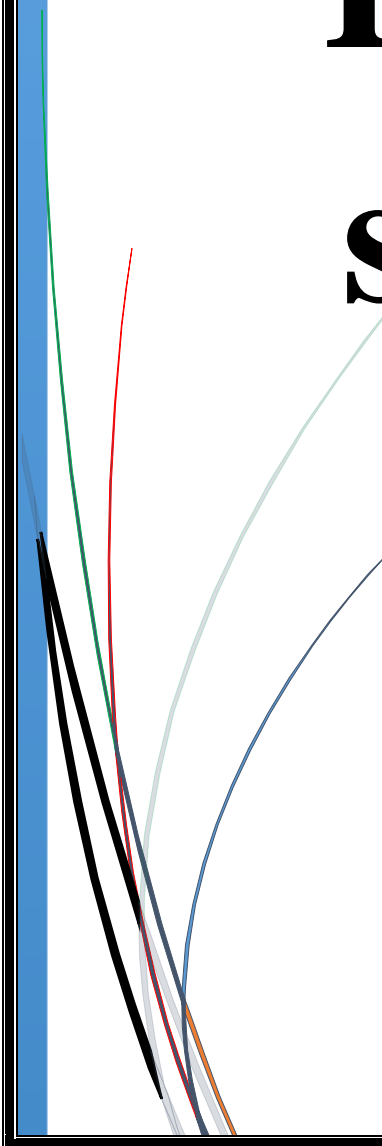
L'augmentation persistante de la concentration sérique de glucocorticoïdes chez l'homme, le singe rhésus (**Dubey AK., Plant TM. ,1985**), le bovin(**Thibier M., Roland O. ,1976**), le porc(**Turner AI., Hemsworth PH., Tilbrook AJ. ,1999**), le mouton (**Juniewicz PE., Johnson BH., Bolt DJ. ,1987**) et les rongeurs de laboratoire (**Brann DW., Putnam CD.,**

Mahesh VB. ,1990) supprime évidemment l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. La concentration élevée de glucocorticoïdes lors d'un stress bloque la concentration de GnRH dans le tissu hypophysaire (**Walter FL., Chen K., Hubbard J., et al.,1999**) et la réponse des gonadotrophines à la GnRH (**Breen KM., Oakley AV., Pytiak AV., et al.,2007**) et atténue la fréquence d'implantation (**Mais V., Gambaccini M. ,1987**) ainsi que de troubles menstruels (**Saketos M, Sharma N, Santoro NF. ,1993**).

Chapitre II :

La glande

surrénale



I-Rappels anatomiques, histologiques et embryologiques :

1-anatomie et histologie de la glande :

Les glandes surrénales ou suprassurrénales, elles sont situées à la partie supéromédiale du rein correspondant, très profondément dans l'abdomen, derrière le péritoine, proche de la paroi lombaire, de part et d'autre de la colonne vertébrale (**Perlemuter et al.,2003 ; Opeyrin et Vandroux,1998**). Les surrénales sont de petites dimensions : De 3 à 5 cm de hauteur, de 2 à 3 cm de largeur et un peu moins d'un cm d'épaisseur. Elles pèsent 6 à 10 g chacune (**Tortora et al.,2001**).

Ce sont des formations endocrines couplées, recouvertes d'une capsule de tissu conjonctif chacune. Comportant à la fois une zone externe, le cortex surrénalien qui représente 80% à 90% de la glande et une zone interne, la médullosurrénale qui occupe les 20% restants (**figure11**).

La corticosurrénale, périphérique, assure la production de corticostéroïdes en connexion avec l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle est constituée de trois couches dont les sécrétions hormonales sont différentes. La couche externe, située immédiatement sous la capsule de tissu conjonctif, est appelée zone glomérulée. Ses cellules, serrées les unes contre les autres en amas sphériques et en colonnes arquées, secrètent des hormones nommées minéralocorticoïdes. La couche du milieu, appelée zone fasciculée, est la plus large des trois couches et est constituée de cellules qui forment de longs cordons droits. Ces cellules secrètent surtout des glucocorticoïdes. Les cellules de la couche interne, appelées zone réticulée, forment des cordons ramifiés. Elles synthétisent de petites quantités d'androgènes (**Tortora et al.,2007**).

La médullosurrénale, centrale, est assimilée à un paraganglion sympathique.

Ces cellules chromaffines de forme polyédrique produisent des catécholamines (adrénaline, noradrénaline...) (**D Bremord-Gigna et al.,2009**).

Les glandes surrénales sont très richement vascularisées (**Hennen,2001 ; Ganong,2005**). Elles reçoivent du sang artériel par des collatérales de l'aorte abdominale et des artères rénales. Le retour veineux se fait par les veines surrénales. La glande droite se draine dans la veine cave inférieure, la gauche dans la veine rénale gauche (**Ross et Wilson, 2009**).

Chapitre II : La glande surrénale

Chaque glande est dotée d'une double innervation très riche, sympathique et parasympathique, fournie par trois pédicules : le plexus surreno-phrénique (supérieur), le plexus surrénale (inférieure), le plexus surrenosolaire (moyen), qui est le plus important, subdivisé en pédicule postérieur et médiale (Hoang,1996).

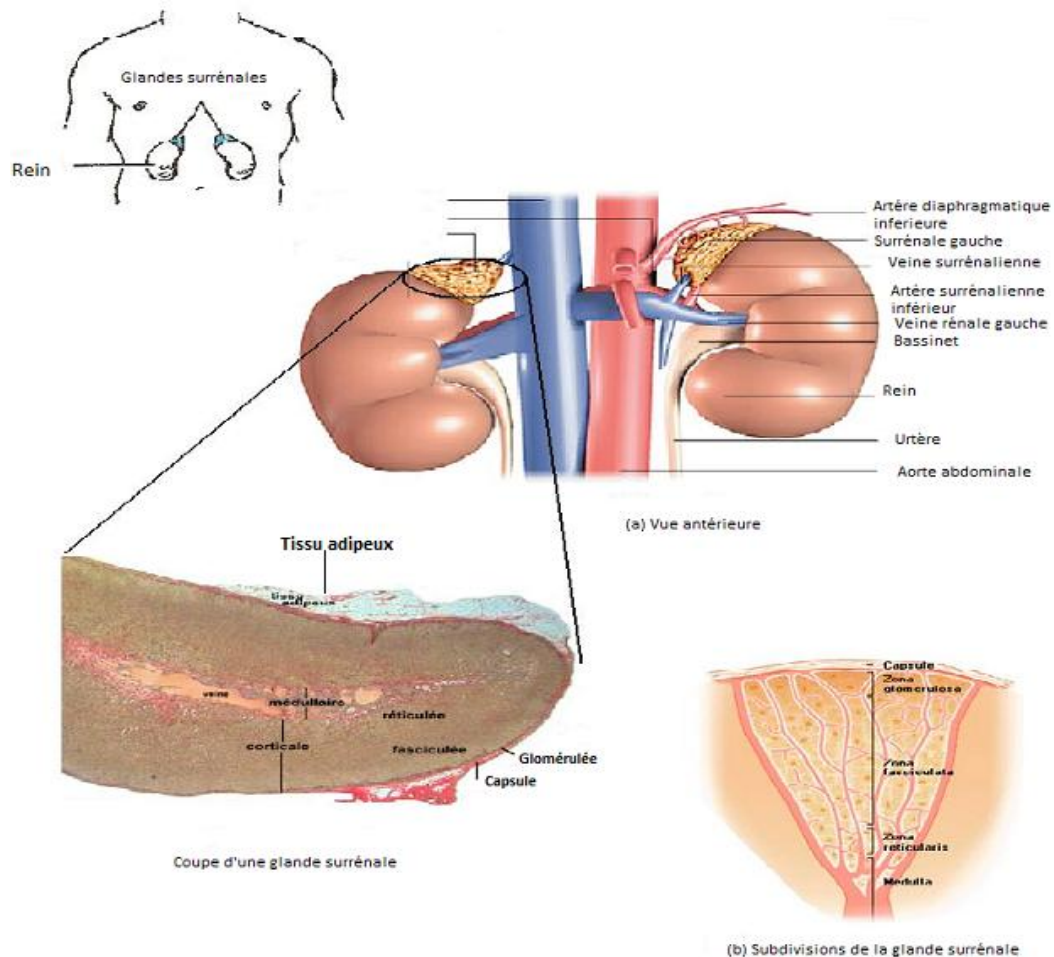


Figure 11: Anatomie, histologie et vascularisation des glandes surrénales (Vander et al.,2004).

I.2-Embryologie :

La corticosurrénale est d'origine mésodermique (même origine que les gonades) est dérivée de l'épithélium cœlomique, alors que la médullo-surrénale est d'origine neurectodermique (crêtes neurales) (**figure12**).chez l'homme , à 30 jours apparaît un épaissement de l'épithélium cœlomique (**Ginord,1980**) donnant les cellules indifférenciées qui se différenciés ultérieurement vers la 8em semaine en deux zones, l'une interne le cortex fœtale et l'autre externe le cortex permanent qui vont être encapsulées par les cellules mésenchymateuses vers la 9 eme semaine.

Les symphogonies issues des crêtes ganglionnaires vont coloniser le cortex fœtal pour former la médulla. La zone fasciculée est formée après 20 semaines. La zone glomérule est formée à la naissance. La zone réticulée n'apparaît vraiment que chez l'adulte (**Dupouy et Boissin,1997**).

Après la naissance, la zone fœtale régresse et la surrénale n'atteint sa structure finale que vers 10 à 20 ans, alors que chez les rongeurs, la formation des différents zones de la glande surrénale est achevée à la naissance.

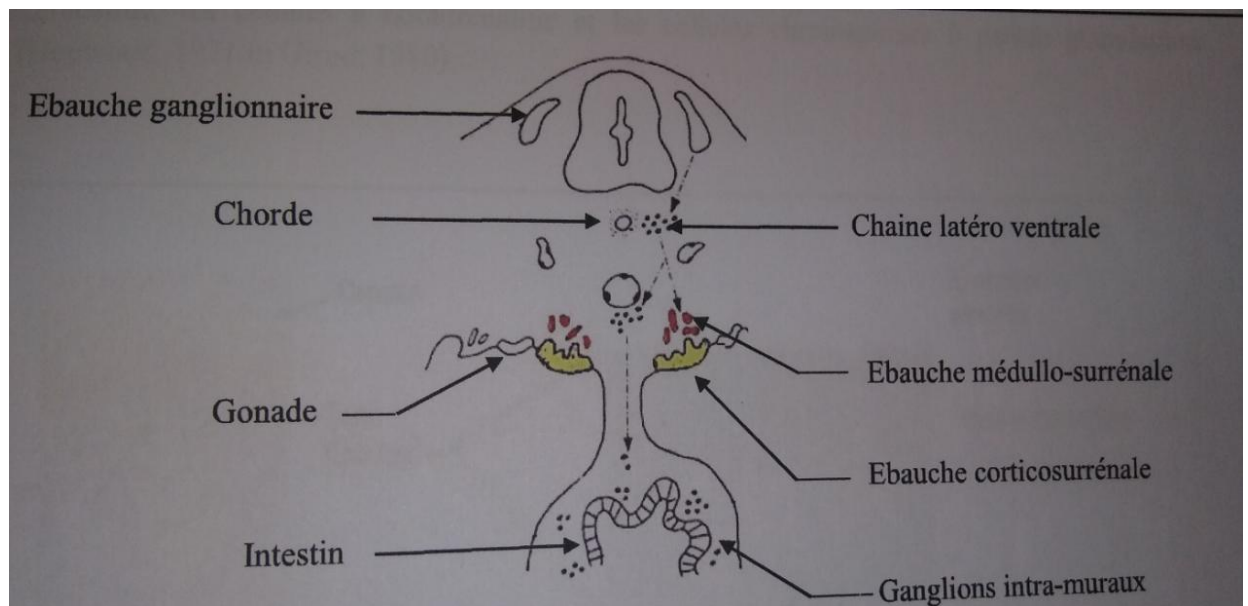


Figure 12 : Origine embryologique des surrénales (Hoang,1996).

II-Biosynthèse et métabolisme des hormones du cortex surrénalien :

1-Les hormones du cortex surrénalien :

Dans toute la glande seul le cortex surrénal secrète les hormones stéroïdiennes. Les principales hormones synthétisées dans ces différentes zones sont : Les glucocorticoïdes, les mineralocorticoïdes et les androgènes(**Ganong,2005**) (**TableauI**).

Tableau I : Les hormones corticosurrénaliennes (**Ganong,2005**).

| Le cortex surrénal | Zone glomérulaire | Zone fasciculaire | Zone réticulaire |
|--------------------|--|---|---|
| Types d'hormones | Les mineralocorticoïdes -Aldostérone - Désoxycorticostéron e (DOC) | Les glucocorticoïdes -Cortisol -Corticostérone | Les androgènes -Androsténedione -11-béta- hydroxyandrosténedione(DH A ou DHEA) -Sulfate de DHEA (S-DHEA) -17-hydroxyprogestérone |

2-Biosynthèse des hormones du cortex surrénalien :

Dan l'organisme, toutes les hormones stéroïdiennes sont synthétisées à partir de la prégnénolone, dérivé du cholestérol synthétisé en particulier dans les surrénales, mais également dans le foie, les glandes sexuelles, le cerveau et la rétine (œil) (**Zoelho(c),2006**). Le cholestérol peut être d'origine alimentaire (30%) ou produit au niveau du foie (90%).

2.1-Biosynthèse des glucocorticoïdes :

La synthèse des glucocorticoïdes est assurée par la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17 α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la prégnénolone en déhydrogénase, Δ^5 - Δ^4 isomérase, transforme la 17-hydroxyprégnénolone en 17-hydroxyprogésterone, laquelle sera convertie en 11-désoxycortisol par la 21-hydroxylase, localisé dans le réticulum endoplasmique lisse (REL). Se dernier stéroïde est transféré vers la mitochondrie où a lieu la dernière

étape de la biosynthèse du cortisol qui est une 11-hydroxylation catalysée par le cytochrome p450 c11 (**Hannen,2001**).

2.2- Biosynthèse des minéralocorticoïdes :

Les minéralocorticoïdes sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les de cette zone n'expriment pas la 17α -hydroxylase, ce qui oriente la prégnénolone vers la transformation en corticostérone sous l'action de la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase, de la 21-hydroxylase et de la 11β -hydroxylase. La conversion de la corticostérone en aldostérone est effectuées par l'aldostérone synthétase, enzyme qui s'exprime exclusivement dan la zone glomérulée (**Hazard et Perlemuter,1990**).

2.3-Biosynthèse des androgènes :

Les androgènes puissants et les œstrogènes sont produits en grande majorité par les gonades. Les androgènessurréaliens sont synthétisés, au niveau de la zone réticulée. L'hormone qui est principalement produite est la DHEA et sa forme sulfatée DHEAS. Qui jouent principalement un rôle de précurseur dans la synthèse des androgènes.

La testostérone provient, dans un premier temps, de la transformation du DHEA en en androstenedione par la 3β -hydroxy-stéroïde déshydrogénase (3β HSD).

En fin, l'androsténédione transformé en testostérone par la 17β -hydroxysteroïde déshydrogénase (17β HSD) (**Fulla Y. et al.,2009**).

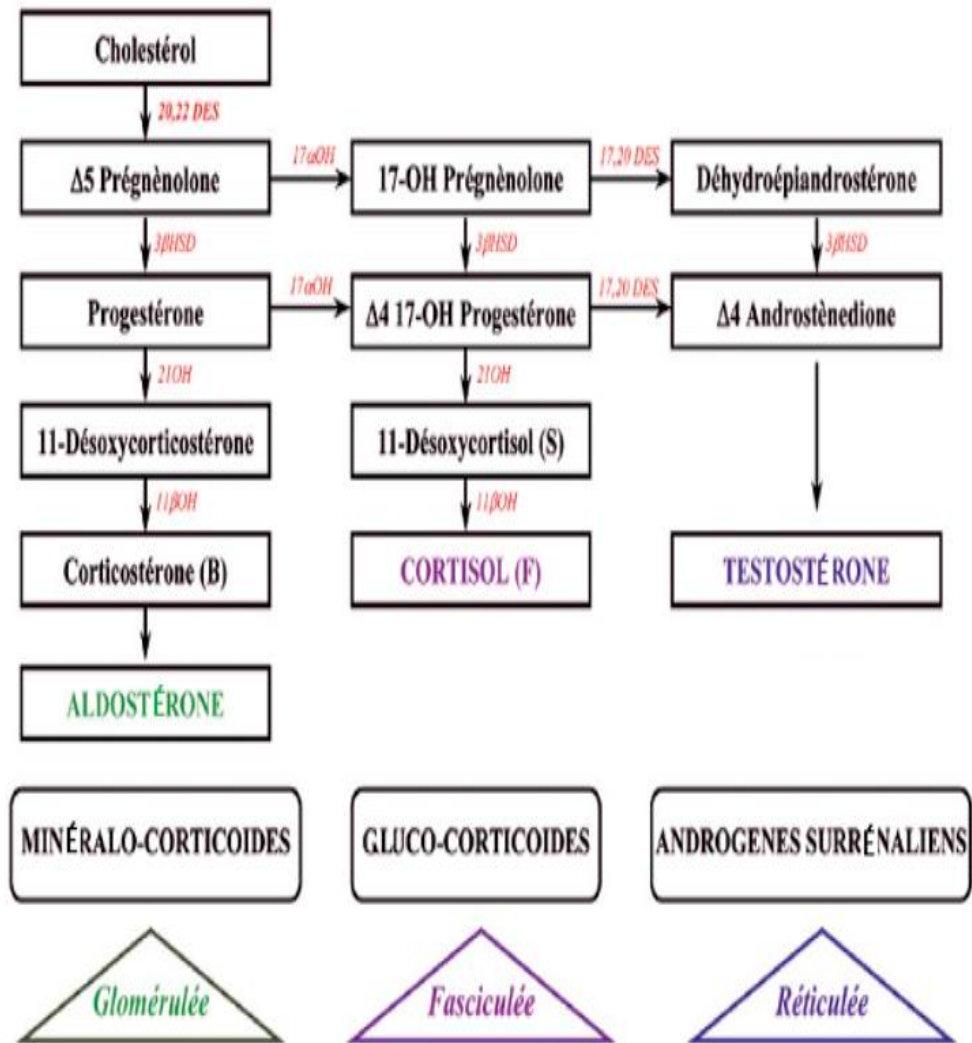


Figure 13 : Stéroïdogénèse au niveau du cortex surrénalien (fulla Y. et al.,2009).

3-Mécanisme d'action :

Les hormones stéroïdiennes, de faite de leurs solubilités, traversent librement les membranes cellulaires cytoplasmiques. Ils agissent sur leur tissus cible par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires. Le récepteur des glucocorticoïdes (GR) comprend un domaine de liaison à l'hormone en position C-terminale, le domaine de liaison a l'ADN en position centrale, et une région N-terminale. Le cortisol est également capable de se fixer sur le récepteur des mineralocorticoïdes (MR) avec la même affinité que l'aldostérone car GR et MR sont structurellement proches. A l'état basale, les glucocorticoïdes se fixent préférentiellement aux MR, alors qu'après une sécrétion importante de glucocorticoïdes (pendant le pique du cycle circadien et pendant le stress), ils se fixent sur les GR (**De Kloet,1991**). Ainsi, les MR sont impliqués dans l'activité basale de l'axe corticotrope alors que, les GR sont impliqués dans l'activité phasique de l'axe corticotrope, comme lors d'un stress (**De Kloet et al.,2005**).

