

**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 des Sciences Agronomiques**

MEMOIRE

En vue de l'obtention du

Diplôme de Magister en Sciences Agronomiques

Option : Alimentation Animale et Produits Animaux

**Effets d'un aliment à base de graine de colza
sur les paramètres de reproduction de la lapine**

Présenté par

Mademoiselle SLIMANI Ourdia

Devant le jury composé de :

Président	Mr BOUKHEMZA	Mohamed	Professeur	UMMTO
Rapporteur	Mr BERCHICHE	Mokrane	Professeur	UMMTO
Examineurs	Mme ZERROUKI	Nacira	M. Conférence Cl. A	UMMTO
	Mr AMRANE	Rachid	M. Conférence Cl. A	UMMTO
	Mr MESBAHI	Mahmoud	M. Conférence Cl. A	UMMTO

Décembre 2011

REMERCIEMENTS

J'adresse mes vifs remerciements à

Mr AIRED Salem, pour l'aide qu'il m'a apporté. Je le remercie d'avoir mis tous les moyens à ma disposition. Sans qui ce travail n'aurait pas été réalisé.

Je tiens à remercier

MR BERCHICHE Mokrane, professeur à la faculté des sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou d'avoir accepté de m'encadrer.

Mr BOUKHAMZA Mohammed, professeur à la faculté des sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou d'avoir accepté de présider le jury

Mme ZERROUKI Nacera, Maître de conférence à la faculté des sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Mr MESBAHI Mahmoud, Maître de conférence à la faculté des sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mr AMRANE Rachid, Maître de conférences à la faculté des sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie

Melle Akkache, pour sa compréhension, sa patience, sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir

Mr Ait Said, pour son aide, pour ses conseils et surtout pour son soutien moral

Mr Djerbal, Directeur du laboratoire vétérinaire de DBK de m'avoir facilité l'accès pour la réalisation de l'expérimentation ainsi que tout le personnel pour leur aide et pour leur sympathie exceptionnelle.

Mr Brahimi, surveillant médical du service d'anatomopathologie pour m'avoir facilité l'accès pour la réalisation de l'étude histologique

Le responsable de l'Institut Technique des Grandes Cultures pour nous avoir fourni la graine de colza

Je tiens à remercier tout ceux qui ont contribué de près ou de loin, de plus ou de moins à la réalisation de ce travail.

RESUME

Notre étude a porté sur l'incorporation de la graine de colza à raison de 25% dans l'alimentation des lapines en reproduction afin d'étudier les effets de ses substances antithyroïdiennes sur les paramètres de reproduction et d'essayer de déterminer un taux optimum d'incorporation. L'essai a été réalisé sur 26 lapines en age de reproduction réparties en deux lots T pour les femelles ayant consommé l'aliment témoin et un lot C pour les femelles ayant consommé l'aliment à base de colza. Une mesure des paramètres de reproduction, une analyse biochimique et une étude anatomique et histologique de la thyroïde, des ovaires et des utérus ont été réalisées sur les femelles des deux lots.

Les résultats obtenus montrent que les paramètres de reproduction des femelles ayant consommé le colza sont fortement affectés notamment la réceptivité et la viabilité des lapereaux qui sont de 50% et 8,4% respectivement comparé à 73,06% et 70,5% obtenus chez les femelles du lot témoin.

Les résultats des dosages hormonaux ont permis d'enregistrer une diminution des concentrations de T3 et T4 et un déséquilibre des rapports oestradiol/progestérone au cours de la gestation chez les femelles du lot C par rapport à celles du lot T.

L'étude histologique a permis de mettre en évidence une hypertrophie de la glande thyroïdienne des lapereaux, une atrophie de la muqueuse utérine des adultes et des ovaires des lapines prépubères du lot C.

Mots clés : lapin, colza, hormones, thyroïde, ovaire, utérus.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
PARTIE BIBLIOGRAPHIE	
I- Le colza dans l'alimentation	14
I-1 utilisation.....	14
I-2-1 Alimentation animale	15
I-3- Composition chimique de la graine.....	15
I-3-1 Les composés principaux.....	15
I-3-2 Autres composés « les glucosinolates ».....	17
I-3-2-1 Composition des glucosinolates.....	17
I-3-2-2 Facteurs de variation des glucosinolates.....	17
I-3-2-2-1 Facteurs de variation qualitative.....	18
I-3-2-2-2 Facteurs de variation quantitative.....	18
I-3-2-3 Dégradation des glucosinolates.....	18
I-3-2-4 Toxicité des glucosinolates.....	19
I-3-2-4-1 Effet antithyroïdien.....	19
I-3-2-4-2 Autres effets.....	20
II - Anatomie et physiologie de la thyroïde.....	20
II-1-Structure microscopique du follicule.....	21
II-2 Structure des hormones thyroïdiennes.....	21
II-3 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	22
II-3-1Composition des hormones thyroïdiennes.....	22
II-3-2 Processus de synthèse.....	23
II-4 Circulation et métabolisme des hormones thyroïdiennes	25
II-4-1 Circulation.....	25
II-4-2 Métabolisme des hormones thyroïdiennes.....	25
II-5 Contrôle de la fonction thyroïdienne.....	26
II-5-1 Contrôle de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire	26
II-5-2 Contrôle de la thyroïde par les hormones thyroïdiennes.....	28
II-5-3 Contrôle de la thyroïde par l'iode.....	28
II-5-4 Régulation périphérique de la fonction thyroïdienne.....	29
II-6 Effets des antithyroïdiens sur la thyroïde.....	29
II-6-1 Mécanismes d'action des Antithyroïdiens (AT)	29
II-6-1-1 Les inhibiteurs de transport d'iode.....	30
II-6-1-2 Les inhibiteurs des réactions d'oxydation	30
II-6-1-3 Les inhibiteurs des enzymes de désiodation	30
II-6-2 Conséquences d'utilisation des antithyroïdiens.....	31
II-7 Rôles des hormones thyroïdiennes dans l'organisme.....	31
II-7-1 Rôle des hormones thyroïdiennes dans le métabolisme de base.....	32
II-7-1-1 Effet calorigène	32
II-7-1-2 Effet sur le métabolisme des glucides.....	32
II-7-1-3 Métabolisme des lipides	33
II-7-1-4 Métabolisme des protéines.....	34
II-7-2 Effet des hormones thyroïdiennes sur les systèmes.....	34

II-7-2-1 Action sur le système nerveux central.....	34
II-7-2-2 Action sur le tissu osseux.....	34
II-7-2-3 Action sur le tractus digestif	35
II-7-2-4 Action sur l'activité cardiaque.....	35
III- Rôle des hormones thyroïdiennes dans la fonction de reproduction.....	35
III-1 Influence de l'hypothyroïdie sur la reproduction.....	35
III-1-1 Action par le biais de la prolactine.....	36
III-1-1-1 Physiologie de la prolactine.....	37
III-1-1-1-1 Biosynthèse.....	36
III-1-1-1-2 Contrôle de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine.....	36
III-1-1-1-2-1 Régulation centrale	36
III-1-1-1-2-2 Régulation périphérique	36
III-1-1-1-2-3 Régulation par d'autres facteurs	39
III-1-1-2 Rôle de la prolactine dans la fonction de reproduction	40
III-1-1-2-1 Action de la prolactine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	40
III-1-1-2-2 Action sur le follicule	41
III-1-1-2-3 Action de la prolactine sur le corps jaune	42
III-1-2 Action par le biais des hormones thyroïdiennes et thyrotrope	44
III-1-2-1 Mécanisme d'action de l'hormone thyrotrope (TSH)	44
III-1-2-2 Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes	44
III-1-2-3 Rôle des hormones thyroïdiennes sur le corps jaune et le trophoblaste	45
III-1-2-4 Action des hormones thyroïdiennes sur l'utérus.....	45
III-2 Hypothyroïdie et grossesse.....	46
III-2-1 Statut thyroïdien maternel au cours de la grossesse	46
III-2-1-1 Augmentation des taux de la TBG.....	47
III-2-1-2 Effet TSH like de HCG.....	47
III-3 Impacts de l'hypothyroïdie sur la fonction de reproduction	48
III-3-1 Impact sur le développement des gonades.....	49
III-3-2 Impact sur le cycle.....	49
III-3-3 Impact sur la gestation	49
III-4 Effet des antithyroïdiens sur le fœtus.....	50

PARTIE EXPERIMENTALE

I- MATERIEL ET METHODES.....	53
I-1- Matériel	53
I-1-1- Animaux	53
I-1-2- Formulation de l'aliment	53
I-2- Méthodes	54
I-2-1- Test des aliments sur les animaux	54
I-2-2- Mise en reproduction	54
1-2-2- Prélèvements sanguins.....	55
I-2-3- Prélèvement d'organes	55
I-2-4- Mesure des Paramètres	56
I-2-4-1- Paramètres de reproduction	56
I-2-4-2- Dosages biochimiques	57
I-2-4-3- Préparation des échantillons histologiques	57
I-2-5- Analyse statistique des données	57

II- RESULTATS ET DISCUSSION.....	59
II-1- Paramètres de la reproduction	59
II-1 -1- Réceptivité	59
II-1-2- Fertilité	60
II-1-3- Prolificité	61
II-1-4- Mortalité périnatale	62
II-2- Anatomie des organes	64
II-2-1- La thyroïde	64
II-2-2 Les organes reproducteurs	66
II-3- Dosages biochimiques	66
II-4- Etude histologique	72
II-4-1- La thyroïde	72
II-4-2- L'ovaire	76
II-4-3- L'utérus	79
II-5 Discussion générale.....	86
CONCLUSION	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES ABREVIATIONS