Après diffusion dans la cellule, le cortisol se lie a un récepteur cytosolique, cette fixation permet de dissocier la liaison entre le récepteur et un complexe multi-protéique (comprenant notamment les heatschokprotéines, ou HSP, 90 et 70). Le complexe hormone-récepteur migre dans le noyau et, après dimérisation, se fixe sur des séquences spécifiques (HRE, ou hormone responsive élément) de l'ADN dans la région promotrice des gènes cibles. L'aldostérone agit après fixation sur le récepteur méniralocorticoïde (MR). Le complexe hormone récepteur est transféré dans le noyau ou il se lie a des séquences spécifiques d'ADN pour induire la synthèse des protéines impliquées dans la réabsorption de Na⁺ (**Guenard,2009**).

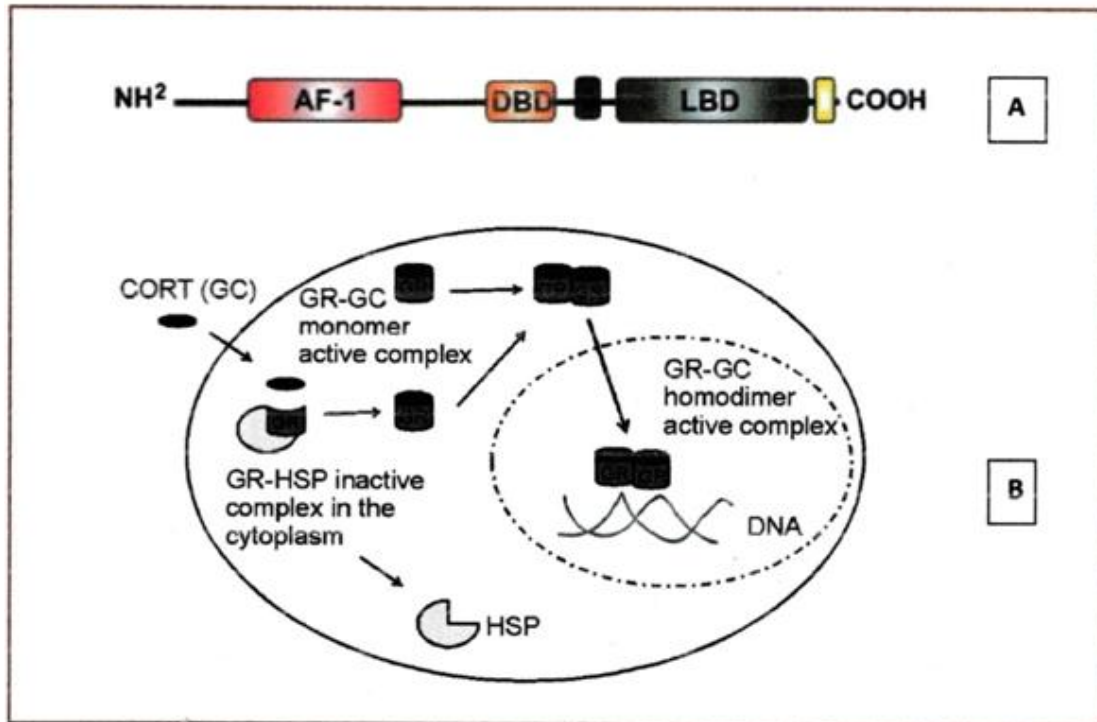


Figure 14: structure de GR (A) et mécanisme d'action des glucocorticoïdes au niveau de la cellule cible (B) (D'après Nacela et Cidlowski 2004 ; Zucchi et al.,2010).

IV-Régulation de la fonction surrénalienne :

1-Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes :

La sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes est contrôlée par l'axe hypothalamus hypophysaire (ou axe corticotrope). La corticosurrénale est placée sous le contrôle de l'ACTH (hormone antéhypophysaire), elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus (par l'intermédiaire de la CRH) dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs. En retour les glucocorticoïdes modulent l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus, exercé par le taux des glucocorticoïdes (cortisol, corticostérone sanguin et androgènes circulants) (Ader et al.,2006).

2-Régulation de la sécrétion des méniralocorticoïdes :

La sécrétion de l'aldostérone dépend de trois mécanismes, le système rénine-angiotensine qui est le plus important, et secondairement l'ACTH et la kaliémie dont l'action est mineure dans les conditions physiologiques (Guénard,2009).

Tableau II : synthèse des facteurs de régulation de la sécrétion d'aldostérone (Ader et al.,2006 ;Guénard,2009).

| Facteurs | | Sécrétion d'aldostérone | Mode d'action |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Tension artérielle | <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la tension artérielle. • diminution de la tension artérielle. | <ul style="list-style-type: none"> • Freinage de la sécrétion. • Stimulation de la sécrétion. | <ul style="list-style-type: none"> • L'ensemble de ces facteurs contrôle la sécrétion d'aldostérone par l'intermédiaire du rein en jeu de système rénine-angiotensine. • Toutes les indications stimulantes provoquent dans un premier temps la sécrétion de rénine laquelle déclenche la sécrétion d'aldostérone. |
| Equilibre sodé | <ul style="list-style-type: none"> • Apport sodé. • Déplétion sodé. | <ul style="list-style-type: none"> • Diminution. • Stimulation. | |
| Volémie (volume de sang cerclant) | <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la volémie (perfusion). • Diminution de la volémie (hémorragie). | <ul style="list-style-type: none"> • Diminution. • Stimulation. | |
| Potassium | <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkaliémie. • Hypokaliémie. | <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation. • Diminution. | |

3-Rétro-control négatif :

Les glucocorticoïdes exercent un retro-control négatif sur leurs propre sécrétion en inhibant la sécrétion de CRH au niveau du PVN. La libération d'ACTH au niveau de l'antéhypophyse est alors diminuée, réduisant ainsi la libération des glucocorticoïdes surrénaliens, permettant de mettre fin au stress (Aguilera,1994).

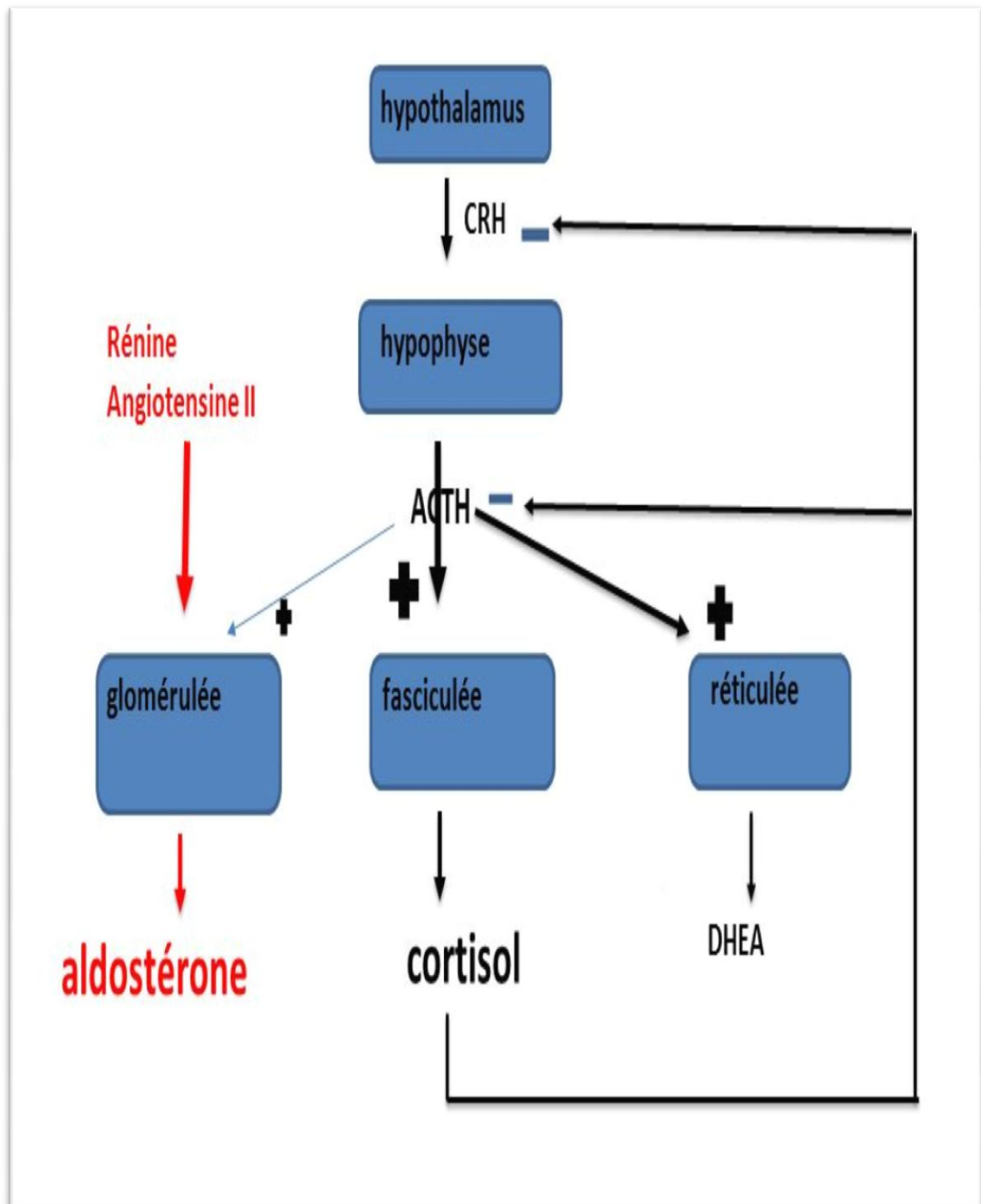


Figure 15 : Régulation de la synthèse des glucocorticoïdes par l'axe hypothalamo-hypophysaire (D'après le site : <https://www.slideplayer.fr>)

V-Les effets physiologiques des glucocorticoïdes :

1-Sur le métabolisme glucidique :

L'action principale du cortisol sur le métabolisme des glucides est d'augmenter la production hépatique de glucose en la néoglucogenèse hépatique. En plus le cortisol stimule au niveau des tissus périphériques la glycolyse, la protéolyse et la lipolyse qui apportent les substrats de la néoglucogenèse. Au niveau des tissus périphériques (adipocytes, cellules musculaires et fibroblastes), le cortisol diminue aussi l'effet de l'insuline en inhibant la captation et l'utilisation du glucose (**Ader et al.,2006**).

2-Sur le Métabolisme lipidique :

Le cortisol augmente la concentration plasmatique des acides gras libres et du glycérol en stimulant la lipolyse. Cette augmentation de la lipolyse potentialise aussi l'action lipolytique. D'autres hormones telles que l'adrénaline favorisent la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes : surtout au niveau de tissu adipeux viscéral (**Ader et al.,2006**).

3-Sur le métabolisme protéique :

Le cortisol exerce généralement un effet catabolique sur les protéines. Cette protéolyse, au niveau du muscle squelettique, du tissu conjonctif et du tissu adipeux, elle augmente la concentration plasmatique des acides aminés qui peuvent être utilisés comme substrats de la néoglucogenèse (**Guyton et Hall,2003**).

4- Sur le système cardiovasculaire :

Les effets des corticoïdes sur la pression artérielle sont connus depuis longtemps. En effet l'hypertension artérielle est une complication classique de l'excès de corticoïdes et l'hypotension artérielle est un signe traditionnel de l'insuffisance surrénalienne. Le cortisol potentialise l'effet vasoconstricteur des catécholamines et, par action sur les récepteurs de l'aldostérone, il entraîne une réaction sodée et une élévation de la pression artérielle.

5-Sur le système immunitaire (anti-inflammatoire):

Les glucocorticoïdes s'opposent à tous les mécanismes impliqués dans l'inflammation : vasodilatation, migration des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire ; ils réduisent aussi la synthèse de plusieurs médiateurs, tels que les prostaglandines. Les glucocorticoïdes retardent aussi le processus de cicatrisation en diminuant la prolifération des fibroblastes. **(Guénard,2009).**

6- Sur le système nerveux central :

Il existe des récepteurs aux stéroïdes dans le cerveau, ce qui explique la possibilité d'effets directs des glucocorticoïdes sur le système nerveux central et la survenue de modifications de l'humeur et des comportements en diminuant la réponse de l'hypophyse antérieure aux hormones hypothalamiques **(Chauveau et al. 2009).**

7- Sur le système reproducteur :

Pendant la vie fœtale et néonatale, le cortisol est également une hormone majeure du développement. Il intervient dans la différenciation normale de plusieurs tissus et glandes, comme il a un rôle dans le comportement sexuel chez la femme **(Widmaier et al.,2013).**

Le taux sanguin de cortisol augmente au cours de la grossesse et cette élévation peut être initiée chez la femme non enceinte par l'injection d'œstrogènes. Ces concentrations élevées sont attribuables en partie à une réduction du métabolisme du cortisol libre, mais surtout à une stimulation oestrogénique de la synthèse de la transcortine. Cette dernière se lie aussi bien à la progestérone qu'au cortisol **(Johnson et Everitt,2002).**

Le traitement à court terme des glucocorticoïdes peut altérer la fonction de reproduction en supprimant la synthèse de GnRH hypothalamique, de la LH et/ou FSH et par conséquent des hormones stéroïdes. A long terme, les glucocorticoïdes peuvent provoquer une infertilité **(Romero et Butler,2007).**

8- Rôle du cortisol au cours du stress :

Le stress est une situation grossièrement définie dans laquelle il existe une menace potentielle ou réelle pour l'homéostasie. Dans de tels circonstances, il est essentielle de maintenir la pression artérielle, d'apporter de sources d'énergie supplémentaire dans le sang et d'interrompe provisoirement des fonctions non essentielles. Le cortisol est la principale hormone assurant ces fonctions.

L'augmentation de la sécrétion d cortisol due au stress est méfiée par le système hypothamo hypophysaire. Comme le montre **la figure17**. Les influx nerveux répondent a un stress particulier induisant la sécrétion de CRH. Cette hormone est transportée par les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires vers l'antéhypophyse, ou elle stimule la sécrétion de l'ACTH celle-ci, à son tour, circule dans le sang, atteint la corticosurrénale et stimule la libération de cortisol. La sécrétion d'ACTH, et donc de cortisol, est stimulée par plusieurs hormones autres que la CRH hypothalamique dont la vasopressine et l'adrénaline qui toutes deux augmentent au cours de stress.

Dans une situation stressante, le cortisol augmente la réactivité vasculaire, catabolise les protéines et la grasses pour fournir de l'énergie, et inhibe la croissance et la reproduction. Le prix payé par l'organisme au cours de stress secondaire à ce puissant effet catabolisant de cortisol. Ainsi, les cellules de système immunitaire, des os, des muscles, de la peau et de plusieurs autres tissus subissent un catabolisme pour apporter des substrats pour la néoglucogénèse.

A cours terme, cela n'a pas de conséquences majeure. En revanche, un stress chronique peut aboutir à une baisse sévère de densité osseuse, de la fonction immunitaire et de la fertilité (**Widmaier et al.,2013**).

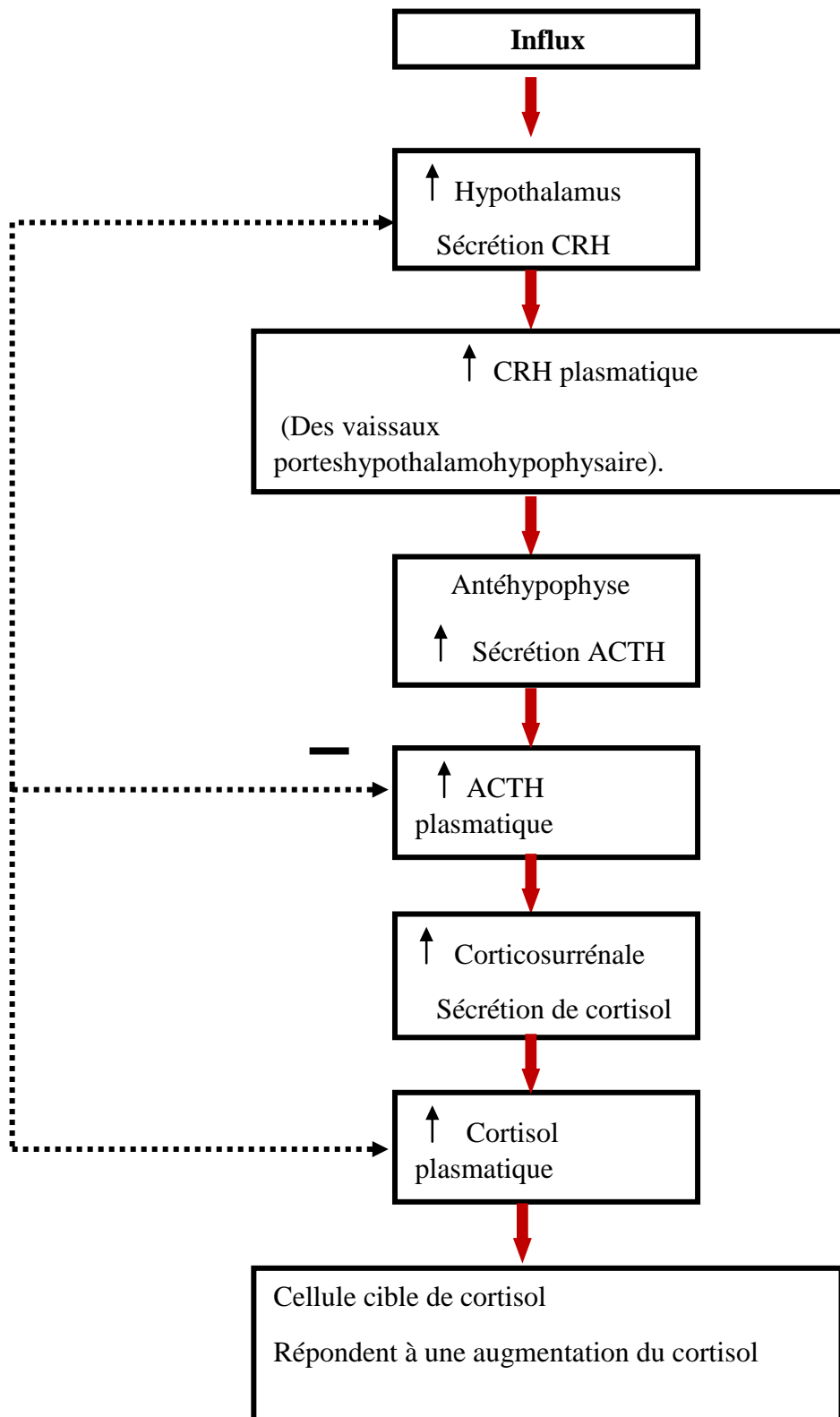
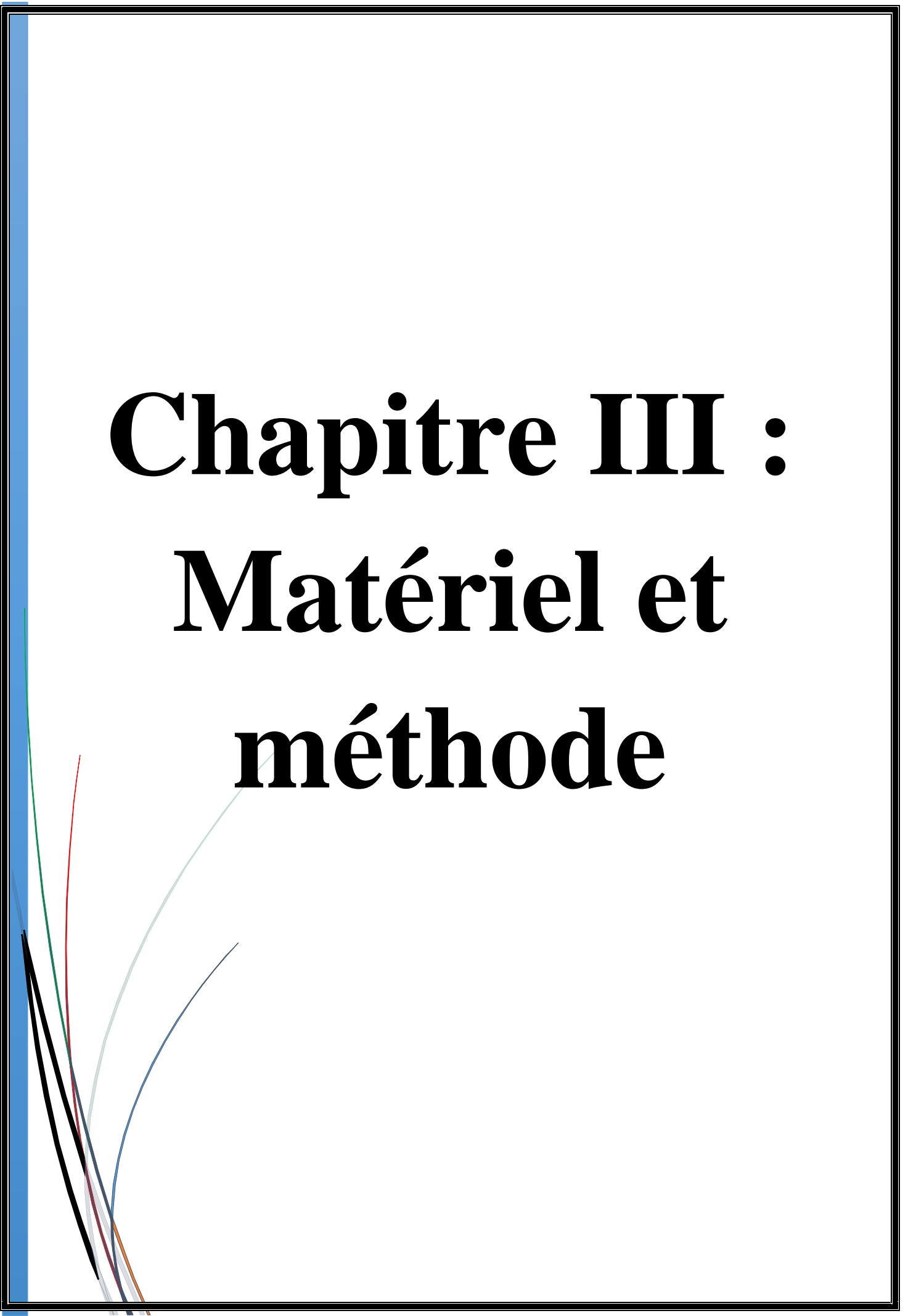