ADF : Acid Detergent Fiber
ADL : Acid Detergent Lingne
AT : Antithyroïdien
ATS : Antithyroïdiens de synthèse
DA : Dopamine
DIT : Diiodotyrosines
EGF : Epidermal Growth Factor
FSH : Follicule Stimulating Hormone
GABA : Acide gama Aminobutyrique
GAP : Gonadotropin Releasing Hormone Associated Peptid
GH : Hormone de Croissance
GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormon
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HCG : Human Chorionic Gonadotrophine
HDL : Hight Density Lipoprotein
HPL : Hormone Placentaire Lactogène
IGFI : Insulin like Growth Factor I
LDL : Low Density Lipoprotein
LH : Luteinizing Hormon
MIT : Moniodotyrosines
MMI : 1-Méthyl 2-Mercapto-Imidazole
MTU : 6- Méthylthiouracile
NA : Noradrénaline
NDF : Neutral Detergent Fiber
NGF : Nerve Growth Factor
NIS : Na⁺/I Symporteur
NPV : Noyau paraventriculaire
NPY : NeuroPeptidY
PRL : Prolactine
PTU : 6 Propyl-2-Thiouracile
rT₃ : Triiodothyronine ou la reverse T₃
SHBG : Sex Hormon Binding Globulin
SNC : Système Nerveux Central
SRIF : Somatostatin Releasing Inhibiting Factor
T₃ : Triiodothyronine
T₄ : Thyroxine
TBG : Thyroxin Binding Globulin
TBPA : Thyroxin Binding Préalbumin
Tg : Thyroglobulin
TPO : Thyroperoxydase
TRH : Thyreotropin Releasing Hormone
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone
VIP : Vasoactive Intestinal Peptid
UCP : Un Coupling Protein
VIP : Vasoactive Intestinal Peptid

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Composition de la graine de colza en acides gras	5
Tableau 2 : Composition chimique comparée du colza, tournesol et du soja en acides aminés exprimé en pourcentage de la matière azotée totale.	5
Tableau 3 : Les principaux glucosinolates de certaines plantes de la famille des Brassicacées.	6
Tableau 4 : Composition centésimale des aliments.	40
Tableau 4 a : Composition chimique des aliments	40
Tableau 5 : Poids des différents organes	51
Tableau 6 : Variations des concentrations des hormones T3, T4, oestradiol et progestérone au cours de la gestation chez les femelles des lots C et T	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de la Production de colza dans le monde	3
Figure 2 : Proportions des différents composés de la graine de colza	5
Figure 3 : Les principaux composés de la dégradation des glucosinolates	8
Figure 4 : Structures des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs	11
Figure 5 : Génération du peroxyde d'hydrogène	12
Figure 6 : Activation de la thyroperoxydase	13
Figure 7 : Les voies de la monodésiodation des iodothyronines	15
Figure 8 : Contrôle de la cellule thyroïdienne	17
Figure 9 : Les différents facteurs régulateurs de la fonction thyroïdienne.	17
Figure 10 : Taux de réceptivité des femelles des deux lots T et C	44
Figure 11 : Taux de fertilité des femelles des deux lots T et C	45
Figure 12 : Taux de prolificité des femelles des deux lots T et C	46
Figure 13 : Taux de mortalité périnatale chez les femelles des deux lots T et C	47
Figure 14 : Variation des taux de T3	53
Figure 15 : Variation des taux de T4	54
Figure 16 : Variation des taux d'Oestradiol	55
Figure 17 : Variation des taux de progestérone	56

Liste des planches

Planche I : Photographie de la thyroïde des lapereaux à la naissance du lot et du lot C	51
Planche II : Photomicrographie de la thyroïde de lapereau Gx1000	59
Planche III : Photomicrographie de la thyroïde de lapin Adulte Gx1000	61
Planche IV : Photomicrographie de l'ovaire de lapine prépubère Gx40	63
Planche IV : Photomicrographie de l'ovaire de lapine adulte Gx40	64
Planche VI : Photomicrographie de l'utérus de lapine prépubère Gx40	66
Planche VII : Photomicrographie de l'utérus de lapine prépubère Gx400	67
Planche VIII : Photomicrographie de l'utérus de lapine Adulte Gx40	69
Planche IX : Photomicrographie de l'utérus de lapine Adulte Gx100	70
Planche X : Photomicrographie de l'utérus de lapine Adulte Gx100	71

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'Algérie premier importateur de denrées alimentaires d'Afrique, la facture de 2008 est de l'ordre de 7,7 milliards de dollars, elle représente 20% des importations totales. L'importation des céréales lui a coûtée 886 millions de dollars. Les denrées importées couvrent 75% des besoins en alimentation humaine et animale (Anonyme 2010). Le faible taux de couverture de la consommation par la production nationale que ce soit pour les céréales et dérivés, les légumes secs, les viandes et les huiles brutes fait que l'Algérie continue à être dépendante de l'étranger pour les produits de première nécessité. Les récentes hausses des prix de la majorité de ces produits qui constituent le panier de la ménagère illustre la faiblesse structurale de l'agriculture Algérienne.

Dans l'alimentation animale le choix des matières premières constituant une ration saine et équilibrée est l'une des conditions principales de laquelle dépend l'expression du potentiel génétique des animaux d'élevage. Toutefois, ceci est rendu difficile quand on a des matières premières de haute valeur nutritionnelle avec une forte teneur en composés indésirables qui nuisent à la santé des animaux et qui réduisent leurs performances.

Le colza est l'une de ces matières qui est très appréciable sur le plan nutritionnel au point où il concurrence le soja en alimentation animale, non pas par sa richesse en protéine et énergie, mais surtout pour l'équilibre de ses acides aminés et sa teneur en acides gras polyinsaturés. En effet, il serait intéressant de l'introduire dans l'alimentation des animaux et en particulier chez les monogastriques «lapin» qui sont plus exigeants en terme de qualité protéique de la ration. Cependant, sa teneur en certains composés comme les perturbateurs endocriniens qui affectent non seulement la fonction thyroïdiennes mais entraînent aussi des troubles de la fonction de reproduction d'où découle la baisse des performances des animaux limite son utilisation voir même son élimination de la ration des animaux.

Pour pallier à ces problèmes, de nouvelles variétés ont été obtenues par sélection génétique appelée «00» désignant à la fois leur faible teneur en glucosinolates et en acide érucique connu lui aussi par ses effets toxiques sur la santé animale. Cette sélection ne fait que diminuer les effets de ces substances, mais ne les élimine pas totalement, ce qui fait que l'éleveur reste encore réticent sur l'utilisation du colza en tourteau ou en graine entière dans l'alimentation de ses animaux. Pour cela, il faudrait tenir compte de la variété végétale, de l'espèce animale et du taux d'incorporation qui ne doit pas dépasser le seuil de toxicité.

Afin de réduire les importations des matières premières utilisées en alimentation animale, l'Algérie pourrait développer la culture du colza qui reste à ce jour au stade d'essai au niveau de l'Institut Technique des Grandes Cultures et qui obtient des rendements très intéressants et encourager son introduction en alimentation animale sous forme de tourteaux et ainsi de produire de l'huile brute et donc réduire son importation tout en produisant un aliment moins coûteux et donc un prix de production plus bas.

Notre travail a porté sur l'incorporation de la graine de colza entière à faible teneur en glucosinolates à raison de 25% dans l'alimentation des lapines afin d'étudier l'effet de ses substances antithyroïdiennes sur les performances de reproduction à savoir, la réceptivité, fertilité, prolificité et viabilité pré et postnatale, nous avons essayé d'étudier les impacts de ces substances sur les paramètres biochimiques, anatomiques et histologiques.

Notre travail est présenté en deux grandes parties précédées d'une introduction

Une synthèse bibliographique qui nous permet d'appréhender le sujet et de discuter les résultats.

Une partie expérimentale où sont présentées, les matériels et méthodes et les résultats et discussion

Et enfin une conclusion.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE BIBLIOGRAPHIE

I- Le colza dans l'alimentation

Le colza, *Brassica napus* L, est une plante oléagineuse appartenant à la famille des Brassicacées appelée anciennement Crucifères. C'est un hybride naturel issu d'un croisement spontané entre le chou et la navette. La culture de colza est très répandue dans le monde, principalement dans les zones tempérées. Actuellement, la Chine, l'Inde, l'Europe et le Canada sont les plus grands producteurs dans le monde (Figure 1).

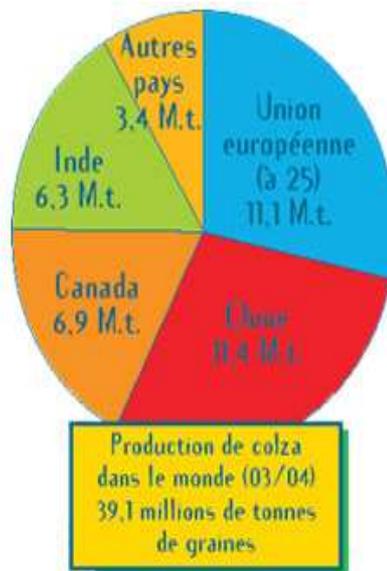


Figure 1 : Répartition de la Production mondiale de colza (CETIOM, 2009).

I-1 Utilisation

Le colza est une plante largement utilisée en alimentation notamment en alimentation humaine et animale, elle a aussi servi dans l'industrie comme biocarburant et engrais fertilisant en agriculture.

La graine de colza est utilisée pour son huile qui est très appréciée sur le plan nutritionnel. Elle constitue l'une des trois principales sources d'huile en Europe après l'olivier et le tournesol avec un rendement de 40 à 45%.

L'huile de colza est la plus consommée devant l'huile de tournesol et de soja en raison de sa richesse en acides gras mono insaturés de la famille des oméga 9 tel que l'acide oléique (60%), et des acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 6 tel que l'acide linoléique (22%) et l'acide linolénique (9%) de la famille des oméga 3 ; ce qui fait d'elle une huile recommandée pour la prévention des risques de maladies coronariennes (Koike et *al.*, 2000), comme elle peut intervenir aussi dans la prévention de cancer du sein et de certaines maladies de la peau et du cerveau.

I-2-1- Alimentation animale

Le colza occupe une grande part dans l'alimentation animale, il est utilisé sous plusieurs formes : plante entière sous forme de fourrage, graine entière ou sous forme de tourteau issu de l'extraction de l'huile de la graine. Le tourteau est la forme la plus utilisée notamment dans l'alimentation du gros bétail. Il constitue une source protéique très intéressante qui vient concurrencer le tourteau de soja en raison de sa teneur équilibrée en acides aminés ainsi que l'absence de déficience en acides aminés indispensables. Cependant, sa teneur en certains composés tel que l'acide érucique connu pour ses effets toxiques et cancérigènes et les hétérosides soufrés appelés communément les glucosinolates qui engendrent des désordres métaboliques et physiologiques dans l'organisme animal et humain rend son utilisation redoutable.

Grâce à la sélection génétique visant la diminution de la teneur en ces composés indésirables, de nouvelles variétés ont été obtenues.