Figure 17: Repense de l'axe hypothalamo-hypophyso_surrealien au stress (Widmaier et al.,2013).

Chapitre III :

Matériel et

méthode



Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

I.MATERIEL BIOLOGIQUE :

L'étude a été réalisée sur 18 rats Wistar Rattus Norvegicus, de sexe femelle adulte issu d'un élevage à l'animalerie de l'USTHB. Les animaux, adaptés aux conditions de température (20-25°C) et de cycle jour/nuit naturel, sont gardés en cages individuelles et reçoivent l'eau et une alimentation standard, de 370ca/100g composées de protéines (23,3%), lipides (9%), glucides (48%) et complexes minérales et vitaminées (3%), à volonté.



Figure 18 : Cage des rats Wistar femelle

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES



Figure 19 : Rat Wistar femelle.

Classification systématique de rat Wistar.

Règne : Animal

Embranchement : vertébrés

Classe : Mammifères

S /Classe : Placentaires

Famille : Muridés

Ordre : Rongeurs

Espèce : *Rattus norvegicus*.

II. Expérimentation :

Les rats ont été divisés en deux lots :

- ✓ Un lot témoin **T**.
- ✓ Un lot traité **S**, recevant une injection intramusculaire quotidienne de cortrosyn à raison de 0,1 mg/kg entre 9h et 10h durant 20 jours.

A la fin du traitement, les animaux sont sacrifiés 24h après la dernière injection entre 9h et 11h du matin. Les ovaires sont ensuite prélevés, pesés puis sont fixes dans le formol à 10%

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

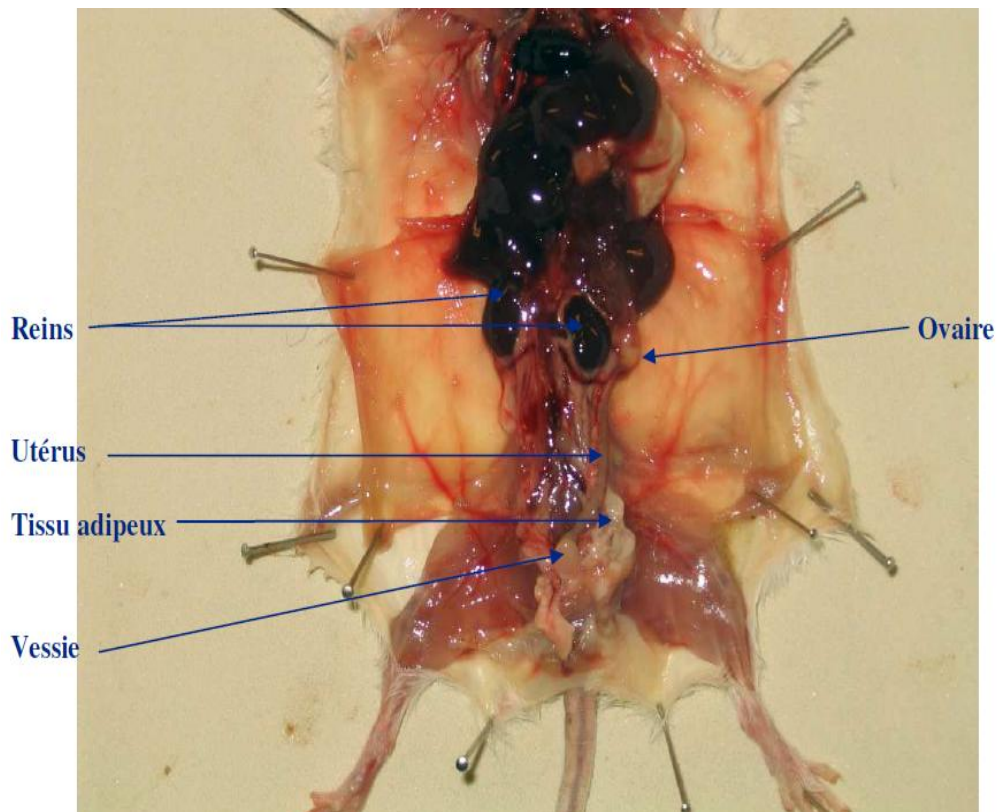


Figure 20 : Présentation du tractus génital femelle du rat Wistar.

III- METHODES :

III.1- Histologie :

Les réactifs utilisés pour la fixation, inclusion, déshydratation, hydratation et coloration sont des produits Riedel-de hean, la gélatine (Merck) pour l'étalement des coupes et le baume de canada pour le montage des lames histologiques.

- Les techniques histologiques ont été réalisées sur les ovaires des rats Wistar témoins et traités selon les étapes suivantes :
 - **Fixation** : les organes prélevés sont maintenus dans le formol à 10 % puis conservés dans l'éthanol 70°.

C'est une étape qui permet la conservation des organes dans un état le plus proche du vivant, elle maintient la forme de l'organe, protège les cellules de toute dégradation (réactions enzymatiques) et contre les attaques bactériennes.

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

- **Déshydratation** : les organes sont déshydratés par passage dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (**tableau I**).
- **Eclaircissement** : est une étape intermédiaire permettant d'éliminer l'alcool, se fait par un passage dans un bain de butanol pendant 24h.
- **Imprégnation à la paraffine**: Dans une étuve réglée à une température de 60°C, les organes sont imprégnés dans un bain de paraffine-butanol (V/V) et deux bains de paraffine afin de remplacer progressivement le butanol par la paraffine chaude à 58-59°C (**Tableau II**)



Figure 21 : Etuve de déparaffinage (Originale)

- **Inclusion** : des blocs contenant l'organe soigneusement déposés, dans de la paraffine chaude coulée entre des barres de LEUCKART, sont confectionnés (**Tableau II**).
- **Confection des blocs** : on pose des barres de LEUCKART sur une plaque en verre en formant un moule rectangulaire ou sera versée la paraffine fondue, on met l'organe à l'intérieur du moule. L'étiquette des références doit être placée à l'opposé de l'organe.

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

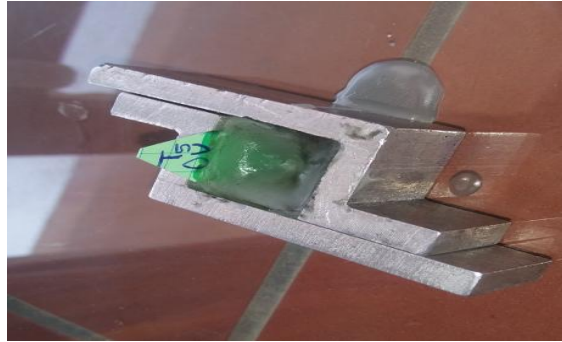


Figure 22: Barre de LEUCKART (Originale)

- **Réalisation des coupes :** A l'aide d'un scapel on élimine l'excès de la paraffine qui entoure l'organe, le bloc est collé sur le porte objet d'un microtome de type LETTZ, on réalise des coupes de 5 μ m d'épaisseur sous forme de ruban. Sur des lames gravées contenant de l'eau gélatinée de Masson à 0,4% on étale les coupes, le tout est porté sur une plaque chauffante, ces lames sont laissées à température ambiante.



Figure 23 : Réalisation des coupes par un microtome de type LETTZ (Originale).

- **Déparaffinage et réhydratation des coupes :** Elle consiste à éliminer la paraffine qui entoure l'organe sur une plaque chauffante et les réhydrater afin de pouvoir les colorer par les colorants usuels aqueux, en utilisant deux bains de xylène, des bains d'alcools éthyliques à degré décroissant puis un bain d'eau distillée (**Tableau III**).

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

- **Coloration des lames** : Coloration histologique topographique, elle associe une coloration nucléaire à une coloration des cytoplasmes et du collagène, l'hématoxyline colore les noyaux en violet foncé, l'éosine colore les cytoplasmes en rose. C'est une coloration qui permet une rapidité d'exécution et une bonne apparence des organites. (**Tableau III**).



Figure 24 : Coloration des lames à l'hématoxyline-éosine (Originale).

- **Montage et observation des lames au microscope photonique** : Les coupes sont de nouveau déshydratées, séchées et recouvertes de liquide de montage (Baume de canada) puis d'une lamelle. Elles sont observées au microscope photonique (MOTIC) à différents grossissements.

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES



Figure25 : Microscope optique relié à un écran (Originale)

- **Calcul du grossissement (G) :** Le grossissement est calculé suivant la formule suivante :
- $G = \text{Objectif} \times \text{Oculaire} \times \text{Agrandissement photo.}$

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

Tableau III : Etapes de déshydratation des organes

| | Bain d'éthanol | | Temps min |
|-----------------------|----------------|------|-----------|
| Déshydratation | 1 | 70% | 30 |
| | 2 | 70% | 30 |
| | 3 | 95% | 30 |
| | 4 | 95% | 30 |
| | 5 | 100% | 30 |
| | 6 | 100% | 30 |

Tableau IV : Tableau récapitulatif des étapes d'éclaircissement et d'inclusion des organes.

| | | |
|------------------------|-------------------|-----|
| Eclaircissement | Butanol | 24h |
| Inclusion | Butanol-Paraffine | 2h |
| | Paraffine | 2h |
| | Paraffine | 24h |

- Confection des blocs.
- Confection des coupes de 5µm.

Tableau V : Etapes de coloration des coupes tissulaires à l'hématoxyline-éosine.

| Réhydratation | Bains | Temps |
|--------------------------------------|---|--|
| | Xylène | 10min |
| | Alcool 100°, 95°, 70°. | Chaque bain à 1min |
| Eau distillée (5min) | | |
| Coloration 1- Hématoxyline éosine | - Hématoxyline de Groat. - Eau distillée. - Eosine. - Eau distillée. | 1min (Rinçage). 1min (Rinçage). |
| Déshydratation | Alcool 70°, 95°, 100°. Xylène Xylène | Chaque bain à 1min. 1min 1min |

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

III.2- analyse statistique des résultats :

Les résultats des données pondérales et des dosages hormonaux sont présentés en moyenne \pm SEM. L'analyse statistique permet d'estimer les variations par comparaison des moyennes obtenues entre les populations témoin et expérimentale par le test de **Student-Fisher** avec un seuil de 0,05. Les paramètres statistiques utilisés sont :

❖ **Moyenne** : Soit x_i une variable quantitative d'effectif n , la moyenne est égale au rapport de toutes les données x_i sur l'effectif.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

❖ **Ecart type** : L'écart type S ou déviation standard est la racine carrée de la variance ou S^2 exprimée par l'expression suivante :

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

❖ **Erreur standard à la moyenne (SEM)**:

$$\text{E.S.M} = \frac{S}{\sqrt{n-1}}$$

❖ **Comparaison de deux moyennes** : La comparaison entre deux moyennes m_1 et m_2 observées sur deux échantillons d'effectifs respectifs n_1 et n_2 , dont l'un au moins est petit, est basée sur la valeur de :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$$

Où S^2 désigne l'estimation de la variance, supposée commune, par la formule :

$$S^2 = \frac{1}{(n_1 + n_2 - 2)} \left[\sum_{i=0}^{n_1} (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{j=0}^{n_2} (x_{2j} - \bar{x}_2)^2 \right]$$

Chapitre III : MATERIEL ET METHODES

La valeur de $|t|$ calculée est comparée avec des valeurs de t pour d.d.l = n_1+n_2-2 , avec un risque 5%.

- ❖ Si la valeur $|t|$ calculée est inférieure à la valeur attendue, la différence n'est pas significative et $p \geq 0,05$.

Dans le cas contraire, elle est significative et le risque pour la valeur de $|t|$ calculée fixe le degré de significativité, soit :

$p < 0,001$: la différence entre les deux moyennes est hautement significative (HS, ***)

$p < 0,01$: la différence entre les deux moyennes est très significative (TS, **)

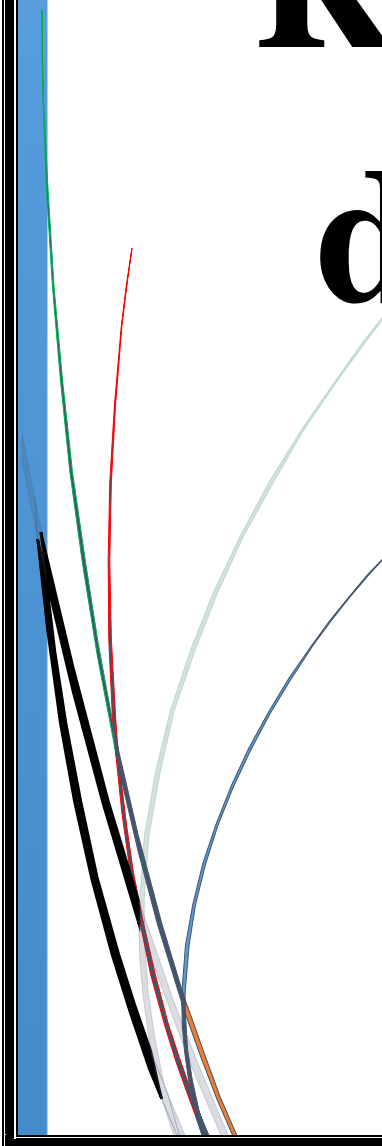
$p < 0,02$: la différence entre les deux moyennes est significative (S, *)

$p < 0,05$: la différence entre les deux moyennes est peu significative (PS, *).

Chapitre IV :

Résultats et

discussion



I. Variation du poids corporel et de prise alimentaire

1-Variation du poids corporel : Les variations du poids corporel des rats ont été évaluées durant la période de traitement qui a consisté en une injection intramusculaire quotidienne de Cortrosyn à raison de 0,1mg/ Kg pendant 20 jours. Les résultats représentés sur le **Tableau VI** montre que:

- A **J1**, les poids corporel moyens sont estimés à $244,75 \pm 8,19g$ et $237,26 \pm 7,52g$ respectivement pour les lots T et S.

- A **J7**, le poids corporel moyen des rats traités au Cortrosyn à 0,1mg/Kg/jour atteint la valeur de $230,11 \pm 8,29g$, celui du lot témoin $243,30 \pm 8,36g$. Aucune différence significative n'est observée entre les deux moyennes bien qu'une diminution plus conséquente est notée par rapport au jour J1 chez les animaux traités par rapport aux témoins

- A **J13-J14**, les poids corporels moyens des rats traités atteignent les valeurs les plus faibles ($223,57 \pm 8,21g$ et $225,30 \pm 8,47g$, les poids corporels moyens des rats témoins restent stables et sont estimés à $241,99 \pm 8,01g$ et $244,03 \pm 7,95g$.

- A **J21** la perte de poids, par rapport à **J14**, des rats traités est similaire à celle des témoins. En fin de traitement, les poids corporels moyens des deux lots sont différents : T : $243 \pm 9,18g$ et S : $230,20 \pm 9,83g$; la différence entre les deux moyennes reste, cependant, non significative ($p > 0,05$) (Tableaux VI ; Figureé 26).