- La variété « 0 » est une variété sélectionnée contre la forte teneur en acide érucique, elle n'en contient pas plus de 2%.

- La variété « 00 » est une variété doublement sélectionnée par les canadiens pour réduire à la fois sa teneur en acide érucique et en glucosinolates, sa teneur en acide érucique est inférieure à 2% et celle des glucosinolates est inférieure à 20 $\mu\text{mol/g}$.

I-3- Composition chimique de la graine

I-3-1 les composés principaux

Le colza est une plante de haute valeur nutritionnelle non pas par sa richesse en protéines et en lipides mais surtout par la qualité de ses composés. Sa teneur en acides aminés est assez bien équilibrée avec la présence de tous les acides aminés indispensables ; de même pour les acides gras notamment les plus recherchés à savoir les mono et les polyinsaturés, leur proportion est assez élevée par rapport à celle des acides gras saturés. Elle renferme aussi une proportion non négligeable en hydrates de carbone et composés pariétaux (cellulose) ainsi que d'autres constituants à savoir les éléments minéraux et les vitamines.

Les proportions des différents composés sont illustrées par la figure 2 et la composition chimique est présentée dans les tableaux 1 et 2.

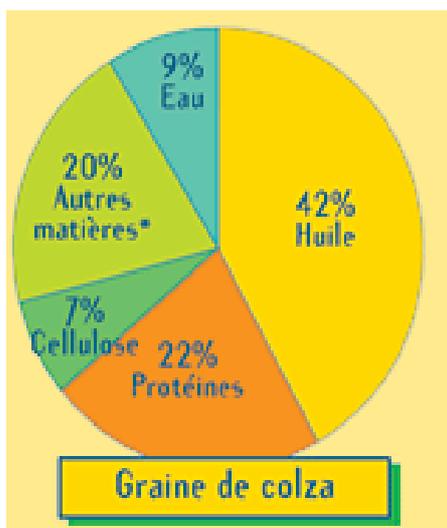


Figure 2 : Proportions des différents composés de la graine de colza (CETIOM, 2009).

Tableau 1 : composition de la graine de colza en acides gras (Wathelet et al., 1986)

Acide gras	Proportion %
Acide oléique	ω -9 60
Acide linoléique	ω -6 22
Acide alpha-linolénique	ω -3 9
Acides gras trans	0,4
Acides gras saturés	7
Acide palmitique	4
Acide stéarique	2

Tableau 2 composition chimique comparée du colza, tournesol et du soja en acides aminés exprimée en pourcentage de la matière azotée totale (Wathelet et al., 1986).

Acides aminés	Colza	tournesol	soja
Alanine	4.4	5.1	4.3
Arginine	6.1	9.1	7.9
Acide aspartique	7.0	9.1	12.0
Cystine	2.8	1.8	1.6
Acide glutamique	18.1	18.8	19.8
Glycine	5.1	5.5	4.0
Histidine	2.6	2.8	2.3
Isoleucine	4.0	4.2	5.2
Leucine	6.8	6.8	7.6
Lysine	5.7	3.5	6.5
Méthionine	2.1	2.2	1.4
Méthionine + Cystine	5.0	4.0	3.0
Phénylalanine	4.0	5.1	4.9
Proline	6.0	4.5	4.5
Sérine	4.3	4.5	4.9
Tryptophane	1.2	1.4	1.5
Tyrosine	3.1	2.9	3.3
Valine	4.2	5.8	5.2
Thréonine	4.4	3.4	3.8

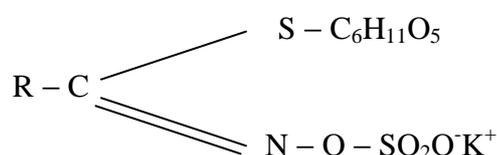
I-3-2- Autres composés « les glucosinolates »

Les glucosinolates ou hétérosides soufrés sont des composés synthétisés par toutes les plantes de la famille des Brassicacées tel que le chou, le navet, la moutarde, le rutabaga...etc. ces substances sont utilisées par la plante comme moyen de défense contre les insectes ravageurs, elles sont responsables du goût amer et de l'inappétence.

I-3-2-1 Composition des glucosinolates

Les glucosinolates sont formés d'une molécule de glucose, d'un groupement soufré et d'un acide aminé (Wathelet et *al.*, 1986).

La forme générale des glucosinolates est la suivante (Kjaer, 1976)



Actuellement, plus de 120 glucosinolates ont été identifiés dans les plantes de la famille des Brassicacées (Tableau 3) et pas moins d'une trentaine dans le colza. Cette diversité est liée à la diversité des acides aminés précurseurs.

Tableau 3 : Les principaux glucosinolates de certaines plantes de la famille des Brassicacées (Van Etten 1969).

fourrage	Glucosinolates
Brassica oleracea Chou fourrager Chou de bruxelles Chou fleur	Sinigrine Glucobrassicine Progoitrine Gluconapine, néoglucobrassicine
Brassica campestrus Navet, navette	Progoitrine Gluconasturnine
Brassica napus Colza fourrager Rutabaga Graine de colza	Progoitrine Glucobrassicine Néoglucobrassicine Gluconapine

I-3-2-2 Facteurs de variation des glucosinolates

Plusieurs facteurs sont à l'origine de la variation des glucosinolates tant sur le plan quantitatif que qualitatif

I-3-2-2-1 Facteurs de variation qualitative.

La variation des glucosinolates sur le plan qualitatif est liée principalement à l'espèce, à la variété ainsi qu'au type du composé

a- Variété : La composition d'une espèce donnée en glucosinolates varie d'une variété à l'autre. En effet, la variété Jet neuf de colza est une variété classique non sélectionnée, elle renferme une forte concentration en glucosinolates qui peut aller jusqu'à 80 ol/kg alors que Bronowski est une variété naturellement pauvre en glucosinolates notamment en goitrine, elle en contient une très faible concentration (Oliviero, 1988).

b- Type du composé : La toxicité de certains dérivés des glucosinolates même à basse teneur est aussi importante que la totalité des autres composés. Bien que la teneur du colza en isothiocyanates soit plus faible comparativement au chou, sa toxicité est plus marquante en raison de sa forte teneur en goitrine qui est presque inexistante dans le chou (Chalust, 1991).

I-3-2-2-2 Facteurs de variation quantitative

La variation de la teneur des plantes en glucosinolates est en fonction de plusieurs facteurs :

a- L'âge de la plante : Les plantes jeunes contiennent les glucosinolates en plus forte concentration que les plus âgées (Oliviero, 1988).

b- La partie de la plante : La concentration des glucosinolates du colza est plus élevée dans la tige 20 à 40 mm mol/kg contre seulement 12 à 35 mm mol/kg dans les feuilles. Pour le chou, les feuilles présentent la plus forte concentration par rapport au reste de la plante.

c- Les conditions climatiques : L'activité antithyroïdienne des glucosinolates est plus élevée en automne et en hiver ainsi que lors de fortes précipitations.

I-3-2-3 Dégradation des glucosinolates

Les glucosinolates sont synthétisés par les différentes parties de la plante, la feuille, la tige, la graine et stockés dans des vacuoles où ils se trouvent à l'état inactif. Leur dégradation est assurée par la myrosinase, enzyme synthétisée également par la plante. Lors de la digestion, la destruction des structures cellulaires permet la mise en contact des glucosinolates avec la myrosinase qui les hydrolyse en libérant d'autres composés toxiques à savoir les thiocyanates, les isothiocyanates, les nitriles, le vinyl-thio-oxazolidone ou goitrine...

La figure suivante représente les différents métabolites libérés lors de la dégradation des glucosinolates.

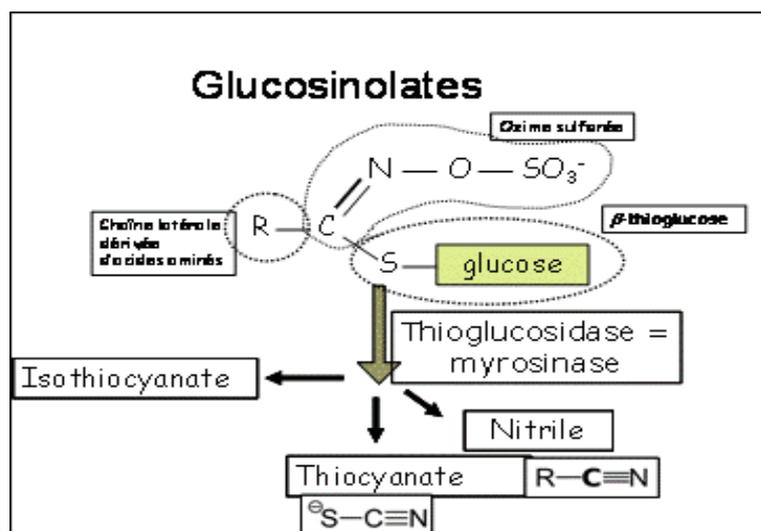


Figure 3 : Les principaux composés de la dégradation des glucosinolates (Wathelet *et al.*, 1986)

I-3-2-4 Toxicité des glucosinolates

Les composés libérés lors de l'hydrolyse des glucosinolates ont des effets toxiques sur plusieurs structures et organes de l'organisme animal

I-3-2-4-1 Effet antithyroïdien

Le dysfonctionnement thyroïdien est le premier désordre endocrinien qui impose l'utilisation du colza et les autres plantes qui lui sont apparentées avec modération ou encore leur élimination de la ration des animaux dans certains cas notamment lorsqu'il s'agit des variétés non sélectionnées à forte teneur en glucosinolates.

Les thiocyanates, les isothiocyanates et l'oxazolidone (goitrine) sont les principales substances goitrigènes. Elles exercent une action inhibitrice sur la synthèse des hormones thyroïdiennes par inhibition de la capture d'iode ou encore son oxydation et son incorporation aux résidus tyrosyls de la thyroglobuline. La goitrine est un inhibiteur spécifique de la synthèse de la thyroxine, elle inhibe l'activité de la thyroperoxydase sur le couplage des iodotyrosines en iodothyronines. Cet hypofonctionnement entraîne l'hypertrophie de la glande thyroïde qui se traduit par un goitre et qui est accompagné par d'autres troubles notamment les troubles de la reproduction.