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau VI : Variations du poids corporel des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cours du traitement au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM).

| | Poids corporel (g) | | | | |
|------------|----------------------------|---------------------------|------------|----------------------------|---------------------------|
| | T | S | | T | S |
| J1 | 244,75 \pm 8,19 n=10 | 237,26 \pm 7,52 n=10 | J12 | 242,59 \pm 8,50 n=9 | 226,71 \pm 9,00 n=10 |
| J2 | 251,89 \pm 12,96 n=10 | 237,42 \pm 8,18 n=10 | J13 | 244,03 \pm 7 ,95 n=10 | 223,57 \pm 8,21 n=10 |
| J3 | 246,27 \pm 8,42 n=10 | 233,18 \pm 9,29 n=10 | J14 | 241,99 \pm 8,01 n=10 | 225,30 \pm 8,47 n=10 |
| J4 | 242,27 \pm 8,40 n=10 | 233,35 \pm 8,41 n=10 | J15 | 240,86 \pm 8,59 n=10 | 227,39 \pm 8,37 n=10 |
| J5 | 240,41 \pm 8,33 n=10 | 229,28 \pm 8,39 n=10 | J16 | 245,57 \pm 8,15 n=10 | 226,82 \pm 8,33 n=10 |
| J6 | 242,72 \pm 7,94 n=10 | 228,09 \pm 8,51 n=10 | J17 | 240,43 \pm 8,50 n=10 | 225,31 \pm 8,42 n=10 |
| J7 | 243,30 \pm 8,36 n=10 | 230,11 \pm 8,29 n=10 | J18 | 241,35 \pm 7,91 n=10 | 223,97 \pm 8,17 n=10 |
| J8 | 243,23 \pm 7 ,91 n=10 | 229,99 \pm 8,62 n=10 | J19 | 244,33 \pm 8,52 n=10 | 226,15 \pm 8,61 n=10 |
| J9 | 242,74 \pm 7,61 n=10 | 229,68 \pm 8,84 n=10 | J20 | 244,58 \pm 8,27 n=10 | 224,05 \pm 8,70 n=10 |
| J10 | 244,14 \pm 8,13 n=10 | 227,09 \pm 8,38 n=10 | J21 | 243 \pm 9,18 n=10 | 230,20 \pm 9,83 n=10 |
| J11 | 242,06 \pm 8,97 n=10 | 226,22 \pm 8,72 n=10 | | | |

RESULTATS ET DISCUSSION

La Comparaison statistique entre témoins T et traités S montre que la variation du poids corporel entre les rats témoins et traités est non significative ($p > 0,05$).

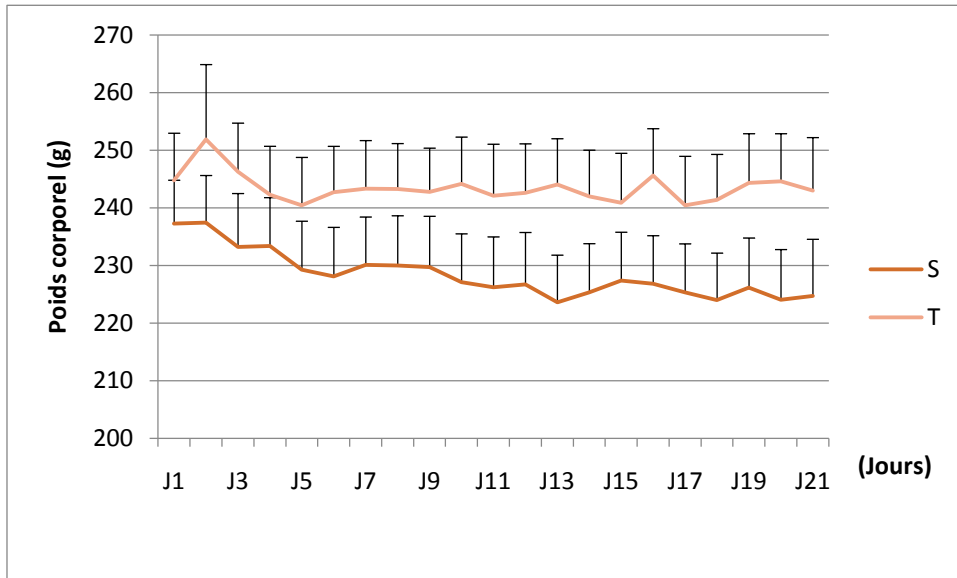


Figure 26 : Variations du poids corporel des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cours du traitement au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg.

2-Variations de la prise alimentaire : La prise alimentaire varie de $17,83 \pm 1,86$ g à $28,20 \pm 7,17$ g chez les témoins et de $14,33 \pm 1,91$ g à $24 \pm 2,59$ g chez les traités au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg PC. L'effet du traitement au Cortrosyn sur la prise alimentaire est variable.

Entre **J3-J4** la variation des quantités d'aliments consommées par le lot des rats traités est peu significative ($p < 0,05$) alors que celle des rats témoins est très significative ($p < 0,01$).

Entre **J4-J18**, les variations quotidiennes des quantités ingérées sont similaires entre témoins et traités et ne présentent aucune différence significative ($p > 0,05$).

Entre **J18-J19**, une diminution significative de la quantité d'aliments consommée est observée chez les rats traités ($p < 0,05$) alors qu'une augmentation de la prise alimentaire, mais non significative, est notée pour le lot ne recevant pas de traitement ($p > 0,05$) (Tableaux VII et VIII ; Figure 27).

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau VII : Variations de la prise alimentaire des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cours du traitement au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM).

| | Prise alimentaire (g) | |
|------------|-------------------------|--------------------------|
| | T | S |
| J3 | 25,83 \pm 1,97 n=6 | 24 \pm 2,59 n=6 |
| J4 | 17,83 \pm 1,86 n=6 | 17 \pm 2,26 n= 6 |
| J5 | 20,17 \pm 1,04 n=6 | 18,17 \pm 1,95 n=6 |
| J6 | 20,50 \pm 0,55 n=6 | 21,50 \pm 2,29 n=6 |
| J11 | 28,20 \pm 7,17 n=6 | 23,67 \pm 2,01 n=6 |
| J12 | 19,83 \pm 1,97 n=6 | 19,17 \pm 1,59 n=6 |
| J13 | 19 \pm 1,73 n=6 | 19 \pm 1,23 n=6 |
| J17 | 18,40 \pm 2,73 n=6 | 20,17 \pm 1,78 n=6 |
| J18 | 19,20 \pm 0,82 n=6 | 19,50 \pm 1,32 n=6 |
| J19 | 20,80 \pm 1,47 n=6 | 14, 33 \pm 1,91 n=6 |

RESULTATS ET DISCUSSION

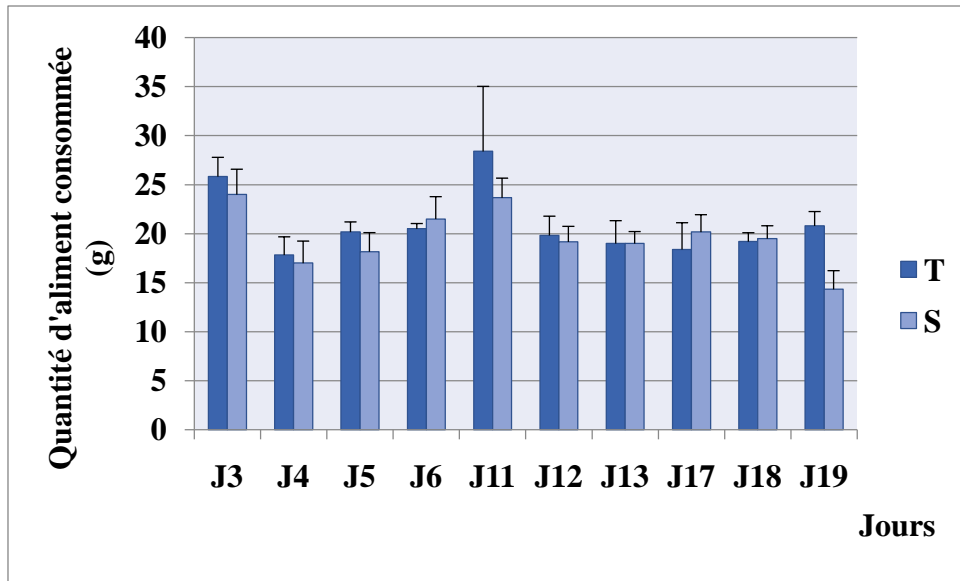


Figure 27 : Variations de la prise alimentaire des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au cours du traitement au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg

Tableau VIII : Comparaison statistique des variations de la prise alimentaire des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg

| Lots compares | P | |
|---------------|-------|-------|
| | T | S |
| J3 - J4 | <0,01 | <0,05 |
| J4 - J5 | >0,05 | >0,05 |
| J5 - J6 | | |
| J11 - J12 | | |
| J12 - J13 | | |
| J17 - J18 | | |
| J18 - J19 | | |

II. Variation des poids surrénaliens

1- Poids absolus des surrénales : Les moyennes des poids absolus des glandes surrénales droites et gauches de chaque lot ne présentent aucune différence statistique ($p > 0,05$). Le

RESULTATS ET DISCUSSION

traitement au Cortrosyn des rats pendant 20 jours a pour conséquence une augmentation très significative des poids des surrénales gauches et droites ($p < 0,01$). Cette augmentation est observée aussi bien pour les glandes droites ($78,33 \pm 11,17$ mg contre $42,91 \pm 4,08$ mg, $p < 0,01$), que gauches ($86,43 \pm 11,74$ mg contre $42,79 \pm 2,76$ mg, $p < 0,01$) d'où un poids absolu moyen des deux surrénales de $164,75 \pm 22,75$ mg pour le lot de rats traités et $89,70 \pm 6,71$ mg pour celui des rats témoins (Tableaux IX et X ; Figure 28).

II.2-Poids relatifs des surrénales : La différence entre les moyennes des poids relatifs des surrénales droites et gauches est également non significative aussi bien dans le lot des rats traités et que celui des témoins ($p > 0,05$). Par contre, nous notons une augmentation très significative du poids relatif moyen des surrénales suite au traitement au cortrosyn pendant 20 jours consécutifs par rapport aux témoins. Cette augmentation est observée aussi bien pour les glandes droites ($37,15 \pm 6,94$ mg/100g PC contre $17,39 \pm 1,28$ mg/100g PC, $p < 0,01$), que gauches $41,06 \pm 7,42$ mg/100g PC contre $19,03 \pm 0,98$ mg/100g PC, $p < 0,01$) (Tableaux IX et X ; Figure29).

Tableau IX : Variations des poids absolus et relatifs des surrénales des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM) ; SR D : surrénale droite, SR G : surrénale gauche, 2 SR : les deux surrénales.

| Lots | Poids absolu (mg) | | Poids relatif (mg/100g PC) | |
|-------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | T | S | T | S |
| SR D | $42,91 \pm 4,08$ n=8 | $78,33 \pm 11,17$ n=8 | $17,39 \pm 1,28$ n=8 | $37,15 \pm 6,94$ n=8 |
| SR G | $46,79 \pm 2,76$ n=8 | $86,43 \pm 11,74$ n=8 | $19,03 \pm 0,98$ n=8 | $41,06 \pm 7,42$ n=8 |
| 2 SR | $89,70 \pm 6,71$ n=8 | $164,75 \pm 22,75$ n=8 | $36,42 \pm 2,12$ n=8 | $78,21 \pm 14,32$ n=8 |

RESULTATS ET DISCUSSION

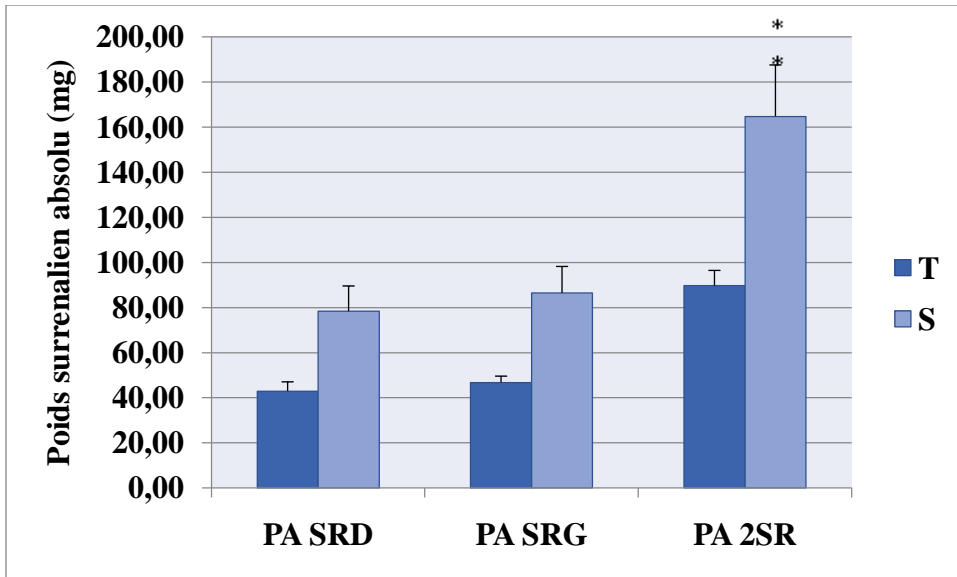


Figure 28 : Variations des poids absolus des surrénales des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg

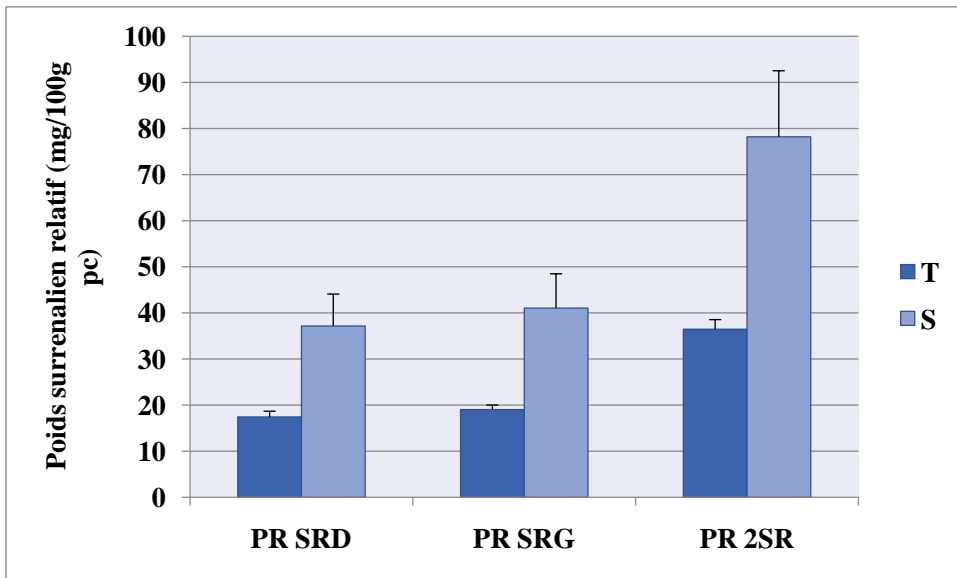


Figure29: Variations des poids relatifs des surrénales des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM).

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau X : Comparaison statistique des variations des poids absolu et relatif des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Valeur de t et significativité statistique) ; SR D : surrénale droite, SRG : surrénale gauche, 2SR : les deux surrénales.

| Lots comparés | Poids absolu des surrénales (mg) | Poids relatif des surrénales (mg/100g PC) |
|-------------------|-------------------------------------|--|
| | p | P |
| SRG (T) / SRD (T) | P> 0,05 | P>0,05 |
| SRG(S) / SRD (S) | | |
| SRG (S) / SRG (T) | P< 0,01 | P< 0 ,01 |
| SRD (S) / SRD (T) | | |
| 2SR (S) / 2SR (T) | | |

III- Variations des poids des ovaires :

1-Poids absolus des ovaires : Les moyennes des poids absolus des ovaires droits et gauches de chaque lot ne présentent aucune différence statistique (**p> 0,05**).

Le traitement au **Cortrosyn** des rats pendant 20 jours a pour conséquence une diminution des poids des ovaires gauches et droits mais qui n'est pas significative (**p> 0,05**). Cette diminution est observée aussi bien pour les ovaires droits ($67,64 \pm 5,31$ mg contre $85,02 \pm 11,24$ mg, $p<0,01$), et gauches ($75 \pm 4,75$ mg contre $82,6 \pm 14,64$ mg, $p<0,01$) d'où un poids absolu moyen des deux ovaires de $142,60 \pm 50,41$ mg pour le lot de rats traités et $167,59 \pm 59,25$ mg pour celui des rats témoins (Tableaux XII et XIII ; Figure 20).

III.2-Poids relatifs des ovaires : La différence entre les moyennes des poids relatifs des ovaires droits et gauches est également non significative aussi bien dans le lot des rats traités et que celui des témoins (**p> 0,05**).

Nous notons une diminution du poids relatif moyen des ovaires suite au traitement **cortrosyn** pendant 20 jours consécutifs par rapport aux témoins mais qui n'est toujours pas significative (**p> 0,05**).

Cette diminution est observée aussi bien pour les ovaires droits ($31,74 \pm 5,31$ mg/100g PC contre $36,5 \pm 4,7$ mg/100g PC, $p<0,01$), que gauches $34,10 \pm 1,63$ mg/100g PC contre $36,42 \pm 6,05$ mg/100g PC, $p<0,01$). (Tableaux XII et XIII ; Figure 21).

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau XI : Variations des poids absolus et relatifs des ovaires des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM) ; OD : Ovaire droit, OG : Ovaire gauche, 2 OV : les deux ovaires.

| Lots OV | Poids absolu (mg) | | Poids relatif (mg/100g PC) | |
|------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | T | S | T | S |
| OVD | 85,025 \pm 11,244 n=8 | 67,64 \pm 5,31 n=8 | 36,50 \pm 4,68 n=8 | 31,75 \pm 5,31 n=8 |
| OVG | 82,563 \pm 14,64 n=8 | 74,96 \pm 4,75 n=8 | 36,42 \pm 6,05 n=8 | 34,10 \pm 1,64 n=8 |
| 2 OV | 167,588 \pm 59,251 n=8 | 142,60 \pm 50,42 n=8 | 72,91 \pm 25,78 n=8 | 65,85 \pm 23,28 n=8 |

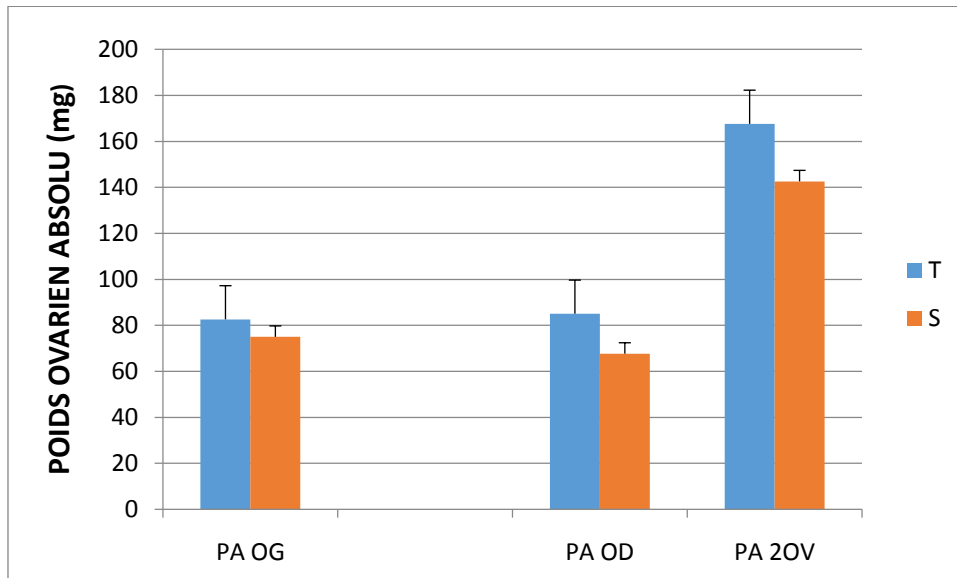


Figure 30 : Variations des poids absolus des ovaires des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg

RESULTATS ET DISCUSSION

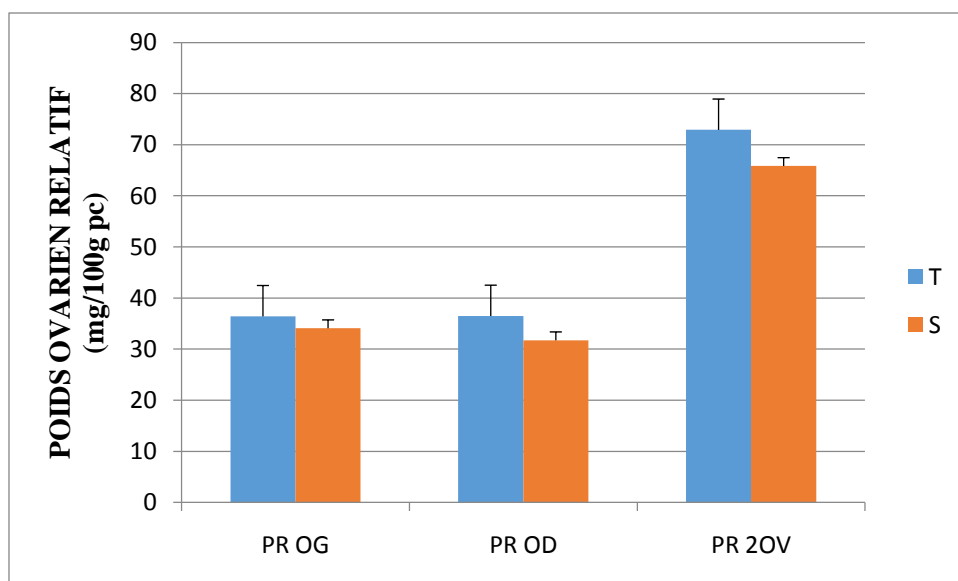


Figure 31 : Variations des poids relatifs des ovaires des rats Wistar témoins(T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg (Moyenne \pm SEM).

Tableau XII : Comparaison statistique des variations des poids absolu et relatif des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg ; OV D : Ovaire droite, OV G : Ovaire gauche, 2OV : les deux ovaires.

| Lots comparés | Poids absolu des ovaires (mg) | Poids relatif des ovaires (mg/100g PC) |
|--------------------------|----------------------------------|---|
| | p | p |
| OVG (T) / OVD (T) | P> 0,05 | P>0,05 |
| OVG(S) / OVD (S) | | |
| OVG (S) / OVG (T) | P> 0,05 | P>0,05 |
| OVD (S) / OVD (T) | | |
| 2OV (S) / 2OV (T) | | |

Conclusion :

- Le suivi des animaux durant l'expérimentation montre des poids corporels moyens des animaux traités inférieurs à ceux des témoins. Aucune différence significative n'est observée.
- Le traitement du rat Wistar, au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg pendant 20 jours, induit une diminution significative de la prise alimentaire.
- le traitement du rat Wistar, au Cortrosyn à 0,1mg/ Kg pendant 20 jours, induit une augmentation très significative du poids des surrénales et une diminution non significative du poids des ovaires.

IV-Etude histologique :

L'observation effectuée sur des coupes histologiques des ovaires des rats Wistar femelles traitées par le Cortrosyn à raison de 0,1mg/Kg pendant 21 jours montre que la structure est différente de celle des rats Wistar femelles témoins.

Les coupes histologique des ovaires des rats Wistar femelles témoins représentent une structure riche en follicules ovarien à différents stades observé au microscope photonique a différents stade et illustré par les planches I, II et III ; tandis que l'observation microscopique des coupes histologique des rats femelles traitées montre une diminution de répartition folliculaire.

Les différentes catégories des follicules on été identifiées et classées sur les coupes histologique des sections d'ovaire apres une observation microscopique à l'objectif 10 pour effectuer une procédure de contage folliculaire qui a montrée que les différents stades des follicules observés chez le rat témoin sont present chez le rat traité mais ce dernier contient moins de follicules par rapport au témoins(tableau et figure).

En concomidance avec ces changements on a observé une atrésie folliculaire chez les deux lots des rats témoins et traités qui se manifeste à différents stades mais le nombre de follicules atrésiques est plus important chez les rats traités par apport au rat témoins (27 FA chez les rats stressés pour 13 FA chez les rats contrôle tableau et figure), jugés par la presence de cellules granuleuses pycnotiques, disparition de la zone pillucide, déformation du follicule observés au microscope photonique à différents grossissements(G10, G40) et ellustrés dans les planche IV, V, VI et VII.

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau XIII: Nombre de follicules ovarien des rats Wistar témoins (T) et traités (S)

| Follicules lots | Follicules prémordiaux | Follicules I ^{aire} monostratifiés | Follicules II ^{aire} pluristratifiés | Follicules Début antral | Follicules antral | Follicules atrésiques |
|--------------------|---------------------------|---|---|-------------------------------|----------------------|--------------------------|
| T | 50 | 8 | 19 | 5 | 5 | 13 |
| S | 10 | 4 | 8 | 2 | 3 | 27 |

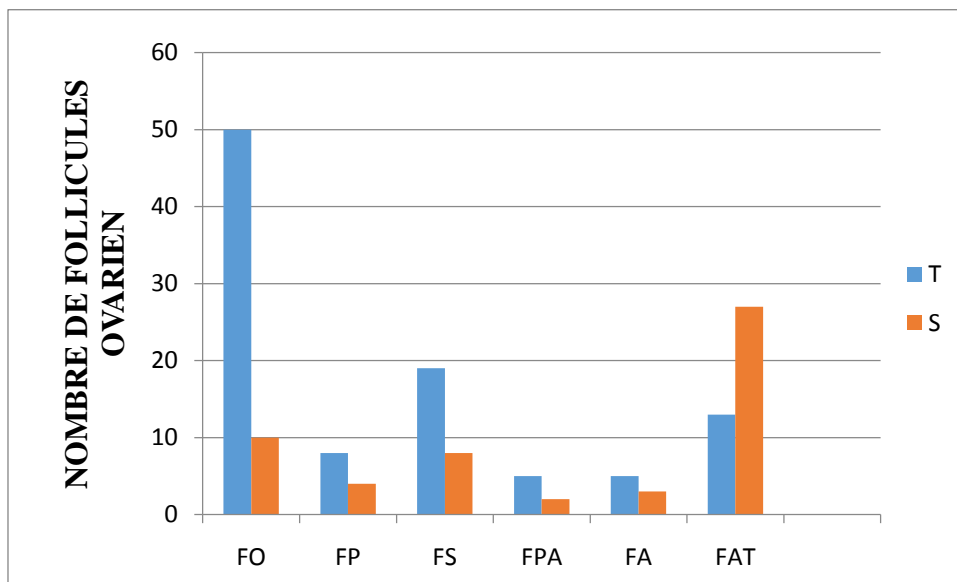


Figure 32 : Variation de nombre de follicules ovarien chez les rats Wistar témoins(T) et traités (S) au cortrosyn à raison de 0,1mg/kg ; FO : Follicules prémordiaux ; FP : Follicules primaires ; FS : Follicules secondaires ; FPA : Follicules II^{aire} pluristratifiés ; FA : Follicules antraux ; FAT ; Follicules antrales terminales.

Conclusion : Les résultats de l'étude histologique indiquent que le traitement Par injection intramusculaire de Cortrosyn à raison de 0,1mg/kg pour des rats Wistar femelle affecte le développement folliculaire à différents stades par une perte massive des follicules et se manifeste par une atresie.

Figures 33, 34, 35 : histologie de l'ovaire du rat Wistar femelle témoin.

Légendes :

CF : Cellules folliculaires

EP: Epithelium ovarien

GR: Granulosa

LB: Lame basal

N: Noyau

O: ovocyte

PR : Follicule primaire

PO : Follicule primordiale

SC : Stroma cortical

T: Thèque

TA: Tissu adipeux

ZP: Zone pellucide

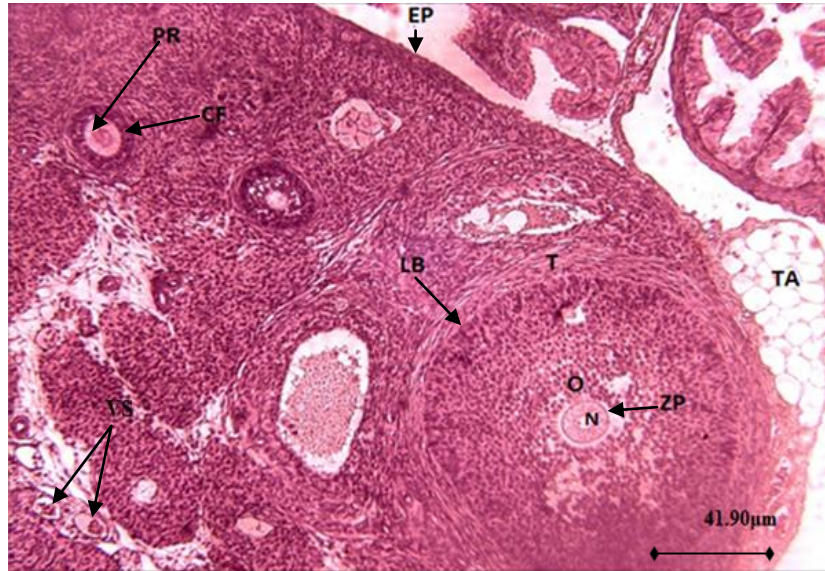


Figure 33: Histologie de l'ovaire du rat Wistar femelle témoin observé au microscope pho objectif 10

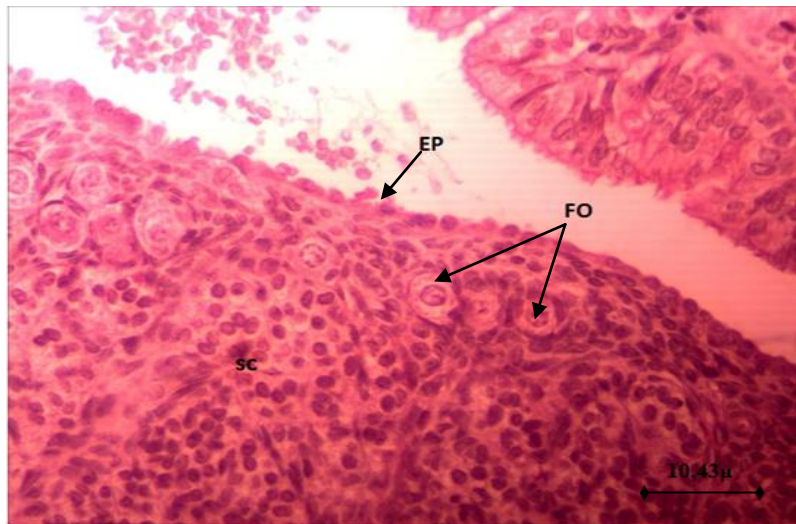


Figure 34: Cortex ovarien du rat Wistar femelle témoins observé au microscope pho objectif 40.

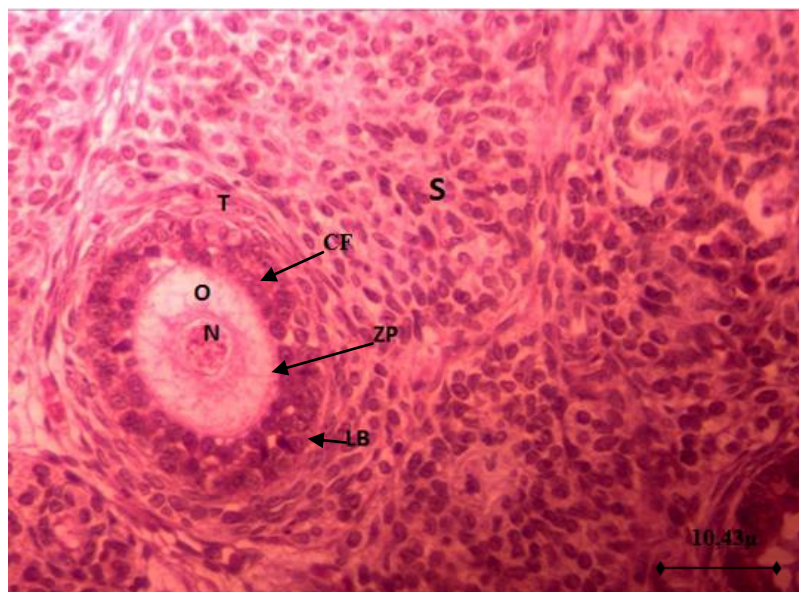


Figure 35: Follicule primaire pluristratifié observé au microscope pho objectif 40.

Figures 36, 37, 38, 39: Histologie de l'ovaire du rat Wistar femelle traité au Cortrosyn à raison de 0.1mg/Kg pendant 20jours.

Légendes :

ANT : Antrum

CO : Cumulus oophorus

CP : Cellule pycnotiques

CR : Corona radiata

FA : Follicule atrétiques

GR : Granulosa

LB : Lame basal

N : Noyau

TE : Thèque externe

TI : Thèque interne

ZP : Zone pellucide

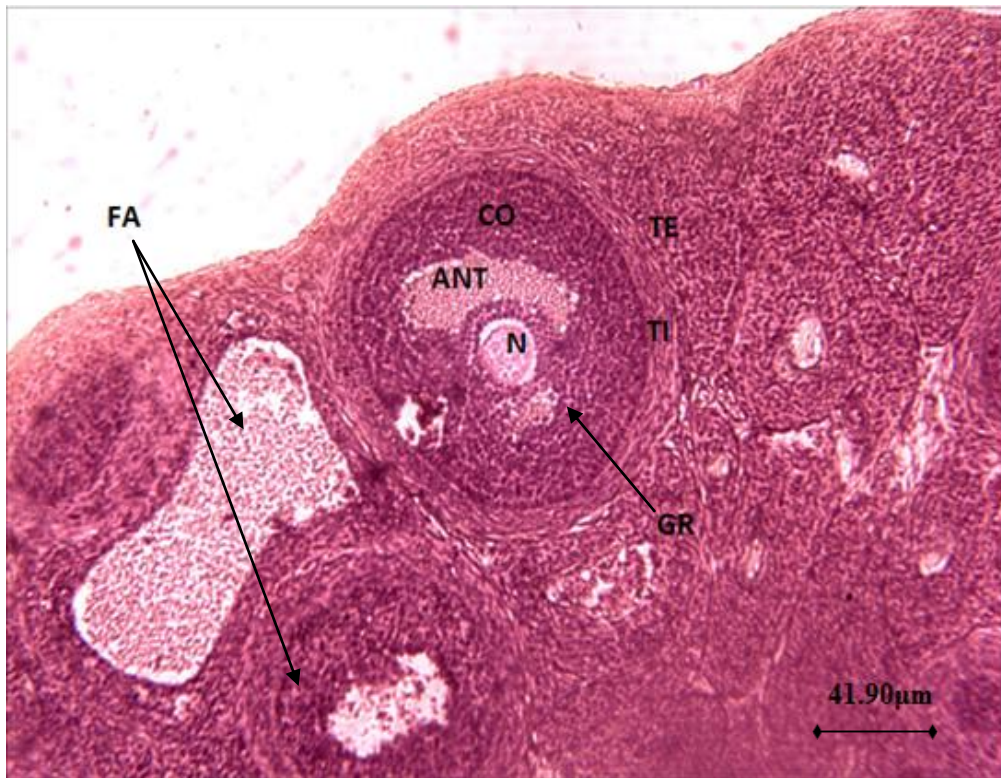


Figure 36: Cortex ovarien du rat Wistar femelle traité au Cortrosyn observé au microscope pho objectif 10.

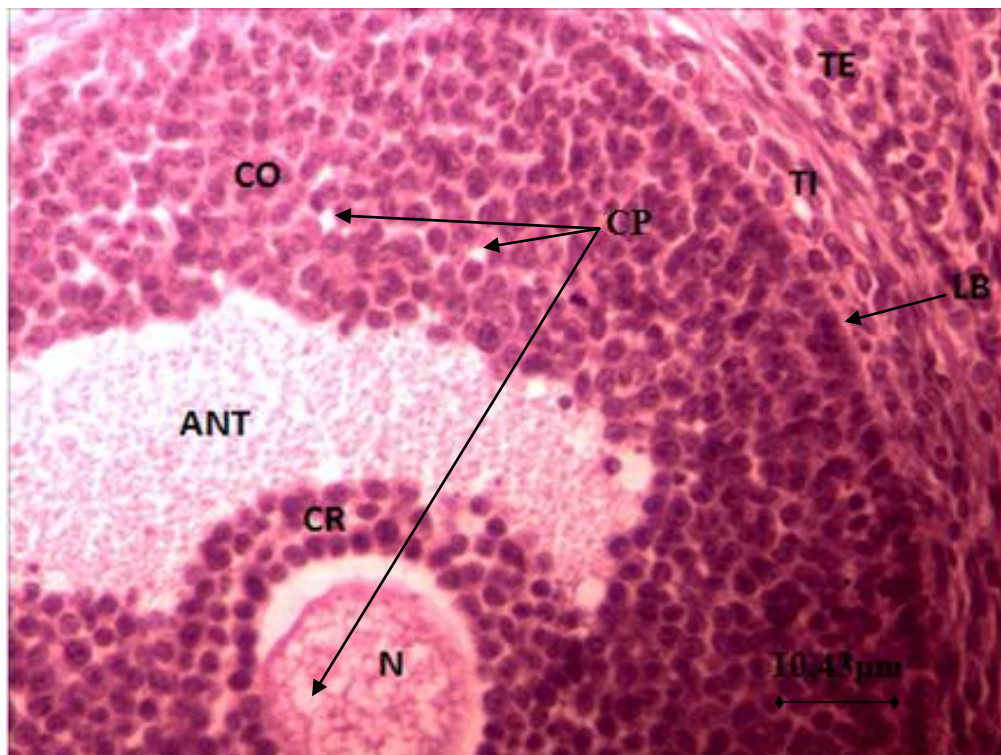


Figure 37: Follicule antral en début d'atrésie avec disparition de la zone pellucide et début d'apoptose des cellules de la granulosa observé au microscope pho objectif 40

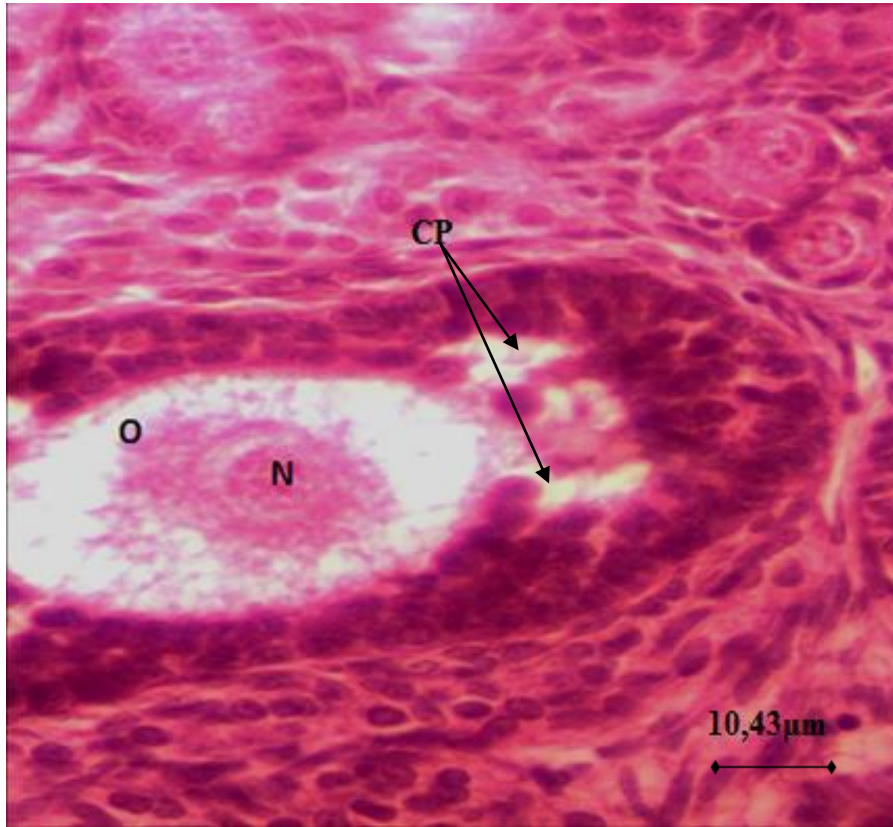


Figure 38 : Follicule pré-antral en stade avancé d'atrésie avec déformation du follicule et apoptose des cellules de l'ovocyte observé au microscope pho objectif 40.