Bruneton, (2009) a observé chez les lapins, les ovins et les bovins que la consommation de grandes quantités de chou ou de colza entraîne l'apparition d'un goitre accompagné d'avortements et de mortalités fœtales. En ce sens, Tripathi *et al.*, (2007) ont constaté une stérilité et des troubles de développement fœtal chez des animaux ayant consommé le tourteau de colza pendant une longue durée.

Le Coz, 1991 a remarqué que les ruminants tolèrent beaucoup mieux ces substances que les monogastriques en raison de leur flore ruminale qui métabolise ces substances et atténue leur toxicité. Les adultes sont moins affectés que les jeunes.

Hela et *al.* (2008), dans une étude menée sur des souris gestantes, ils ont montré que l'ingestion des thiocyanates dans l'eau de boisson entraîne la diminution du poids des souriceaux au sevrage de 10%, la teneur en iode de 40% et les niveaux de T3 et T4 de 18%.

Delemotte, (1986), dans une étude portant sur le taux de réussite de la conception à la première insémination rapportée au taux de surface fourragère occupée par le chou fourrager, a montré que le taux de conception à la première insémination le plus élevé 66% est enregistré dans les exploitations où il n'y a pas de culture de chou (0%) avec un taux de mortalité périnatale de 1,8% alors que le taux de conception le plus faible 50,9% est rapporté au pourcentage le plus élevé de surfaces fourragères occupées par le chou qui est de 12% avec un taux de mortalité de 9%.

I-3-4-2-2 Autres effets

Outre l'effet antithyroïdien, les glucosinolates sont à l'origine de plusieurs autres troubles. Le S méthyl cystéine sulfoxyde dérivé du métabolisme des glucosinolates dans le rumen est à l'origine de l'anémie hémolytique chez les ruminants (Mallard, 1981).

Les organes d'élimination de ces métabolites (rein, foie) sont les plus exposés aux risques de toxicité d'où l'apparition des troubles hépatiques et rénaux avec présence de zones nécrotiques.

II -Anatomie et physiologie de la thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine située dans la partie médiane et superficielle de la région cervicale plaquée contre la trachée. Elle est constituée de deux lobes latéraux verticaux reliés au niveau de la région médiane par un segment horizontal appelé l'isthme thyroïdien.

La thyroïde est entourée par une tunique fibreuse à partir de laquelle des septums conjonctifs s'enfoncent à l'intérieur en isolant des lobules. Les septums constituent le support d'un large réseau vasculaire lymphatique et nerveux.

La thyroïde se distingue des autres glandes par sa structure folliculaire, chaque lobule est constitué de 20 à 40 follicules, ce qui fait au total près de 3 millions de follicules par thyroïde humaine (Leclère et *al.*, 1991).

II-1-Structure microscopique du follicule

Le follicule constitue l'unité morphofonctionnelle de la glande thyroïde, il est composé d'une seule couche de cellules épithéliales appelées les thyrocytes, entourant une lumière contenant la colloïde lieu de synthèse des hormones thyroïdiennes. La forme des cellules change en fonction de leur activité, elles prennent la forme aplatie en phase de repos et une forme cylindrique en phase d'intense activité.

Les thyrocytes sont des cellules polarisées, le pôle basal repose sur une mince membrane conjonctive les séparant du tissu conjonctif et le pôle apical s'ouvre sur la lumière du follicule. Cette orientation s'adapte parfaitement aux différents processus de synthèse et de sécrétion des hormones thyroïdiennes.

La taille du follicule est un bon indicateur de l'état de son activité, en phase de repos ou de défaillance d'hormonosynthèse, les follicules sont plus volumineux et leur taille peut aller de 200 à 500 μm , au contraire en phase d'hyperactivité, leur taille ne dépasse pas les 30-50 μm (Leclère et *al.*, 1991). Entre les follicules se trouvent disséminées des cellules C dites cellules claires ou parafolliculaires, elles sont responsables de la synthèse et de la sécrétion d'une hormone hypocalcémiante, c'est la calcitonine.

II-2 Structure des hormones thyroïdiennes

Les principales hormones thyroïdiennes synthétisées et sécrétées par la thyroïde sont la T3, la T4 et la rT3 qui résultent du couplage des moniodotyrosines (MIT) et des diiodotyrosines (DIT). Ces derniers ont pour structure de base la tyrosine qui est un acide aminé auquel s'associent les atomes d'iode sur des sites spécifiques 3,5.

La structure des hormones thyroïdiennes est la suivante :

- La T4 : la thyroxine ou 3, 5, 3', 5' tétraiodothyronine résulte du couplage de 2 molécules de diiodotyrosines

- La T3 : La 3, 5, 3' triiodothyronine, c'est l'hormone biologiquement active, elle résulte de l'association de la moniodotyrosines et de la diiodotyrosines, comme elle dérive aussi de la désiodation périphérique de la T4 par la 5' désiodase.

- La rT3 : 3, 3', 5' triiodothyronine ou la reverse T3, c'est la forme biologiquement inactive, elle dérive de la désiodation de la T4 par la 5 désiodase (Figure 4).

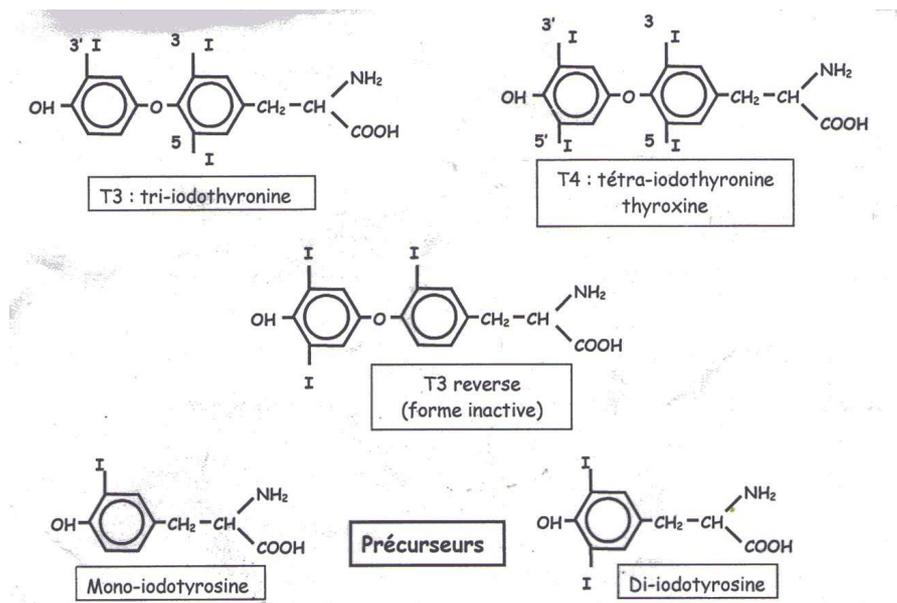


Figure 4 : Structures des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (Feldman et *al.*, 1996).

II-3 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes a lieu dans deux compartiments distincts, intracellulaire et intraluminal.

II-3-1 composition des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes requièrent la présence de deux molécules clés qui interviennent dans leur composition et tout un équipement enzymatique membranaire ainsi qu'une régulation hormonale centrale et périphérique pour leur synthèse.

Les molécules clés sont :

- l'iode qui provient essentiellement de l'alimentation et en partie du recyclage par désiodation périphérique surtout hépatique de la T4.
- La thyroglobuline (Tg) qui joue le rôle de protéine support ou prohormone de la T3 et la T4.

La thyroglobuline est une glycoprotéine riche en tyrosine, elle contient de 132-134 résidus qui font l'objet d'iodation pour la synthèse de T3 et T4. Elle est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux du thyrocyte sous l'action stimulatrice de la TSH sur la transcription du gène codant pour cette dernière, elle est glycosylée dans l'appareil de golgi puis excrétée par exocytose dans la lumière du follicule où elle constitue 95% des constituants de la colloïde.

II 3-2 Processus de synthèse

La synthèse des hormones thyroïdiennes se déroule en quatre étapes principales

Etape 1 : cette étape consiste au transport de l'iode qui se trouve dans le sang vers le milieu intracellulaire. Ce transport met en jeu un transporteur membranaire spécifique qui est le NIS (Na^+ / I^- Symporteur). C'est un transport actif secondaire couplé à l'entrée de Na^+ dans la cellule. Ce récepteur est présent au niveau de la membrane basolatérale du thyrocyte, il assure l'accumulation de l'iode dans le milieu intracellulaire. Son fonctionnement est sous l'action stimulatrice de la TSH qui active en parallèle la pompe Na^+ / K^+ ATPase, ce qui crée un gradient de concentration en Na^+ entre le milieu intra et extracellulaire indispensable au transport d'iode.

Etape 2 : Cette étape consiste à l'hormonosynthèse proprement dite, l'iode accumulé dans le milieu intracellulaire traverse la membrane apicale via une protéine transporteuse qui est la pendrine pour se concentrer dans la lumière du follicule où a lieu la synthèse de la T3 et la T4.

Pour que l'iode puisse se lier à la tyrosine, il doit subir une oxydation qui est assurée par une peroxydase membranaire spécifique c'est la thyroperoxydase (TPO). La TPO est une enzyme spécifique de la thyroïde, elle est synthétisée par le thyrocyte au même titre que la thyroglobuline sous l'action stimulatrice de la TSH qui agit sur la transcription du gène en question. À la différence de la thyroglobuline qui est excrétée dans la lumière du follicule la TPO s'ancre dans la membrane apicale du thyrocyte et son site actif est orienté vers la colloïde où il est mis en contact avec la thyroglobuline (Gérard *et al.*, 1988 ; Gérard *et al.*, 1989).

La TPO assure l'oxydation de l'iode, l'iodation de la tyrosine et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines. Elle est synthétisée et sécrétée à l'état inactif, elle ne s'active qu'en présence du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui la transforme en un composé actif appelé le composé actif I. Le H_2O_2 généré par une autre enzyme membranaire apicale qui est la NADPH oxydase qui elle aussi activée par les ions calcium. L'entrée et la concentration des ions Ca^{++} dans le thyrocyte sont sous l'action de la TSH (Figure 5 et 6). Les réactions d'activation de la TPO sont présentées par les figures 5 et 6.

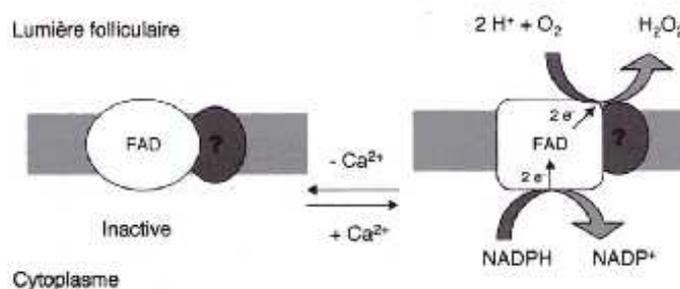


Figure 5 : Génération du peroxyde d'hydrogène (Dupuy *et al.*, 1985)

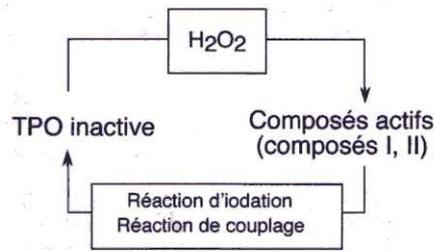


Figure 6 : Activation de la thyroperoxydase (Dupuy *et al.*, 1985).

Cette cascade de réactions enzymatiques aboutit à l'iodation de la thyroglobuline qui se traduit par la fixation de l'iode sur les sites spécifiques de la tyrosine, c'est ainsi que les iodotyrosines MIT et DIT sont formés. Ces composés subissent le couplage sous l'action de la TPO d'où résultent les iodothyronines, T3 triiodothyronine et la T4 tétraiodothyronine. Les hormones thyroïdiennes ainsi synthétisées sont stockées dans la lumière du follicule.

La lumière du follicule constitue un véritable réservoir de stockage des hormones thyroïdiennes qui se trouvent encore liées à la thyroglobuline.

Ce stockage dans un milieu extracellulaire intrafolliculaire confère à la glande une certaine autonomie de sécrétion indépendamment de la commande hormonale et des fluctuations d'apport d'iode, c'est ainsi que la thyroïde continue à sécréter même en cas d'arrêt d'apport d'iode pour une durée plus au moins longue. En effet, le stock de T3, T4 dans la thyroïde humaine peut couvrir les besoins de l'organisme pendant 2 mois sans que la carence en iode se fasse sentir. (Leclère *et al.*, 1991).

Étape 3 : Une fois l'hormonosynthèse est achevée, des gouttelettes de la colloïde contenant la thyroglobuline sont internalisées par le thyrocyte où elles seront entourées par des lysosomes pour former des phagosomes, c'est ainsi que les enzymes lysosomiales accèdent à la thyroglobuline et assurent sa protéolyse en libérant la T3 et la T4 libres ainsi que d'autres composés à savoir le MIT et DIT, de la tyrosine, de l'iode et des acides aminés.

Étape 4 : La T3 et T4 sont envésiculées, acheminées vers le pôle basal de la cellule pour être sécrétées dans le sang à raison de 90% de T4 et 10% de T3. Les autres composés participent de nouveau à la synthèse de la thyroglobuline et de T3 et T4 dans la lumière du follicule.

Comme pour leur synthèse, la libération des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle hypophysaire de la TSH qui stimule l'internalisation de la thyroglobuline. En effet, Ericson (1981) dans une étude réalisée chez le rat a rapporté que le nombre de gouttelettes de la colloïde

est augmenté dans les 5-10 mn qui suivent un traitement par la TSH et atteint le maximum en 30 mn.

II-4 Circulation et métabolisme des hormones thyroïdiennes

II-4-1 Circulation

Les hormones thyroïdiennes circulent dans le sang sous deux formes :

- La forme active qui correspond à la fraction libre de l'hormone LT4 (Free T4 ou FT4) et la LT3 (Free T3 ou FT3) cette fraction représente moins de 1% de la totalité répartie comme suit < 0.03% F T4 et < 0.3% FT3.

- La forme inactive, c'est la fraction liée aux protéines de transport qui sont :

- **TBG** : Thyroxin Binding Globulin, c'est la principale protéine de transport chez l'Homme.
- **TBPA** : Thyroxin Binding Préalbumin.
- **Albumine**

Cette fraction représente plus de 99% de la totalité.

L'affinité des hormones thyroïdiennes aux protéines de transport est différente, elle détermine l'activité biologique de l'hormone. En effet, la T4 qui a plus d'affinité aux protéines de transport est de 5 à 8 fois moins active que la T3. Bien que le rapport T4 /T3 lors de la sécrétion est de 90 / 10 Dupouy, 1992).

II-4-2 Métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sécrétées par le thyrocyte sont la T4 et la T3 dans un rapport inégal. La T4 ne joue qu'un rôle de prohormone, elle subit une conversion en différents composés principalement la T3 par le biais d'enzymes desiodases. Cette conversion a lieu dans certains organes tel que le foie, le rein, le cœur et le système nerveux central qui possèdent des enzymes mitochondriales ou encore membranaires responsables du clivage des atomes d'iode portés par les iodothyronines.

La voie principale qui libère l'hormone active est la monodésiodation qui s'effectue sur la T4 pour libérer la T3. Elle est assurée par deux enzymes différentes :

- La 5' désiodase clive l'iode porté par le Carbone 5' de l'anneau externe, de ce fait on obtient la 3, 5, 3' triiodothyronine biologiquement active.

- La 5 désiodase clive l'iode porté sur le carbone 5 de l'anneau interne, d'où résulte le 3, 3', 5' triiodothyronine, c'est rT3 biologiquement inactive.

La T3 biologiquement active dérive à 80% de la T4 et les 20% restants sont sécrétés par la thyroïde (Engler et *al.*, 1984). La poursuite des désiodations aboutit à la formation des diiodothyronines, des monodiodothyronines et la désiodation complète libère la thyronine.

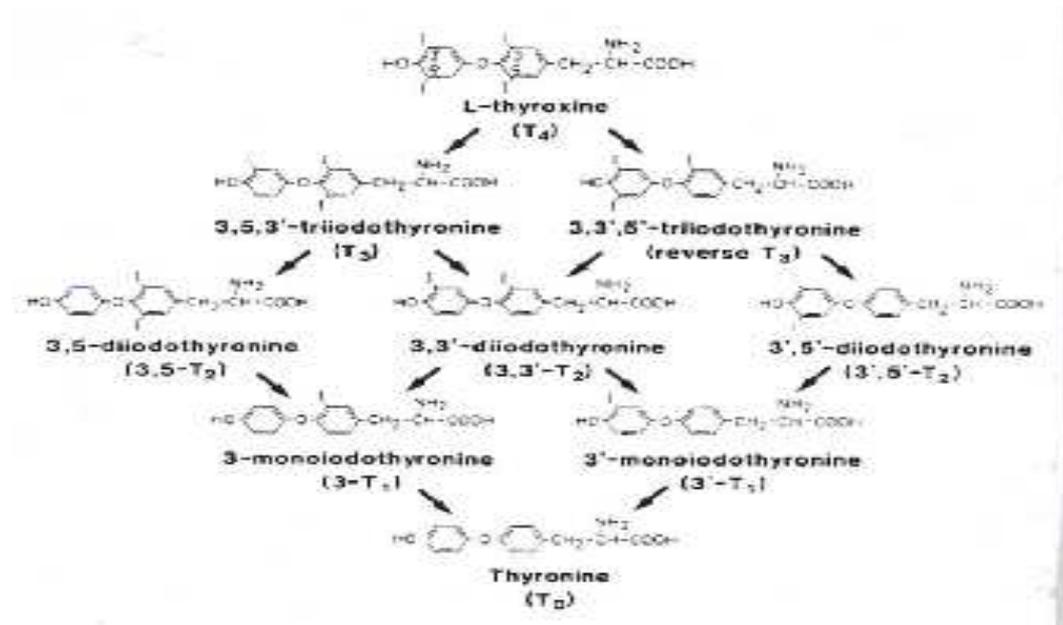


Figure 7 : Les voies de la monodésiodation des iodothyronines (Engler et *al.*, 1984)

II-5 Contrôle de la fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne est sous l'étroite dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui contrôle la prolifération et la différenciation des thyrocytes ainsi que la stimulation des différents processus de synthèse et de sécrétion des hormones thyroïdiennes. Ceci est assuré par la TSH (Thyroïd Stimulating Hormone) sécrétée par l'hypophyse antérieure, qui elle aussi sécrétée sous l'action de la TRH (Thyreotropin Releasing Hormone) hypothalamique.

Il existe d'autres facteurs et neuromédiateurs (inhibiteurs et stimulateurs) qui interviennent dans la modulation des sécrétions de la thyroïde ainsi que son propre autorégulation qui s'exerce d'une part par la T3 et T4 et d'autre part par l'iode en excès (Figure 9).

II-5-1 Contrôle de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire exerce une action positive sur la fonction thyroïdienne par la composante TRH/TSH.

- **La TRH** est une neurohormone tripeptidique sécrétée essentiellement par les neurones du noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus, elle parvient à l'hypophyse antérieure par le système porte hypophysaire. Elle possède des récepteurs sur les cellules thyrotropes et lactotropes, c'est ainsi qu'elle stimule la sécrétion de la TSH et de la prolactine (PRL).

La TRH est l'unique puissant stimulateur de la TSH. En se fixant sur ses récepteurs, elle stimule non seulement la sécrétion de la TSH, mais aussi la transcription des gènes de ses deux sous unités α et β ainsi que sa maturation post traductionnelle qui se traduit par sa glycosylation. En effet, l'administration d'un anti sérum anti TRH à des rats euthyroïdiens entraîne une nette diminution de la concentration en TSH qui s'accompagne d'une diminution des concentration de T3 et T4 (Harris et *al.*, 1978).

- **La TSH** est une hormone glycoprotéique synthétisée et sécrétée par l'antéhypophyse, elle est formée de 2 sous unités, la sous unité α qui est commune à d'autres hormones tel que la LH, FSH, HCG et la sous unité β qui lui est caractéristique. La TSH intervient dans la synthèse des hormones thyroïdiennes en agissant à différents niveaux du métabolisme depuis l'entrée de l'iode dans la cellule jusqu'à la libération de la T3, T4 dans le sang.

- La TSH possède des récepteurs sur la membrane basale du thyrocyte, en se liant à ses récepteurs, elle stimule l'activité du NIS qui assure l'entrée d'iode dans le milieu intracellulaire (Figure 8). En effet, Kaminsky et *al.* (1994) ; Paire et *al.* (1997) ont montré qu'en absence de stimulation par la TSH, il y a arrêt de transport d'iode vers la cellule même en présence du NIS.