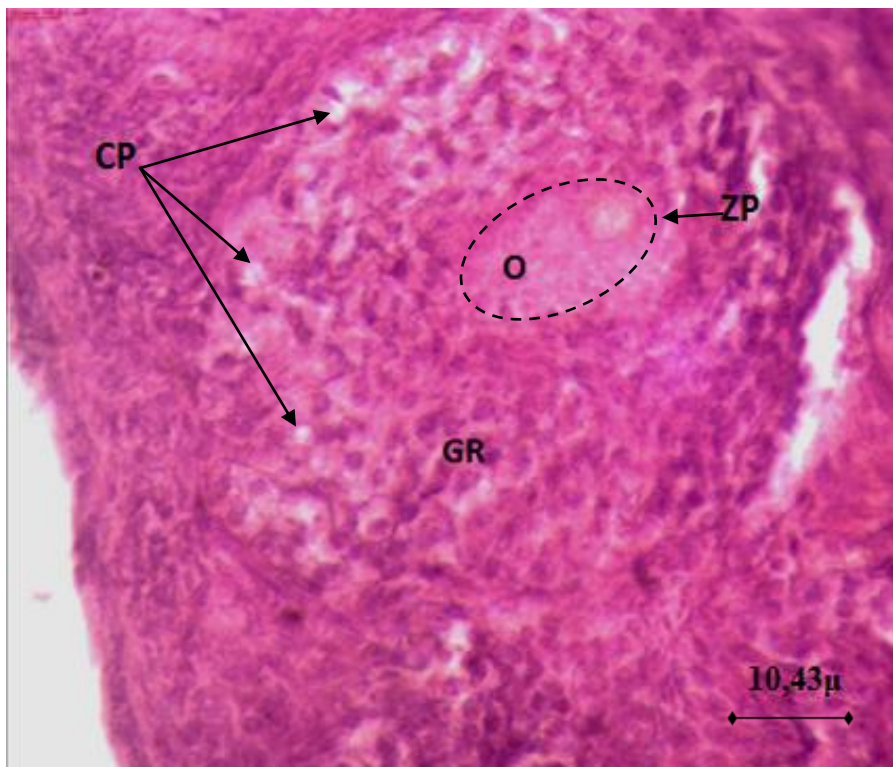


Figure 39: Follicule secondaire atrétique avec apoptoses des cellules de la granulosa, apparitions de cellules pycnotiques et début de dégénérescence de la zone pellucide, observé au microscope pho objectif 40.

DISCUSSION

Dans la présente étude, nous avons étudié les effets d'une injection intramusculaire quotidienne de Cortrosyne a raison de 0.1mg/kg sue le poids corporel, la prise alimentaire, le poids d'organes (ovaires et surrénales) ainsi que sur le cortex ovarien des rats wistar femelles.

Les résultats ci-dessous montrent une diminution de la prise alimentaire par les rats traités pendant la période de traitement par apports aux rats témoins et ceci à partir du 3^{ème} jour correspondant au temps nécessaire à l'adaptation au stress. Cette diminution persiste devient significative au 19^{ème} jours du traitement chez les rats traités.

Par ailleurs, nous avons noté que le stress induit rapidement une diminution du poids corporel des rats traités au Cortrosyn, plus significative au J14 et J18. Ces résultats sont similaires à plusieurs autres études qui ont montré que l'exposition chronique au stress réduit le poids corporel et la prise alimentaire chez les rongeurs (**Gamaro GD et al. 2003 ; Joo Yeo Jeong 2013**).

La diminution du poids corporel chez nos animaux peut être due à une réduction de la consommation d'aliments, comme la démontré **Joo Yeon Jeong (2013)**, en évaluant les changements dans le poids corporel et la prise alimentaire des souris soumises à un stress quotidien de retenue de 2H pendant 15jours. Ces résultats sont aussi en accords avec des études menés par **Vallés et al. (2000)**, chez des rats soumis à une injection de LPS.

L'impact du stress est au niveau hypothalamo-hypophysaire de l'axe HPA puisque des variations similaires à celles observées par injection du Cortrosyn chez nos rats sont rapportées suite à une injection des récepteurs de CRF au niveau du troisième ventricule à des rats soumis au stress par **Smagin et al. (1999)** et **Chotiwat et Harris (2008)**.

L'augmentation de la prise alimentaire et du poids corporel n'est observée qu'après l'injection de l'antagoniste du récepteur de CRF **5Gennadyn et al. 1999**).

L'injection intramusculaire de cortrosyn aux rats femelles a provoqué une augmentation très significative des poids absolus et relatifs des surrénales chez les rats traités par apports aux rats témoins, cette augmentation se traduit par une hypertrophie et une hyperplasie de la glande.

En se qui concerne les profils hormonaux, une augmentation de taux de corticostérone est obtenue chez les rats femelles traités. Ces résultats sont en accords avec les résultats de **Lotfi**

DISCUSSION

et De Mendonca (2016). Certains autres auteurs tels que **Mohri et al. (1983)** qui a fait une étude sur des rats exposés à 12.50% O₂ pour une durée de 30mn pendant 14jours, et **Gosney (1985)** qui a fait une étude sur des rats exposé à une pression barométrique de 380nm Hg (équivalent à une altitude de 5500m) pendant 28jours. Décrit une augmentation marqué du poids de la glande surrénale, ils ont attribué cette augmentation à une hyperplasie du cortex et médula.

Les résultats de notre étude ont montrées une diminution du poids absolue et relatifs des ovaires des rats femelles traités au cortrosyn à raison de 0.1mg/kg par apports aux rats témoins. Nos résultats sont en accord avec les résultats rapportés par **Hamood A. (2012)** qui a étudié l'effet du stress sur le développement folliculaire ovarien chez les rats femelles de 15jours soumis à un stress par une séparation maternelle de 6heures/jour.

Le stress quelque soit sa nature active l'axe HPA, chaque composante de cet axe activé (CRT, ACTH, Glucocorticoïdes...) exercera des effets inhibiteurs profond sur l'axe HPO (**Kalantoridae et al. 2004**).

Les effets délétères des hormones de l'axe HPA sur les gonades des mammifères sont bien documentés (**Tilbrook et al. 2000 ; Kalantaridou et al. 2004 ; Chatterjee et al. 2006**) l'activation de l'axe HPA (**Kapoor et al. 2006 ; Kyroce et Tsigas 2008**) et une augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes sont les repenses au stress les plus courantes (**Maeda et Tsukumara 2006**).

L'élévation de la sécrétion de l'ACTH inhibe la libération pulsatile de LH (**Li XF et al. 2004**) et la sécrétion accrue des glucocorticoïdes inhibe la sécrétion de GnRH et des glucocorticoïdes (**Dubey et Plant 1985**).

Les observations histologiques des différentes parties du cortex ovarien montre une diminution significative de nombre totale des follicules ovarien à différents stades chez les rats femelles traités au cortyson par apports aux rats témoins, résultats similaire a ceux de **Dorfman et al. (2003)** qui a étudié l'effet d'un stress du à une exposition au froid sur le développement folliculaires ovariens.

L'observation microscopique nous a aussi permit de noter un nombre important de follicules athrétiques chez les rats femelles traités par apports aux rats témoins. Ces résultats sont

DISCUSSION

confirmés par **Bhat et Xajurvedi (2011)** et **Arabameri et al. (2017)** qui ont démontré que le stress de séparation maternelle réduit le nombre de follicules ovariens et augmente le nombre de follicules atrophiques et de cellules granuleuses apoptiques en intensifiant le processus d'atrésie.

Les follicules athrétiques ont été identifiés selon les critères morphologiques décrits par **Greenwald et Roy (1994)** ans des coupes sériées de l'ovaire colorées à l'Héματοxyline éosine. Le signe le plus précoce de l'atrésie était la présence de 5% de cellules granuleuses pycnotiques dans la plus grande section transversale du follicule.

L'induction de l'apoptose par le stress et par la suite la réduction du nombre de cellules de la granulosa réduit la biosynthèse du 17-beta-estradiol et crée des conditions hypo-oestrogéniques dans l'ovaire. La réduction du niveau de 17-bêta-estradiol diminue la qualité de l'ovule est induit son apoptose.

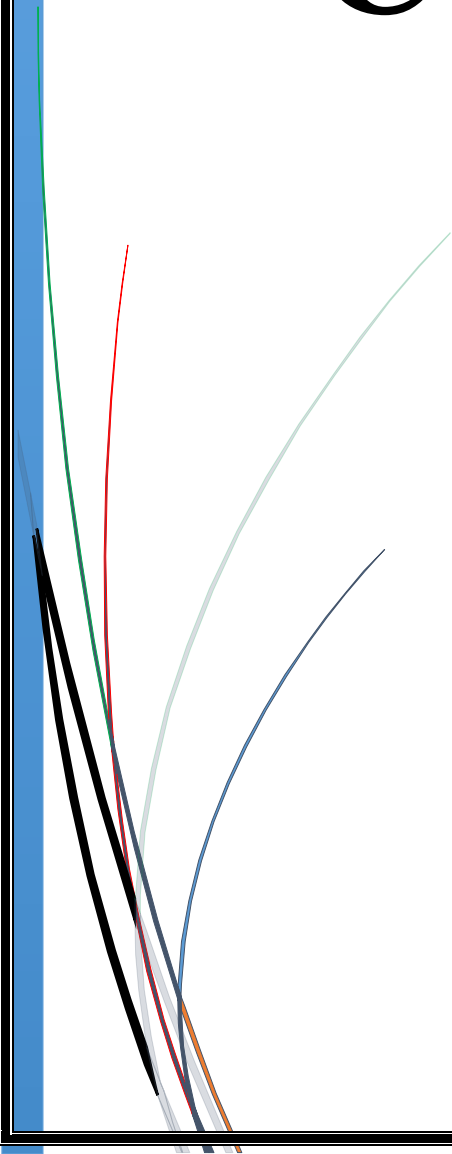
Dans une étude ressentie mené par **Arabameri et al. (2017)**, ils suggèrent que la réduction du nombre de follicules ovariens et l'augmentation du nombre de follicules athrétiques résultent probablement de la sécrétion altérée de gonadotrophines et stéroïdes (17bêta-oestradiol).

L'augmentation du nombre de follicules atrétiques concomitants avec la diminution du nombre de follicules sains, ce qui suggère que la diminution du nombre de follicules sains due à une augmentation de taux d'atrésie chez les rats femelles stressés (**Durking et al. 2000**).

L'atrésie folliculaire se manifeste par la présence d'anomalies morphologiques de l'ovocyte dans les follicules préantraux (ou secondaire) et de pycnose dans le mur de granulosa dans les follicules a natrum (ou tertiaire), les modalités de l'atrésie des follicules préantraux restent peu connue actuellement, en revanche parmi les symptômes des l'atrésie :

- Arrêt de prolifération et la mort par appoptose des cellules de la granulosa.
- Fragmentation de la membrane basale qui sépare la granulosa des thèques folliculaires.
- La perte des jonctions perméable entre les cellules de la granulosa et la réduction de la vascularisation thécale (**Osman et al. 1986**).

Conclusion



CONCLUSION ET PERSPECTIVES

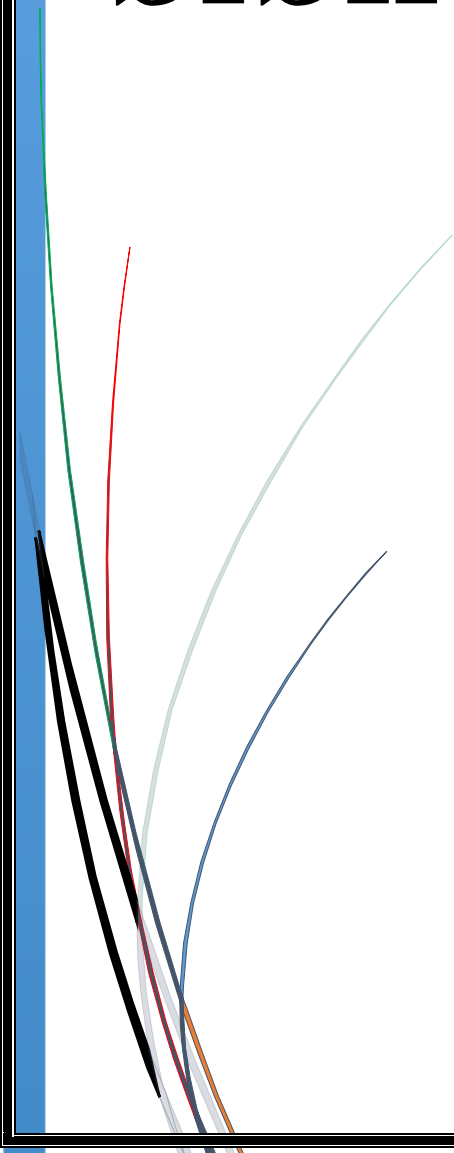
Le système reproducteur féminin est très sensible aux perturbateurs externe notamment le stress, qui cause de grave altérations du se système.

Notre objectif est d'étudié la structure et l'activité des ovaires après un traitement activateur de la glande surrénale chez les rats Wistar femelles.

Les résultats obtenus montrent d'une part, une diminution des poids corporels et de la prise alimentaire, une augmentation et une diminution des poids absolus et relatifs des surrénales et des ovaires respectivement. D'autre part, une diminution du nombre totale de follicules ovariens a différents stades et un nombre important de follicules atrétiques chez les rats Wistar femelles traitée au Cortrosyn a raison de 0.1mg/kg pendant 20jours.

En perspective, il serait intéressant d'étudier les variations des teneurs hormonales en FSH, LH et GnRH à différents temps et après stimulation par différentes doses de traitement. Ainsi que d'identifier les structures touché par le taux élevé du cortisol.

Références bibliographiques



References:

1. **Augood, C., Duckitt, K., and templeton, A.A (1998)**-Effect of cyclophosphamid by the ovary. *Selective cancer therapeutics* 2 :83-92
2. **Aguila G (1994)**. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Frant Neuroendocrinol* 15:321
3. **Atefeh Arabameri¹ M.Sc., Hamidreza Sameni² Ph.D., Ahmadreza Bandegi³ Ph.D.(2017)**- The effects of propolis extract on ovarian tissue and oxidative stress in rats with maternal separation stress. *Int J Reprod BioMed*, 8(15):509-520
4. **Arthur C. Guyton, M.D,John E-Hall, Ph. D (2003)**. Précis de physiologie médicale. Eds Piccin, 2^e Eds, P : 929
5. **Beclard A., Chomel, Cloquet H., Cloquet J., Orfila M.,(2000)**-Nouveau dictionnaire de médecine, chirurgie, pharmacie, physique, chimie, histoire naturelle, etc.,Tome 2, P283
6. **Breen KM, Oakley AV, Pytiak AV, et al.(2007)**-Does cortisol acting via the type II glucocorticoid receptor mediate suppression of pulsatile LH secretion in response to psychosocial stress? *Jornal of Endocrinology*, 148:1882-1890
7. **Brann DW, Putnam CD, Mahesh VB (1990)**-Corticosteroid regulation of gonadotropin and prolactin secretion in the rat. *Jornal of Endocrinology*, 126: 159-166
8. **Bhat Manjula S. and Yajurvedi H.N. (2011)** - Stress induced alterations in pre-pubertal ovarian follicular development in rat. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*, 4(7):51-68.
9. **Claudimara Ferini Pacicco Lotfi* and Pedro O. R. de Mendonca(2016)**- Comparative effect of ACTH and Related Peptides on Proliferation and Growth of Rat Adrenal Gland.*Frontiers. Jornal of Endocrinology*,7:39-207
10. **Chatterjee M, Mohapatra S, Ionan A, Bawa G, Ali- Fehmi R, Wang X, Nowak J, Ye B, Nahhas FA, Lu K, Witkin SS, Fishman D, Munkarah A, Morris R, Levin NK, Shirley NN, Tromp G, Abrams J, Draghici S, Tainsky MA. (2006)**- Diagnostic markers of ovarian cancer by high-throughput antigen cloning and detection on arrays.*Cancer Res*, 66(2): 1181-1190.
11. **Chen M-D, O'Byrne KT, Chiappini SE, et al.(1992)**- Hypoglycemic 'stress' and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: role of the ovary. *Jornal of Neuroendocrinology*, 56: 666- 673
12. **C. Hoang (1996)**. Anatomie, embryologie et histologie de la surrénale. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.Eds Elsevier Masson, P5

13. **Chauveau, F., C. Pierard, et al. (2009).** "The hippocampus and prefrontal cortex are differentially involved in serial memory retrieval in non-stress and stress conditions." *Neurobiology learning and memory* 91(4): 447-450
14. **Davis, B.J., Manonpot, R.R., and Heindel, J.J (1994a)**-di-(2-ethylhexyl)phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats-toxicology and applied. *Jornal of pharmacology* 2: 216-23
15. **Davis, B.J., Weaver, R., Gaines, L.J., and Heindel, J.J (1994b)**-mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol independent of FSH-CAMP stimulating rat granulose cells. *Jornal of Toxicology and zplied pharmacology* 2:224-8
16. **Davice, P.J., and heindel,J.J.(1994)**-ovariantoxicants multiple mechanisms of actions in reproductive and developmental toxicology. New York, p373-380
17. **Davis, P.J. Sipes, I.G.and Hoyer,P.B (2003)**-Initiation of delayed ovotoxicity by in vitro and in vivo exposures of rat ovaries to 4-vinylcyclohexane diepoxide. *Reproductive toxicology* , 1 :71.1
18. **Durlinger, A.L.L., Kramer, P., Karels, B., Grootegoed, J.A., Uilenbroek, J.T.J. and Themmen, A.P.N. (2000)**- Apoptotic and proliferatic changes during induced atresia of pre- ovulatory follilves in the rat. *Human Reproduction*, 15(12) :2504- 2511
19. **Dubey, A.K. and Plant, T.M. (1985)**- A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) mediated by the interruption of hypo-thalamic gonadotropin-releasing hormone release. *Biol Reprod*, 33: 423-431
20. **Dorfman, M., Arancibia, S., Fiedler, J.L and Lara, H.E. (2003)**- Chronic intermittent cold stress activates ovarian sympathetic nerves and modifies ovarian follicular development in rat. *Biol Reprod*. 68: 2038-2043
21. **Dupouy Jean Paul et Boissin Jean (1997)**-Hormones et grandes fonctions .Eds Ellipes, P : 198
22. **DERIVAUX J et ECTORS F (1986)** -Reproduction chez les animaux domestiques. Eds Académia, Paris, p1141
23. **DERRICKSON B. et TORTORA G.J. (2007)**-Principe d'anatomie et de physiologie. Eds De Boeck, 4eme Edition , p1149-1200
24. **DRIANCOURT M.A., GOUGEON A., MONNIAUX D., ROYERE D., THIBAUT C. (2001)**-La reproduction chez les mammifères et l'homme. Edité par THIBAUT C., Eds Ellipse, Paris, p316-347

25. **Dubey AK, Plant TM(1985)**- A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release. *Jornal of Biol Reprod* , 33: 423-431
26. **Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T-Strang (2013)**.-*Physiologie humaine*. Eds Malaine P: 330-337
27. **Fulla Y, Guignat L, Dugue MA, Assie G, Bertagna X (2009)**-Exploration biologique de la fonction corticotrope. *Revue Francophone des laboratoire*, P : 35-48
28. **Joo Yeon Jeong,,Dong Hoon Lee et Sang Soo Kang (2013)**- Effects of Chronic Restraint Stress on Body Weight, Food Intake, and Hypothalamic Gene Expressions in Mice. *The jornal of Endocrinology and Metabilism*, 28:288_298
29. **Gamaro GD, Manoli LP, Torres IL, Silveira R, Dalmaz(2003)**-Effects of chronic variate stress on feeding behavior andon monoamine levels in different rat brain structures. *Neurochem Int*, 42:107-14.
30. **Gennady N.S., HOwell L. A., Ryan D.H, Harris R.B. S. (1999)** - Prevention of stress-induced wight loss by third ventricle CNF receptor antagonist. *Regulatory and integrative Physiology*, 276(5):1461-1468.
31. **GIRAUD J.R., BREMOND A., POULAIN P., (2002)**-*Gynécologie connaissances et pratiques*, Eds Masson, 4^e Eds, p180
32. **Gupta,R.K.,Miller, K.P.,Babus, J.k,and flaws, J.A(2006a)**-Methoxyclhlor inhibits growth andinduces atresia of antral follicles through and oxidative stress parhway. *Toxicology sciences*; 2:382-9
33. **Gupta, R.K., Schuh, R.A., Fiskum, G., and flzws J.A(2006b)**-Methoxyclhlor causes mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the mousse ovary. *Toxicology and applied pharmacology*, 3:436.45
34. **Greenwald, G.S and Roy, S.K. (1994)**. Follicular development and its control. In *The Physiology of Reproduction*, Eds. Knobil, E. and J.D. Neill, Raven Press, New York, p 629-724.
35. **Guigon CJ, Mazaud S, Forest MG, Brailly Tabard S, Coudouel N, Marge S.(2003)**- Unaltered development of the initial follicular waves and normal pubertal onset in female rats after neonatal deletion of the follicular waves. *Jornal of Endocrinology*, 144: 3651- 3662
36. **Ganong, Barret, Barman, Boitano et Brook (2012)**-*Physiologie médicale*. Eds De Boeck, P : 338-347

37. **Hirshfield A.N (1991)**-Development of follicles in the mammalian ovary. International review of cytology, 43:101
38. **Hirshfield,A.N.1997**-Overview of ovarian follicular development consideration for the toxicologist. Environmental and molecular mutagenesis. International review of cytology, 1:10-5
39. **Hoyer, P.B., and Devine,P.J.(2005)**-Endocrinology and toxicology. The female reproductive system. In handbook of toxicology(M.J.Darelanko. Eds and M.A Holliger and M.A, p573
40. **Humeau C., Arnal. F. 2007**-Reproduction et développement. Eds Savramps medical, 3e Eds, p80
41. **Hennen George S (2001)**-Endocrinologie. Eds De Boeck, 1e eds, P:278-385
42. **Hoang Catherine (1996)**-Endocrinologie. Eds scientifique et médicale Elsevier, P: 1-5
43. **Hazard Jean et Perlemuter Leon (1990)**-Endocrinologie. Edition Masson, 3^e eds ; P287-288
44. **Hervé Guenard (2009)**-Physiologie humaine. Eds Pradel, P 540-546
45. **Imaki T, Naruse M, Harada S, et al(1996)**- Corticotropinreleasing factor up-regulates its own receptor m-RNA in the paraventricular nucleus of the hypothalamus.Brain Res Mol Brain Res, 38: 166-170.
46. **Johson M. H. et Everitt B.J. (2002)**- Reproduction. Eds De Boeck uiversité s.a,5^e Eds, p72
47. **Juniewicz PE, Johnson BH, Bolt DJ(1987)**-Effect of adrenal steroids on testosterone and luteinizing hormone secretion in the ram. Jornal Androl; 8: 190-196
48. **Jean Loui Ader, François carré, Anthuan Dinh-Xuan, Marthine Duclos, Nathalie Kubis, Tacques Mercier, François Mian, Christian Préfaut, Sabine Roman (2006)**-Physiologie.Eds Masson, 2^e Eds, P : 323-329
49. **KAMINA P. (2009)**-Anatomie clinique. Eds Maloine, 2^e Eds, p250-252
50. **Knight, P. G., & Glister, C. (2006)**-TGF- β superfamily members and ovarian follicle
51. development. Reproduction, 132(2) : 191-206
52. **Kloeter De (1991)**-Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. Font Neuroendocrinol, 12 :95-106
53. **Kloeter De, Joels M, Halsboer F (2005)**.-Stress and the brain From adaptation to disease. Not Rev Neurosci, 6:463

54. **Kalid Hamood Abdullah(2012)**- Effect of stress hormone antagonists on ovarian follicular development in pre-pubertal rat. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*, 3(8):82-98
55. **Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Chrousos GP(2004)**-Stress and the female reproductive system. *Journal of reproductive immunology*, 61-6
56. **Kalantaridou, S.N., Makrigiannakis, Zoumakis, A.E. And Chrousos, G.P.(2004)**-Stress and the female reproductive system. *J. Reprod. Immunol*, p 62-31
57. **Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Murcus, H. and Matthews, H.G. (2006)**- Fetal programming of hypothalamo- pituitary- adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *Jornal of Physioogy.*, 572(1), 31- 44.
58. **Kyrou, I. and Tsigos, C (2008)**-chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones* 7(4), 287- 293.
59. **Levasseur MC, Thibaulte (2001)** -La reproduction chez les mammifères et l'homme. Eds Marketing SA, 2e Eds, Paris, p95-110
60. **Li XF, Edward J, Mitchell JC, et al. (2004)**- Differential effects of repeated restraint stress on pulsatile luteinizing hormone secretion in female Fischer, Lewis and Wister rats. *Jornal of Neuroendocrinology*, 16: 220-227.
61. **Li XF, Edward J, Mitchell JC, et al.(2004)**- Differential effects of repeated restraint stress on pulsatile luteinizing hormone secretion in female Fischer, Lewis and Wister rats. *Jornal of Neuroendocrinology*, 16: 220-227
62. **Lovekamp. Swan ,T., and Davis, B.J.(2003)**-Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environmental heath perspectives*, 2:139-45
63. **MATTEI A. (1966)**-Anatomie de l'appareil génital femelle du cobaye. Thèse de doctorat, université Méd .Vét Alfort : p38
64. **Marieb Elzine N. (2005)**-Anatomie et physiologie humaine, Eds Pearson Education, 6^e eds, France P, p :1114-1117
65. **Mariana, J. (1996)**-Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 51 :3-23
66. **Mariana J.C.,(1997)**-Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *J. Reprod. Fertil.*, Supplement, 51:3-23

67. **Makino S, Smith MA, Gold PW(2002)**- Regulatory role of glucocorticoids and glucocorticoid receptor mRNA levels on tyrosine hydroxylase gene expression in the locus coeruleus during repeated immobilization stress. *Brain Res*, 943: 216-223
68. **Marti O, Harbuz MS, Andres R, et al(1999)**- Activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des rats surrénalectomisés: potentialisation par stress chronique. *Brain Res*, 821: 1-7
69. **Mann DR, Evans D, Edoimiyoya F, et al.(1985)**- A detailed examination of the in vivo and in vitro effects of ACTH on gonadotropin secretion in the adult rat. *Neuroendocrinology*, 40: 297-302
70. **Maeda, K. and Tsukumara, H. (2006)**- The impact of stress on reproduction: Are glucocorticoids are inhibitory or protective to gonadotrophin secretion? *Jornal of Endocrinology*, 147(3): 1085- 1086
71. **Mc Laren, A. (2000)**-Germ and somatic cell lineages in the developing gonad. *Molecular and cellular Endocrinology*. 1(2): 3-9
72. **McGee E.A., Hsueh A.J., 2000**. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Rev.*, 21 :200-214
73. **Meirow, D., (1999a)**. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio chemotherapy for hematologic neoplasias and other cancers. *Leukemia and lymphoma* 1(2):65-76
74. **Meirow,D., Epstein, M., Lewis, H, Nugent, D, and Gosden, R.G.(2001b)**- Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Human reproduction*, 4:632-7
75. **Melis GB, Mais V, Gambaccini M(1987)**- Dexamethasone reduces the post castration gonadotropin rise in women. *Jornal of Clin Endocr Metab*, 65: 237-241.
76. **MONNIAUX D., CARATY A., CLÉMENT F., DALBIÈS-TRAN R., DUPONT J., FABRE S., GÉRARD N., MERMILLOD P., MONGET P., UZBEKOVAS., 2009**- Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. *Inra Prod. Anim.*, 22 (2) : 59-76
77. **Martin H. Vohnson et Barry J. Everatt (2002)**-Reproduction. Eds De Boeck, 5^e Eds , P 197
78. **Moberg GP.(1987)**-Influence of the adrenal axis upon the gonads. *Oxford Rev Reprod Biol*; 9: 456-496

79. **Makino S., Matsushika A., Kojima M., Yamashino T. et Mizuno T. (2005)**- The APRR1/TOC1 quintet implicated in circadian rhythms of *Arabidopsis thaliana*: I. Characterization with APRR1-overexpressing plants. *Plant cell physiology* , 43(1):58-69
80. **NASSAR J., BAZOT M., JONARD S., ROCOURT N., ROBERT Y. (2004)**- Imaging of normal ovaries, physiological variations and functional disorders, *EMC - Radiologie*, Volume1, Issue 6, P647–664
81. **Neal, M.S,Zhu,J.,Holloway, A.C.,andfoster, W.G(2007)**-Follicule growth is inhibited by benzo-(a)-pyrene,at concentrations representative of human exposure, in an isolated rat follicule culture essay. *Humain reproduction*, 4:961-7
82. **NORRIS D.O. et LOPEZ K.H. (2011)**-Endocrinology of the mammalian Ovary: Hormones and reproduction of vertebrate. Eds Elsevier, Vol 5, Londres (UK), p59-72
83. **Nacela B.M. , Cidlowski J.A (2004)**. Mecanisms of glucocorticoid receptor action in non inflammatory and inflammatory cells. *Proceedings of the American thoracic society*, 1(3):239
84. **PETERS A.R et BALL P.J.H (1995)**-Reproduction in cattle. Eds Blackwellscience Londre, 2e Eds, p234
85. **PERLEMUTER L. et QUEVAUVILLIERS, (2000)**-Anatomie physiologie pour les soins infirmiers. Eds Masson, 2^e Eds, pp187-205
86. **Plowchalk, D.R, and Mattison, D.R(1999)**-Phosphoramid mustard is responsible for the ovarian toxicity of cyclophosphamide toxicology and applied pharmacology, 3:472-81
87. **Permurer L.,Thomas J.L et cols Jean (2003)**-Endocrinologie. Eds Masson, 3^e Eds, P 125-130
88. **RAYNAUD A (1969)**- Traité de zoologie. Eds Masson, Paris, 636p
89. **Rabin DS, Johnson EO, Brandon DD, et al.(1990)**- Glucocorticoids inhibit estradiol-mediated uterine growth: possible role of the uterine estradiol receptor. *Biol Reprod*, 42: 74-80
90. **Rivest S, Rivier C(1995)**-The role of corticotrophin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. *Endocr Rev* , 16: 177-199
91. **Rugh,R. (1994)** -Normal development of the mouse. In the mouse: its reproduction and development. Oxford University Press, Oxford, p7-43

92. **Ross Wilson (2009)**-Anatomie et physiologie normale et pathologique. Eds Elsevier, Masson, p240
93. **Romero M.L.,Butter L.K (2007)**. Endocrinology of stress. International Journal of comparative psychology, 20(2):89-90
94. **Saketos M, Sharma N, Santoro NF(1993)**- Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. Biol Reprod, 49: 1270-1276
95. **Sherwood L (2000)**-Physiologie humaine . Eds De Book, p552-553
96. **Sherwood L (2006)**- Physiologie humaine. Eds De Book; p602
97. **Slideplayer**. (en ligne) <https://www.slideplayer.fr> consulté le 29/04/2018
98. **Smagin G. N., Howell L.A, Redmann St., Ryan D. H. (1999)** – Prevention of Stress-induced weight loss by third ventricle CRF receptor antagonist. American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 276(5):1461-1468.
99. **Tilbrook AJ, Turner AI, Clarke IJ (2000)**-Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: The role of glucocorticoids and sex differences. Rev Reproduction, 5: 105–113.
100. **Tortora Genard J., Sandra Keynolds et Gra Bowski D (2001)**-Principe d'anatomie et de physiologie. Eds De Boeck université, 3^e Eds, P619-624
101. **Tortora Genard J., Bryan Derrickson (2003)**-Principe d'anatomie et de physiologie.Eds De Boeck université, 4^e Eds, P686-687
102. **Tortora et Derrickson(2007)**-Principe d'anatomie et de physiologie. Eds De boeck , 4^e Eds, canada, p1179
103. **Toledano Daniel (2014)**-Base physiologique commune entre état de stress post-traumatique et dépendance aux drogues : caractérisation comportementale et tentative thérapeutique chez le rat. Thèse de doctorat, université de pierre et marie curie, P : 29
104. **THIERY R (1967)**-L'appareil génital femelle du hamster. Thèse doctorat : Méd. Vét, Alfort, p25p
105. **Thibier M, Roland O(1976)**- The effect of dexamethasone (DXM) on circulating testosterone (T) and luteinizing hormone (LH) in young postpubertal bulls. Theriogenology; 5: 53-60
106. **Turner AI, Hemsworth PH, Tilbrook AJ(1999)**-Inhibition of the secretion of LH by sustained but not repeated acute elevation of cortisol in the absence but not the presence of oestradiol. Journal of Endocrinology; 163: 477-486

107. **Uzumu, M, Kuhn, P.E., Marano, J.E, armenti, A.E, and passantino, L(2006)-** Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-mulerian hormone production in the rat ovary. *Journal of Endocrinology*, 3 :549-58.
108. **VAISSAIRE JP (1977)-**Sexualité et Reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. Eds Maloine, p457
109. **Vallés A., Marti O., Armario A. (2000) -**Single exposure to stressors causes long-lasting, stress-dependt reduction of food intake in rats. *The American Physiological Society*, 279:1138-1144
110. **Vétopsy**, Site de cours vétérinaire sur le comportement, la biologie et la neurologie du chien et du chat élaboré par le Docteur MAURIES J.-P.[en ligne].[<http://www.vetopsy.fr/reproduction/male/spermatogenese-organisation.php>]. (Consulté le 15/05/2018)
111. **Vander SL, Widmaler EP, Raff H, Strang KT (2004).** *Physiologie humaine. Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. Eds Maloine, 4^e Eds, P : 326-328
112. **Viala A. et Botta A. (2005)-** Toxicologie. Eds Lavoisier , 2^e Eds, p 600
113. **Walter FL, Chen K, Hubbard J, et al(1999)-**Stress psychologique sur le lieu de travail et fonction menstruelle. *Am J Epidem*, 49: 127-134
114. **Weather P.R., Young B., Heath J.W.(2001)-**Histology functionally, Eds DeBoeck et laciers.a, 4e Eds, p341-343
115. **Zoelho.** Vers un mode de vie conscient. Mise à jour 23 mars 2018
Site internet : <http://www.Zoelho.com/ZoelhoFR/publish/index.htm>

Annexes

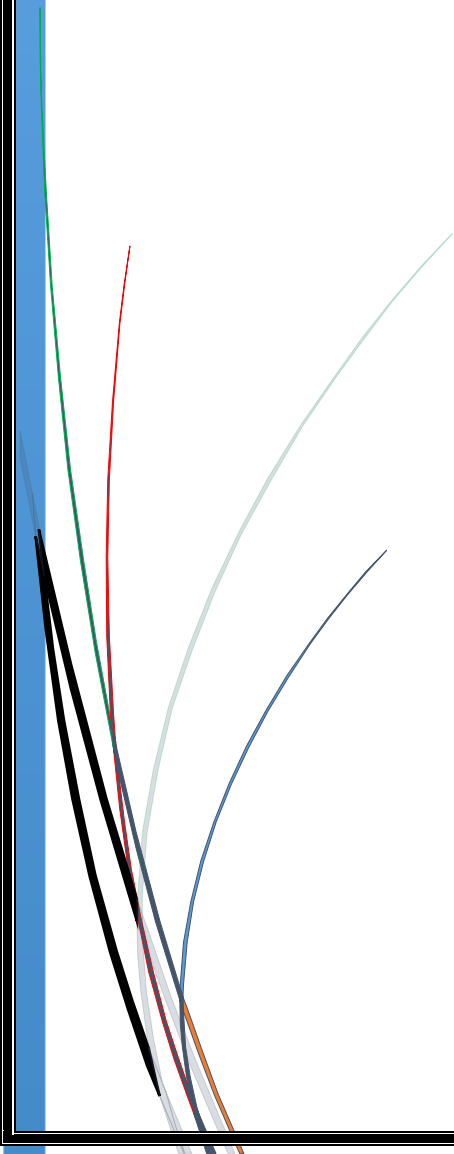


Tableau I : Valeurs individuelles du poids corporel des rats Wistar témoins (T).