L'efficacité de ce transport est amplifiée par l'activation de la pompe Na^+/k^+ ATPase située sur la membrane basale par la TSH, ce qui crée un gradient de concentration en Na^+ entre le milieu intra et extracellulaire indispensable pour le cotransport de l'iode.

- La TSH active la protéosynthèse du thyrocyte en stimulant la transcription des gènes responsables de la synthèse de la Thyroglobuline et de la thyroperoxydase (Gérard et *al.*, 1988 ; Gérard et *al.*, 1989).

- Par le biais de Ca^{++} qu'elle stimule, la TSH assure l'oxydation de la NADPH qui est à l'origine de la génération du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et son accumulation dans la lumière du follicule.

Le H_2O_2 active la TPO, ce qui déclenche l'oxydation de l'iode ainsi que le couplage des MIT et DIT résultants.

- La TSH intervient dans le processus d'internalisation et de protéolyse de la thyroglobuline pour la libération de T3 et T4 libres, en effet, il semble que son action s'exerce sur l'internalisation plutôt que sur la protéolyse.

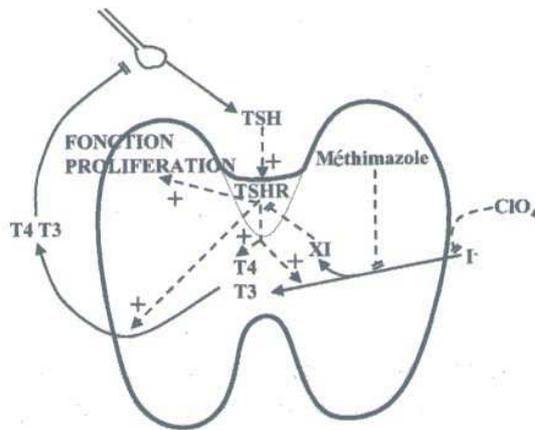


Figure 8 : Contrôle de la cellule thyroïdienne (Corvilain *et al*, 1994).

II-5-2 Contrôle de la thyroïde par les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la régulation de leur propre synthèse et sécrétion par leur interaction avec les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire afin de maintenir un état d'euthyroïdie. À concentration élevée, les hormones thyroïdiennes exercent un double effet inhibiteur sur la sécrétion de la TSH, en agissant directement sur les cellules thyroïdiennes ainsi que sur la sécrétion de la TRH hypothalamique.

Des expériences menées sur l'animal de laboratoire ont confirmé l'action inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de la TRH du NPV. Cette inhibition est soutenue par l'action stimulatrice qu'elles exercent sur la sécrétion de certains neuropeptides inhibiteurs de la TRH qui sont la dopamine (DA) et la Somatostatin Releasing Inhibiting Factor (SRIF). Par le biais des récepteurs nucléaires qu'elles possèdent sur les cellules thyroïdiennes (notamment la T3) exercent un effet dépressif sur la synthèse et la sécrétion de la TSH et ce par la répression de la transcription des gènes des sous unités α et β . En effet, dans une étude réalisée sur des cellules hypophysaires isolées traitées à la T3, ils ont montré que dans les 30mn qui suivent le traitement, le niveau de production de la TSH β n'est que de 35% de la normale alors que celui de la TSH α est encore à 70%.

Elles peuvent agir aussi sur la diminution de la TSH par la désensibilisation de la cellule thyroïdienne à la TRH par diminution du nombre de ses récepteurs sur cette dernière.

II-5-3 Contrôle de la thyroïde par l'iode

L'iode constitue un élément indispensable des hormones thyroïdiennes, Les fluctuations de son apport retentissent sur le statut thyroïdien. Une insuffisance en apport d'iode se traduit par une hypothyroïdie, toutefois son apport en excès ne se traduit pas forcément par une hyperthyroïdie.

L'iode en excès exerce un effet modulateur in situ sur le thyrocyte afin de maintenir un statut euthyroïdien et cela par plusieurs mécanismes.

- Il inhibe l'expression du NIS sur la membrane basolatérale afin de limiter l'entrée d'iode et diminue la sensibilité du thyrocyte à la TSH (Uyttersprot et *al.*, 1998).

- Il agit aussi sur l'inhibition de la génération du H₂O₂ qui constitue la molécule clé de sa propre oxydation, de son organification ainsi que le couplage des MIT et DIT en T3 et T4, ceci est appelé l'effet Wolf Chaikoff (Corvilain et *al.*, 1994).

- Il peut intervenir aussi sur la diminution du captage des acides aminés et du glucose par le thyrocyte afin de réduire le taux de synthèse de la Tg et de TPO.

- Il inhibe l'internalisation de la Tg et la libération de T3 et T4.

Pour ces raisons, l'iode est utilisé dans le traitement de certains cas d'hyperthyroïdie afin de réduire l'hyperactivité du thyrocyte et de rétablir l'état d'euthyroïdie.

II-5-4 Régulation périphérique de la fonction thyroïdienne

La régulation de la fonction thyroïdienne n'est pas sujette à l'action de la TSH et TRH seuls, mais il existe certains facteurs et neurotransmetteurs qui possèdent des récepteurs sur le thyrocyte et exercent un effet local stimulateur ou inhibiteur sur les processus de synthèse et ou de sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Parmi ces facteurs et neurotransmetteurs stimulateurs, on cite les facteurs de croissance tel que IGFI, EGF (Taton et *al.*, 1995) qui agissent en synergie avec la TSH sur la prolifération et la différenciation cellulaire. Les prostaglandines, la Noradrénaline (NA), le Vasoactive Intestinal Peptid (VIP) stimulent les mécanismes de sécrétion ; quant au NeuroPeptidY (NPY) et la somatostatine, ils exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

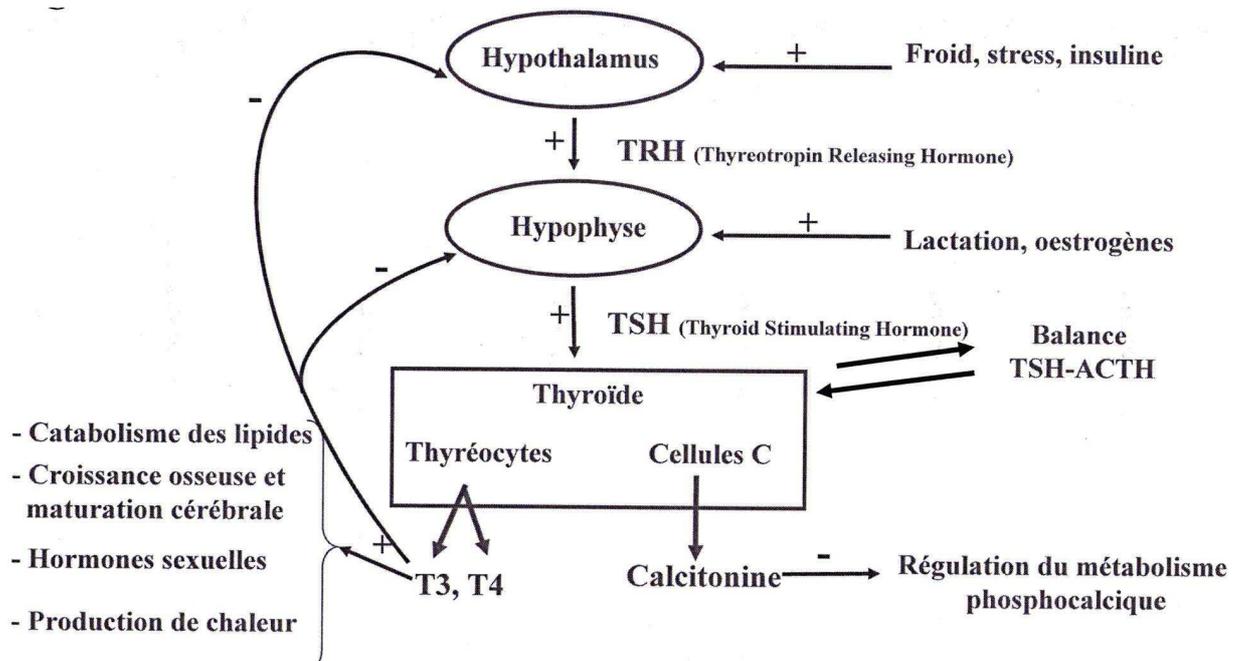


Figure 9 : Les différents facteurs régulateurs de la fonction thyroïdienne

II-6 Effets des antithyroïdiens sur la thyroïde

Les substances antithyroïdiennes comme leur nom l'indique c'est toute substance qui entrave les processus de synthèse et de sécrétion du thyrocyte ou encore la conversion périphérique de la T4 en T3 biologiquement active. Ces substances sont responsables de l'installation d'une hypothyroïdie qui se traduit par l'apparition d'un goitre d'où leur nom goitrigènes.

Ces substances peuvent être naturellement contenues dans certaines plantes de la famille des crucifères tel que le chou, le navet, le colza, le rutabaga...etc. ou de synthèse appelées des antithyroïdiens de synthèse (ATS) utilisés à des fins thérapeutiques notamment dans le traitement de certains cas d'hyperthyroïdie.

II-6-1 Mécanismes d'action des Antithyroïdiens (AT)

Toutes les substances antithyroïdiennes entrent en interaction avec le thyrocyte mais les mécanismes d'action sont différents. On distingue 3 groupes :

- Le groupe des inhibiteurs du transport d'iode.
- Le groupe des inhibiteurs des réactions d'oxydation.
- le groupe des inhibiteurs de la désiodation périphérique.

II-6-1-1 Les inhibiteurs de transport d'iode

Le perchlorate (ClO_4^-) et le pertechnéate (TcO_4^-) sont des antithyroïdiens largement utilisés en thérapeutique dans le traitement des hyperthyroïdies, ils concurrencent l'iode sur le transporteur NIS et s'accumulent d'avantage dans le thyrocyte sans qu'ils soient métabolisés. À cet effet, la diminution de l'efficacité du transport d'iode entraîne une hypothyroïdie marquée par une augmentation de la sécrétion de la TSH (Wolf, 1998).