| Lots | J1 | J2 | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 | J8 | J9 | J10 | J11 | J12 | J13 | J14 | J15 | J16 | J17 | J18 | J19 | J20 | J21 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| T1 | 246,5 | 337,7 | 245,6 | 249,6 | 248 | 241 | 235 | 233,4 | 231,7 | 231,2 | 231,3 | 243,9 | 241 | 231 | 226,4 | 240,1 | 229,9 | 240,5 | 240,6 | 241 | 245 |
| T2 | 241,5 | 236,6 | 239,4 | 236,3 | 239,6 | 240 | 239 | 236,5 | 231,2 | 235,2 | 230,6 | 235,8 | 238 | 231 | 229,3 | 234,6 | 232,7 | 237,3 | 235,3 | 236 | 242 |
| T3 | 247,7 | 242,7 | 256 | 251 | 243,9 | 251,6 | 255,6 | 252,3 | 252,1 | 254 | 257 | 254 | 254 | 249 | 257 | 264 | 249 | 249 | 259 | 258 | 258 |
| T4 | 243,8 | 237 | 242 | 230 | 232,1 | 241,8 | 242,2 | 240,9 | 242,9 | 244 | 248 | 243 | 246 | 248 | 251 | 248 | 249 | 242 | 245 | 245 | 248 |
| T5 | 254 | 256 | 261 | 249,8 | 238,1 | 250,8 | 249,9 | 254 | 252 | 255 | 256,3 | 253,9 | 254,7 | 251,5 | 254 | 254 | 242,2 | 244,6 | 251,3 | 248,1 | 244 |
| T6 | 274 | 273,9 | 272,7 | 275 | 273 | 267,5 | 268,8 | 265,2 | 266,5 | 273 | | | 266 | 264 | | 263 | 269 | 267 | 272 | 271 | |
| T7 | 226 | 222 | 224 | 218,3 | 218 | 218,4 | 219,6 | 223 | 224 | 225 | 224,8 | 221,1 | 216,2 | 219,9 | 224 | 220 | 215,5 | 214,9 | 213,6 | 217,8 | 218 |
| T8 | 195 | 196 | 198 | 198,4 | 196,1 | 197,5 | 200 | 204 | 205 | 202 | 201,8 | 204,2 | 203 | 200,8 | 201 | 206 | 199,2 | 200 | 202,6 | 202,9 | 201 |
| T9 | 235 | 235 | 236 | 231,4 | 231,7 | 235,3 | 232,9 | 233 | 236 | 235 | 236,7 | 236,4 | 234,6 | 237 | 234 | 234 | 229,6 | 233,7 | 235 | 236,3 | 236 |
| T10 | 284 | 282 | 288 | 282,9 | 283,6 | 283,3 | 290 | 290 | 286 | 287 | 292 | 291 | 286,8 | 287,7 | 291 | 292 | 288,2 | 284,5 | 288,9 | 289,7 | 295 |
| Moy | 244,8 | 251,9 | 246,3 | 242,3 | 240,4 | 242,7 | 243,3 | 243,2 | 242,7 | 244,1 | 242,1 | 242,6 | 244 | 242 | 240,9 | 245,6 | 240,4 | 241,4 | 244,3 | 244,6 | 243 |
| S | 24,56 | 38,89 | 25,27 | 25,19 | 24,98 | 23,82 | 25,08 | 23,73 | 22,82 | 24,4 | 25,37 | 24,04 | 23,85 | 24,04 | 25,77 | 24,45 | 25,51 | 23,74 | 25,57 | 24,8 | 25,98 |
| E S M | 8,19 | 12,96 | 8,42 | 8,4 | 8,33 | 7,94 | 8,36 | 7,91 | 7,61 | 8,13 | 8,97 | 8,5 | 7,95 | 8,01 | 8,59 | 8,15 | 8,5 | 7,91 | 8,52 | 8,27 | 9,18 |

Tableau II : Valeurs individuelles du poids corporel des rats Wistar traités (S) au Cortrosyn à 0,1 mg/kg.

| Lots | J1 | J2 | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 | J8 | J9 | J10 | J11 | J12 | J13 | J14 | J15 | J16 | J17 | J18 | J19 | J20 | J21 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| S1 | 243,4 | 242,4 | 234,7 | 235,2 | 234,2 | 239 | 238 | 233 | 234,8 | 238,5 | 238,2 | 242,4 | 233 | 242 | 241,9 | 246,5 | 244,2 | 235,5 | 241,4 | 245 | 248 |
| S2 | 234,7 | 235,7 | 227,1 | 227,5 | 227,6 | 225 | 225 | 223,6 | 230 | 230,4 | 232,2 | 238,2 | 222 | 235 | 230 | 232,7 | 232,4 | 226,4 | 226,4 | 231 | 236 |
| S3 | 227,7 | 225,6 | 213 | 228 | 213,3 | 220,5 | 227 | 228,1 | 224,2 | 221 | 228 | 223 | 227 | 219 | 229 | 228 | 233 | 230 | 230 | 240 | 235 |
| S4 | 227,8 | 225,6 | 211 | 227 | 219,9 | 211,9 | 221,7 | 220,2 | 213,8 | 210 | 201 | 200 | 209 | 206 | 214 | 215 | 212 | 217 | 214 | 218 | 218 |
| S5 | 199 | 196 | 193 | 187,3 | 185,7 | 182,2 | 182,5 | 184 | 180 | 179 | 175,1 | 174,5 | 175,7 | 178,2 | 181 | 179 | 171,6 | 174,2 | 171,6 | 171,2 | 167 |
| S6 | 233 | 241 | 238 | 237,2 | 234,3 | 232,9 | 235,2 | 238 | 242 | 238 | 237 | 236,6 | 234,6 | 227,4 | 232 | 228 | 221,1 | 226,2 | 234,1 | 223 | 224 |
| S7 | 284 | 291 | 293 | 286,3 | 280,6 | 280 | 281,8 | 282 | 280 | 272 | 269,8 | 270,7 | 265,8 | 269,2 | 272 | 267 | 261,3 | 267,3 | 266,4 | 261,8 | 265 |
| S8 | 256 | 251 | 255 | 246,7 | 244,5 | 241,9 | 238,2 | 246 | 246 | 242 | 240,2 | 237,6 | 235,1 | 238,4 | 241 | 242 | 239,3 | 234,8 | 234,8 | 231,4 | 230 |
| S9 | 246 | 245 | 247 | 244,4 | 242,5 | 237,2 | 238,5 | 240 | 239 | 235 | 235,4 | 238,3 | 235,7 | 236,5 | 235 | 233 | 236,9 | 230,1 | 236,1 | 227,7 | 230 |
| S10 | 221 | 221 | 220 | 213,9 | 210,2 | 210,3 | 212,9 | 205 | 207 | 205 | 205,3 | 205,8 | 197,8 | 201,3 | 198 | 197 | 201,3 | 198,2 | 199,4 | 191,4 | 194 |
| Moy | 237,3 | 237,4 | 233,2 | 233,4 | 229,3 | 228,1 | 230,1 | 230 | 229,7 | 227,1 | 226,22 | 226,7 | 223,6 | 225,3 | 227,4 | 226,8 | 225,3 | 224 | 226,2 | 224,1 | 224,7 |
| S | 22,57 | 24,54 | 27,88 | 25,22 | 25,16 | 25,52 | 24,86 | 25,85 | 26,52 | 25,15 | 26,17 | 26,99 | 24,62 | 25,4 | 25,1 | 25 | 25,27 | 24,5 | 25,82 | 26,1 | 27,43 |
| E s m | 7,52 | 8,18 | 9,29 | 8,41 | 8,39 | 8,51 | 8,29 | 8,62 | 8,38 | 8,38 | 8,72 | 9,00 | 8,21 | 8,47 | 8,37 | 8,33 | 8,42 | 8,17 | 8,61 | 8,7 | 9,14 |

Tableau III : Valeurs individuelles de la prise alimentaire des rats Wistar témoins (T).

| Lots | J3 | J4 | J5 | J6 | J11 | J12 | J13 | J17 | J18 | J19 |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| S5 | 15 | 10 | 10 | 12 | 16 | 14 | 15 | 14 | 14 | 14 |
| S6 | 29 | 25 | 23 | 26 | 28 | 23 | 18 | 25 | 20 | 17 |
| S7 | 30 | 14 | 19 | 22 | 28 | 17 | 18 | 24 | 19 | 15 |
| S8 | 27 | 18 | 19 | 20 | 23 | 23 | 21 | 19 | 20 | 6 |
| S9 | 23 | 16 | 20 | 24 | 25 | 20 | 19 | 20 | 22 | 17 |
| S10 | 20 | 19 | 18 | 25 | 22 | 18 | 23 | 19 | 22 | 17 |
| Moy | 24,00 | 17,00 | 18,17 | 21,50 | 23,67 | 19,17 | 19,00 | 20,17 | 19,50 | 14,33 |
| δ | 5,80 | 5,06 | 4,36 | 5,13 | 4,50 | 3,54 | 2,76 | 3,97 | 2,95 | 4,27 |
| E S M | 2,59 | 2,26 | 1,95 | 2,29 | 2,01 | 1,59 | 1,23 | 1,78 | 1,32 | 1,91 |

Tableau IV : Valeurs individuelles de la prise alimentaire des rats Wistar traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/Kg.

| Lots | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 | J11 | J12 | J13 | J15 | J17 | J18 | J19 |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| T5 | 26 | 10 | 18 | 20 | | 20 | 19 | 17 | | 17 | 20 | 17 |
| T6 | 24 | 21 | 21 | 20 | 19 | | 16 | | 17 | | | |
| T7 | 28 | 18 | 18 | 20 | | 24 | 16 | 20 | | 23 | 18 | 20 |
| T8 | 24 | 17 | 19 | 20 | | 52 | 28 | 14 | | 15 | 17 | 20 |
| T9 | 20 | 20 | 24 | 20 | | 23 | 20 | 22 | | 25 | 21 | 25 |
| T10 | 33 | 21 | 21 | 23 | | 23 | 20 | 22 | | 12 | 20 | 22 |
| Moy | 25,83 | 17,83 | 20,17 | 20,50 | 19,00 | 28,20 | 19,83 | 19,00 | 17,00 | 18,40 | 19,20 | 20,80 |
| δ | 4,40 | 4,17 | 2,32 | 1,22 | | 14,34 | 4,40 | 3,46 | | 5,46 | 1,64 | 2,95 |
| E S M | 1,97 | 1,86 | 1,04 | 0,55 | | 7,17 | 1,97 | 1,73 | | 2,73 | 0,82 | 1,47 |

Tableau V et VI: Valeurs individuelles des poids absolus et relatifs des surrénales des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/Kg ; SR D : Surrénale droite, SRG : Surrénale gauche.

| lots | Poids SR G (mg) | Poids SR D (mg) |
|-------|-----------------|-----------------|
| T3 | 39,6 | 32,6 |
| T4 | 57,4 | 49,5 |
| T5 | 54,9 | 50,2 |
| T6 | 47,5 | 37 |
| T7 | 39,3 | 35 |
| T8 | 38,7 | 38,3 |
| T9 | 42,6 | 36,5 |
| T10 | 54,3 | 64,2 |
| Moy | 46,79 | 42,91 |
| S | 7,8015 | 10,797 |
| E S M | 2,95 | 4,08 |

| Lots | Poids SR G (mg) | Poids SR D (mg) |
|-------|-----------------|-----------------|
| S3 | 46,90 | 38,1 |
| S4 | 47,60 | 38 |
| S5 | 117,80 | 109,9 |
| S6 | 87,70 | 77,7 |
| S7 | 69,00 | 76,7 |
| S8 | 95,00 | 77,6 |
| S9 | 93,30 | 88,1 |
| S10 | 134,10 | 120,5 |
| Moy | 86,43 | 78,33 |
| S | 31,06 | 29,566 |
| E S M | 11,74 | 11,17 |

Tableau VII et VIII : Valeurs individuelles des poids absolus et relatifs des ovaires des rats Wistar témoins (T) et traités (S) au Cortrosyn à 0,1mg/Kg ; OVD : Ovaire droit, OVG : Ovaire gauche.

| Lots | PR OG (mg) | PR OD (mg) |
|-------|-------------|------------|
| T3 | 22,90697674 | 20,659 |
| T4 | 22,74193548 | 27,702 |
| T5 | 72,45901639 | 63,32 |
| T6 | | |
| T7 | 34,5412844 | 35,229 |
| T8 | 40,24875622 | 37,015 |
| T9 | 28,6440678 | 36,695 |
| T10 | 33,42372881 | 34,847 |
| Moy | 36,42368084 | 36,495 |
| S | 17,10815382 | 13,243 |
| E S M | 6,048645791 | 4,6822 |

| Lots | PR OG (mg) | PR OD (mg) |
|-------|-------------|-------------|
| S3 | 29,44680851 | 31,61702128 |
| S4 | 33,71559633 | 28,66972477 |
| S5 | 34,91017964 | 56,58682635 |
| S6 | 26,875 | 19,24107143 |
| S7 | 34,79245283 | 22,64150943 |
| S8 | 33,17391304 | 33,73913043 |
| S9 | 41,65217391 | 27,30434783 |
| S10 | 38,24742268 | 34,17525773 |
| Moy | 34,10169337 | 31,747 |
| S | 4,632656196 | 11,31000742 |
| E S M | 1,637891306 | 3,998691473 |

LMATERIELS DE LABORATOIRE

- ✓ Etuve
- ✓ Microtome LEITZ
- ✓ Platine chauffante
- ✓ Balance (DENVER)
- ✓ Plaque en verre
- ✓ Barre de LEUCKART
- ✓ Papier filtre
- ✓ Lame et lamelle
- ✓ Microscope optique OPTIKA
- ✓ Caméra HIROCAM MA88-500 5Megapixel
- ✓ Logiciel pour photo Tview
- ✓ Lame d'étalonnage de 5mm Zeiss
- ✓ Becher

IL.FICHE TECHNIQUE

A. Solution injectée :

| | |
|---|--------|
| Cortrosyn : Hex acétate de tetracosactide | 0,25mg |
| Solvant | 2ml |

B. Solutions utilisées en histologie :

| | |
|---------------------------------------|-------|
| 1. Eau gélatinée de Masson : Gélatine | 0,25g |
| Eau distillée | 50ml |

Le mélange est gardé dans un endroit frais. La conservation est limitée.

| | |
|--|-------|
| 2. Hématoxyline de Groat : Solution 1 : Alun de fer | 1g |
| Acide sulfurique concentrer | 0,8ml |
| Eau distillée | 50ml |
| Solution2 : Hématoxyline de Groat | 0,5g |
| Alcool 95° | 50ml |

La préparation des deux solutions se fait à froid puis elles sont mélangées, laisser reposer pendant 1H ensuite filtrer

II.FICHE TECHNIQUE

C. Solution injectée :

| | |
|--|---------------|
| Cortrosyn : Hex acétate de tetracosactide | 0,25mg |
| Solvant | 2ml |

D. Solutions utilisées en histologie :

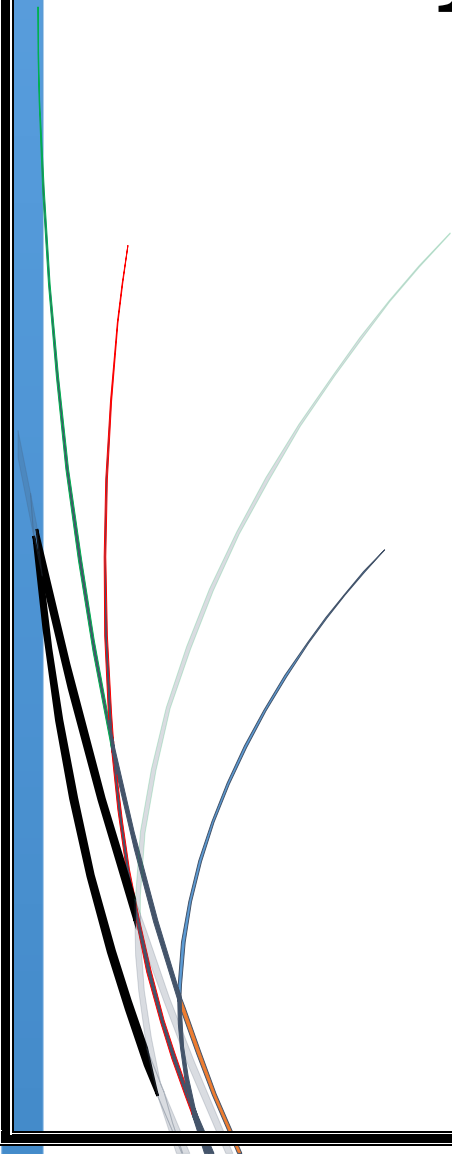
| | |
|--|--------------|
| 3. Eau gélatinée de Masson : Gélatine | 0,25g |
| Eau distillée | 50ml |

Le mélange est gardé dans un endroit frais. La conservation est limitée.

| | |
|--|--------------|
| 4. Hématoxyline de Groat : Solution 1 : Alun de fer | 1g |
| Acide sulfurique concentrer | 0,8ml |
| Eau distillée | 50ml |
| Solution2 : Hématoxyline de Groat | 0,5g |
| Alcool 95° | 50ml |

La préparation des deux solutions se fait à froid puis elles sont mélangées, laisser reposer pendant 1H ensuite filtrer

Résumé



Résumé :

Plusieurs travaux ont porté sur une éventuelle relation entre l'activation de l'axe corticotrope et la structure et l'activité de l'ovaire.

Pour mieux comprendre cette relation, nous avons étudié les effets d'une injection quotidienne intramusculaire de Cortrosyn à raison de 0.1mg/Kg. L'étude a été réalisée au sein de laboratoire de physiologie de l'université UMMTO Tizi Ouzou et laboratoire d'endocrinologie de l'USTHB de Bab Zouar, sur 18 rats Wistar femelles divisées en deux lots rats témoins (T) (aucun traitement) rats traitées (S). Après sacrifice des animaux, une étude statistique a été réalisée pour évaluer les variations du poids corporel et de la prise alimentaire, les variations du poids surrénaliens et des ovaires de rats Wistar femelle, ainsi une étude histologique pour explorer la structure et l'activité ovarienne.

L'administration de Cortrosyn à raison de 0,1mg/kg aux rats Wistar femelle provoque une diminution significative de la prise alimentaire qui entraîne une réduction du poids corporel, une augmentation significative du poids des glandes surrénales et une diminution de poids des ovaires, ainsi une modification de la structure des ovaires après l'activation de l'axe corticotrope qui se manifeste par l'élévation de taux des glucocorticoïdes.

Ces résultats démontrent que des perturbateurs exogènes ou endogènes tel que le stress peut altérer la fonction ovarienne en entraînant une modification structurelle et hormonale en fonction de stimulus, de son intensité et de sa durée.

Summary:

Several studies have focused on a possible relationship between the activation of the corticotropic axis and the structure and activity of the ovary.

To better understand this relationship, we studied the effects of a daily intramuscular injection of Cortrosyn at a rate of 0.1 mg / kg. The study was carried out in the physiology laboratory of UMMTO Tizi Ouzou University and endocrinology laboratory of the USTHB Bab Zouar, on 18 female Wistar rats divided into two batches control rats (T) (no treatment) treated rats (S). After animal sacrifice, a statistical study was conducted to assess changes in body weight and food intake, adrenal weight variations, and ovaries of female Wistar rats, as well as a histological study to explore ovarian structure and activity. .

The administration of Cortrosyn at 0.1 mg / kg to Wistar female rats results in a significant decrease in food intake which results in a reduction in body weight, a significant increase in adrenal weight and a decrease in ovarian weight, as well as a change in the structure of the ovaries after activation of the corticotropic axis, manifested by the elevation of glucocorticoid levels.

These results demonstrate that exogenous or endogenous disrupters such as stress can alter ovarian function by causing structural and hormonal changes depending on stimulus, intensity and duration.