II-6-1-2 Les inhibiteurs des réactions d'oxydation

Certains antithyroïdiens appartiennent à la classe des thionamides dont la thiourée est la forme la plus simple. Certains d'entre eux dérivent du thiouracile tel que le 6- méthylthiouracile (MTU), 6 propyl-2-thiouracile (PTU), le benzylthiouracile (BTU) et d'autres dérivent du Thioimidazole comme le 1-méthyl 2-mercapto-imidazole (MMI) et le carbimazole.

Les substances goitrigènes naturelles tel que la goitrine et la progoitrine contenues dans certaines plantes (choux, rutabaga) contiennent cette molécule de base (thiourée) qui libère des molécules comparables à celles de synthèse à savoir les thiocyanates et les isothiocyanates lors de leur activation par la myrosinase.

La molécule goitrigène active retrouvée dans les navets est la L-5 vanyl-2 thio-oxazolidone (Lechan et *al.*, 1994).

Cette catégorie d'antithyroïdiens ne s'oppose pas au transport d'iode mais ils interagissent avec les composés du thyrocyte en exerçant deux types d'inhibitions :

- Une inhibition de type compétitif en terme d'oxydation ; En présence d'iode, c'est les AT qui s'oxydent en premier lieu puis fixent l'iode tout en diminuant l'efficacité de synthèse des hormones thyroïdiennes.

- Comme ils peuvent inhiber aussi l'activité de la TPO à toutes ses étapes, à savoir l'oxydation de l'iode, l'iodation des résidus tyrosyls ainsi que le couplage des MIT et DIT pour la formation de la T3 et T4.

II-6-1-3 Les inhibiteurs des enzymes de désiodation

Les dérivés du thiouracile tel que le PTU et BTU sont considérés aussi comme des inhibiteurs spécifiques de la 5' désiodase responsable de la conversion périphérique de la T4 en T3. Dans ce cas, l'hypothyroïdie se traduit par une baisse remarquable de la concentration de l'hormone biologiquement active qui est la T3.

Le PTU est largement utilisé dans l'expérimentation animale afin d'induire un état d'hypothyroïdie, en effet, les résultats obtenus sont comparables à ceux d'une thyroïdectomie chirurgicale.

II-6-2 Conséquences d'utilisation des antithyroïdiens

L'utilisation de ces substances soit de synthèse ou alimentaire pour une durée plus ou moins longue par une femelle gestante entraîne non seulement l'hypothyroïdie chez la mère mais aussi une inhibition de la fonction thyroïdienne chez le fœtus en raison de leur passage transplacentaire.

La présence de ces substances dans le lait maternel peut maintenir le statut hypothyroïdien des petits issus et élevés sous les mères hypothyroïdiennes même après la naissance et l'euthyroïdie ne se rétablit qu'après le sevrage (Utiger, 1995).

Dans une étude statistique épidémiologique réalisée au Zair (Delange, 1989) a constaté que la consommation quasi exclusive du manioc riche en thiocyanates est responsable de l'apparition du goitre dans 60% de la population. Des résultats similaires ont été obtenus par Delange, (1974 et 2000) dans une étude réalisée dans la partie occidentale du soudan où le millet constitue l'aliment de base de la population.

II-7 Rôles des hormones thyroïdiennes dans l'organisme

Les hormones thyroïdiennes agissent très précocement sur toutes les structures de l'organisme (notamment le système nerveux central) en stimulant la croissance, le développement et la différenciation de ces dernières (Bernal et *al.*, 1984). Ceci a été confirmé par la mise en évidence de leurs récepteurs chez le fœtus durant les 1^{er} stades du développement fœtal avant que sa thyroïde ne soit fonctionnelle ainsi que l'intensité de l'activité de la 5' désiodase qui convertit la T4 en T3 provenant de la mère. En effet, toute perturbation du fonctionnement thyroïdien maternel et/ou fœtal entraîne des anomalies tel que le crétinisme et le développement désharmonieux rencontrés chez les hypothyroïdiens (Silva 1995).

Les hormones thyroïdiennes présentent des récepteurs dans différents compartiments cellulaires, ce qui marque la multiplicité de leur rôle dans les différentes activités de la cellule.

Elles possèdent des récepteurs nucléaires qui constituent le point de départ de leur action génomique en agissant comme stimulateurs sur la transcription des ARNm de certains gènes

tel que les EGF, NGF ; Comme elles peuvent agir aussi comme inhibiteurs tel que leur rôle dans le contrôle de la synthèse des sous unités α et β de la TSH.

Par le biais de leur récepteurs membranaires et mitochondriaux elles interviennent dans la modulation des différentes réactions du métabolisme de base.

II-7-1 Rôle des hormones thyroïdiennes dans le métabolisme de base

II-7-1-1 Effet calorigène

Les hormones thyroïdiennes sont qualifiées d'hormones calorigènes ou thermorégulantes du fait de leur action dans la génération de la chaleur libérée depuis le tissu adipeux brun du nouveau né et des petits mammifères. Ce tissu possède des mitochondries riches en une protéine appelée thermogénine ou UCP (Un Coupling Protein) dont la T3 est le stimulateur principal de la transcription de son ARNm. Cette protéine intervient dans le découplage des réactions de phosphorylations oxydatives de la chaîne respiratoire qui mènent à la synthèse d'ATP, en effet, une certaine quantité d'énergie sera dissipée sous forme de chaleur.

Ceci explique l'excès de sensation de chaleur chez les hyperthyroïdiens et la frilosité caractéristique des hypothyroïdiens (Silva, 1995). En plus de la production de chaleur par effet découplant, les hormones thyroïdiennes stimulent aussi la consommation d'oxygène pour la libération de l'énergie sous forme d'ATP (Harper et *al.*, 1993).

II-7-1-2 Effet sur le métabolisme des glucides

Les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme des glucides par l'augmentation de la glycogénolyse hépatique et musculaire afin de mettre le glucose à la disposition des cellules pour la production d'ATP. Comme elles ont un effet marquant sur la néoglucogénèse à partir des lactates de l'alanine et du glycérol (Müller et *al.*, 1984). C'est ce qui marque une légère hyperglycémie qui accompagne l'hyperthyroïdie.

II-7-1-3 Métabolisme des lipides

Les hormones thyroïdiennes stimulent non seulement la synthèse du cholestérol et des LDL mais aussi leur catabolisme et utilisation cellulaire par l'augmentation du nombre de récepteurs aux LDL. En effet, la lipolyse entraînée par les hormones thyroïdiennes, potentialisée par les catécholamines est plus marquante par rapport à la lipogénèse, ce qui entraîne un amaigrissement accompagné d'une hypocholestérolémie dans le cas d'hyperthyroïdie. Dans le cas contraire, l'hypercholestérolémie et l'obésité sont caractéristiques de l'hypothyroïdie.

II-7-1-4 Métabolisme des protéines

Elles jouent un rôle déterminant dans la synthèse protéique notamment dans les processus de croissance ; toutefois, leur effet catabolique l'emporte sur l'anabolisme. En effet, la T3 stimule la protéolyse afin de libérer des acides aminés néoglycogéniques tel que l'alanine qui intervient dans la néoglucogénèse hépatique d'où la diminution de la masse musculaire chez les hyperthyroïdiens.

II-7-2 Effet des hormones thyroïdiennes sur les systèmes

Depuis le large étendu de leurs récepteurs et leurs interactions avec une large gamme d'hormones sécrétées par différentes glandes, il est évident que les hormones thyroïdiennes interviennent dans le contrôle de presque toutes les fonctions de l'organisme.

II-7-2-1 Action sur le système nerveux central

Le système nerveux central (SNC) semble être la structure la plus sensible aux hormones thyroïdiennes du fait de leur action précoce sur toutes les étapes de neurogenèse, gliogenèse et synaptogenèse.

La période critique du développement du SNC se caractérise par un parallélisme étroit entre la forte activité thyroïdienne et désiodasique et le seuil de sensibilité des cellules nerveuses.

En ce sens, dans une étude portant sur l'induction de l'hypothyroïdie par administration d'un ATS « les thiocyanates de potassium » à raison de 1g/l dans l'eau de boisson à des souris à partir du 15^{ème} jours de gestation, ils ont constaté chez les petits que le taux protéique a diminué de 15-13% dans le cerveau et le cervelet respectivement et l'étude histologique a montré la présence de certaines structures nerveuses incomplètement différenciées (Ben Hamida et *al.*, 2003).

En effet, l'hypo ou l'hyperthyroïdie semble modifier profondément la composition des aires nerveuses en terme de nombre de neurones résultant de la perturbation du processus prolifératif ou encore du degré de leur différenciation et les conséquences retentissent sur les autres fonctions.

II-7-2-2 Action sur le tissu osseux

Les hormones thyroïdiennes agissent sur la croissance et la maturation osseuse en synergie avec l'hormone de croissance (GH) et les facteurs de croissances qu'elles stimulent.

Elles stimulent la maturation du cartilage et son ossification. En effet, L'hypothyroïdie congénitale est responsable d'un retard de croissance et l'apparition du nanisme.

II-7-2-3 Action sur le tractus digestif

Les hormones thyroïdiennes augmentent l'efficacité d'absorption de tous les nutriments notamment celle d'iode qui intervient dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et le Ca^{++} qui intervient dans la composition de la trame osseuse.

II-7-2-4 Action sur l'activité cardiaque

Les hormones thyroïdiennes entraînent l'accélération de la fréquence cardiaque ainsi que l'augmentation de la force de contraction.

III- Rôle des hormones thyroïdiennes dans la fonction de reproduction

En médecine humaine, après avoir exclu toutes causes liées à des anomalies anatomiques de l'appareil génital et fonctionnelles de l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'exploration de l'axe thyroïdien est systématique afin de traiter les troubles de fertilité ou plus sévèrement de stérilité.

La thyroïde et la fonction de reproduction sont en étroite interaction où chacune influe sur le fonctionnement de l'autre en entraînant des troubles physiologiques, en effet, la gestation modifie fortement le fonctionnement de la thyroïde dont les troubles disparaissent après la mise bas. Cependant, les troubles de la thyroïde à savoir l'hypo ou l'hyperthyroïdie entraînent de graves conséquences sur la fonction de reproduction allant des troubles de fertilité jusqu'à la stérilité dans certains cas. D'autant plus qu'en production animale l'individu qui présente des troubles de la reproduction et à éliminer du troupeau, ce problème doit être traité avec soins pour que l'éleveur puisse réaliser ses objectifs économiques.

Notre étude porte sur les effets de l'hypothyroïdie sur la reproduction qui peuvent être provoquée par les antithyroïdiens d'origines alimentaires contenus dans certaines plantes utilisées en alimentation animale en particulier le colza.

III-1 Influence de l'hypothyroïdie sur la reproduction

La thyroïde agit sur la fonction de reproduction principalement par le biais de la prolactine stimulée par la TRH hypothalamique en entraînant une hyperprolactinémie, cet effet est amplifié lors de l'hypothyroïdisme qui se caractérise par l'élévation des concentrations de la TRH. Elle peut agir aussi par un autre mécanisme qui consiste à l'interférence des hormones thyroïdiennes et thyroïdiennes avec celles de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique.

Les troubles de la fonction de reproduction qui en découlent sont divers et parfois contradictoires difficiles à expliquer et ils sont en fonction du degré de sévérité de l'hypothyroïdie.

III-1-1 Action par le biais de la prolactine

La prolactine est une hormone connue pour son rôle dans le déclenchement et le maintien de la lactation, cependant, son rôle préalable dans la fonction de reproduction n'est pas à négliger.

Un aperçu sur la physiologie de la fonction prolactinique nous permettra de mettre en évidence les interactions entre la thyroïde et la fonction de reproduction.

III-1-1-1 Physiologie de la prolactine

III-1-1-1-1 Biosynthèse

La prolactine est une hormone peptidique synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes antéhypophysaires, elle est composée de 199 acides aminés d'un poids de 23KDa, elle se présente sous une forme non glycosylée, c'est la forme biologiquement active appelée aussi little PRL. Il existe deux autres formes glycosylées, c'est la big PRL d'un poids de 50 KDa et la big big PRL d'un poids de 100 KDa. Ces deux formes sont biologiquement inactives (Heffner et *al.*, 1989). Bien qu'elles puissent participer à l'expression d'une hyperprolactinémie comme elles sont dosées au même titre que la prolactine biologiquement active mais elles sont sans incidence sur la fertilité (Markoff et *al.*, 1987).

III-1-1-1-2 Contrôle de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine

La synthèse et la sécrétion de la prolactine sont soumises au contrôle central hypothalamique et périphérique par les gonades et la thyroïde.

III-1-1-1-2-1 Régulation centrale

- Dopamine

Le principal facteur de contrôle central est la dopamine qui est un neurotransmetteur synthétisé et sécrété par les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus. Via ses récepteurs présents sur les cellules lactotropes, il exerce une inhibition tonique sur la sécrétion de la prolactine, ceci est assuré par l'hyperpolarisation qu'il provoque au niveau de la membrane plasmique qui entraîne la fermeture des canaux calciques et empêche l'entrée de Ca^{++} dans la cellule lactotrope. Comme la sécrétion de la prolactine dépend du potentiel calcique, cette

dernière se trouve inhibée par l'effet de la dopamine. Plusieurs arguments expérimentaux ont confirmé l'effet de la dopamine sur la sécrétion de la prolactine. Chez l'homme, l'injection de 0.02 à 8 µg/Kg/Mn de dopamine pendant 3 à 4 heures est à l'origine de la diminution de la sécrétion de la prolactine chez les sujets normaux comme chez les hyperprolactinémiques (Leblanc et *al.*, 1976).

La dopamine peut agir aussi sur l'inhibition de la sécrétion de la prolactine en diminuant la sensibilité des cellules lactotropes aux facteurs stimulateurs qui peuvent augmenter la concentration de Ca⁺⁺ intracellulaire notamment la TRH et ceci en diminuant le nombre de ses récepteurs.

- La TRH

La TRH, bien qu'elle n'est pas spécifique, mais elle paraît jouer le rôle d'un puissant stimulateur de la sécrétion de la prolactine presque au même titre que la TSH (Jacobs et *al.*, 1971 ; Jarvis et *al.*, 1988), ceci a été confirmé par l'utilisation d'un sérum anti TRH, il a été constaté que la diminution du taux de sécrétion de la TSH est de 70% et celle de PRL est de 50% (Koch et *al.*, 1977).

La TRH possède des récepteurs sur la cellule lactotrope par le biais desquels elle exerce un double effet sur la synthèse et la sécrétion ; d'une part elle augmente la transcription du gène responsable de la synthèse de la prolactine et d'autre part elle s'oppose aux effets de la dopamine en stimulant l'ouverture des canaux calciques et la libération du Ca⁺⁺ qui est à l'origine de la sécrétion de la prolactine (Gershengorn et *al.*, 1984). Il s'avère que la sécrétion de la prolactine est concomitante à celle de la TRH.

III-1-1-1-2-2 Régulation périphérique

La prolactine est sujette à la régulation périphérique par les gonades et la thyroïde. Ces dernières libèrent des hormones qui peuvent agir directement sur la cellule lactotrope par le biais de leurs récepteurs ou indirectement par amplification ou répression de l'action des facteurs de contrôle central.

a- Régulation par les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont considérées comme de puissants inhibiteurs périphériques par leurs multiples actions sur la synthèse et la sécrétion de la prolactine. Par le biais de leurs récepteurs nucléaires, la T3 inhibe la transcription du gène en question. Elles interviennent aussi dans sa régulation par un double effet sur la diminution de la réponse de la cellule lactotrope à la TRH, d'une part par la diminution des niveaux de synthèse et de

sécrétion de la TRH ainsi que du nombre de ses récepteurs et d'autre part, par leur action stimulatrice sur la sécrétion de la dopamine qui est connue par son effet inhibiteur sur la TRH et la prolactine. Cet effet est plus marquant lors de l'hyperthyroïdie ; À l'opposé, l'hyperprolactinémie fait suite à l'hypothyroïdie caractérisée par la baisse des niveaux de T3 et T4.

D'après le rôle de la TRH et des hormones thyroïdiennes dans la synthèse et la sécrétion de la prolactine, il ressort que la prolactinémie varie en fonction du statut thyroïdien. En effet, lors de l'hypothyroïdie qui se caractérise par l'effondrement des concentrations en hormones thyroïdiennes, deux mécanismes concourent à l'installation de l'hyperprolactinémie, c'est la levée de l'inhibition sur le mécanisme de stimulation par la TRH et l'arrêt de la stimulation sur le mécanisme d'inhibition par la dopamine.

b- Contrôle de la prolactine par les gonades

La prolactine est une hormone largement impliquée dans la fonction de reproduction, elle entre en étroite interaction avec les stéroïdes sexuels.

Les principaux stéroïdes intervenants dans la régulation de sa synthèse et sécrétion sont les œstrogènes et la progestérone qui semblent avoir des effets contradictoires.

- **Régulation par les œstrogènes**

Les œstrogènes sont connus par leur effet stimulateur non seulement sur la synthèse et la sécrétion de la prolactine mais aussi sur la prolifération des cellules lactotropes notamment durant la gestation ainsi que la stimulation de l'expression de ses récepteurs sur les cellules cibles (Scheithauer et *al.*, 1990). Ceci a été confirmé par des expériences réalisées sur le rat, chez qui l'administration chronique d'œstrogènes entraîne l'apparition d'un prolactinome (Rigg et *al.*, 1977). Chez la femme, le traitement de l'hyperprolactinémie par les anti-œstrogènes tel que le tamoxifène qui entraîne le retour de la prolactinémie aux valeurs de base plaide en faveur d'un effet stimulateur des œstrogènes sur la prolactine (Groom et *al.*, 1976).

Les œstrogènes possèdent des récepteurs sur les cellules lactotropes par le biais desquels ils stimulent la transcription du gène responsable et induisent une augmentation de la sécrétion de la prolactine, ceci a été observé par Maurer (1982) ; Steel et *al.* (1988) ; Waterman et *al.* (1988) dans les 20 mn suivant le traitement par l'œstradiol.

Ils rentrent en interaction avec les facteurs de contrôle central hypothalamique «la TRH et la dopamine» et semblent exerçaient des effets tout à fait contradictoires à ceux exercés par les hormones thyroïdiennes. En effet, les œstrogènes amplifient la réponse de la cellule lactotrope à la TRH par augmentation du nombre de ses récepteurs. Ceci a été constaté lors des tests de stimulation par la TRH sur la sécrétion de la TSH, la réponse des femelles à la TRH été plus ample par rapport à celle des mâles (Delean et *al.*, 1977 ; Dorrington et *al.*, 1982 ; Munemura et *al.*, 1989).

Ils agissent aussi en inhibant la sécrétion de la dopamine et en diminuant le nombre de ses récepteurs sur la cellule lactotrope.

Ce double effet stimulateur sur la TRH et inhibiteur sur la dopamine amplifie la réponse de la cellule lactotrope aux œstrogènes et favorise l'installation d'une hyperprolactinémie.

- **Régulation par la progestérone**

La progestérone joue le rôle d'inhibiteur de synthèse et de sécrétion de la prolactine et le meilleur exemple de son effet est la décharge de la prolactine qui survient aussitôt la mise bas caractérisée par l'effondrement des concentrations de la progestérone.

À l'opposé de l'action des œstrogènes sur la dopamine, la progestérone entraîne la restauration du nombre de récepteurs dopaminergiques sur la cellule lactotrope qui se trouvent diminués sous l'action de ces derniers (Bression et *al.*, 1985). Des études expérimentales ont montré que le traitement des prolactinomes avec de l'œstradiol et de la progestérone simultanément entraîne la chute de 80% de la prolactine induite par l'œstradiol seul et cela suite à la diminution du nombre de récepteurs œstrogéniques sur la cellule lactotrope sous l'effet de la progestérone (Haug, 1979).

III-1-1-1-2-3 Régulation par d'autres facteurs

Il existe d'autres facteurs hypothalamiques régulateurs, inhibiteurs et stimulateurs, qui interviennent dans la régulation de la synthèse et la sécrétion de la prolactine.

a- Inhibiteurs

- **GABA** : Acide Gama Aminobutyrique présente des récepteurs spécifiques sur la cellule

lactotrope, il joue le rôle d'un puissant inhibiteur de la sécrétion de prolactine (Grossman et *al.*, 1981).

- **SRIF:** Somatostatine Releasing Inhibiting Factor ou Somatostatine, ce neurotransmetteur est un inhibiteur spécifique de la sécrétion des hormones de croissance (GH), il agit aussi sur l'inhibition de la prolactine et la TSH en s'opposant à l'action stimulatrice de la TRH.

- **GAP:** Gonadotropin Releasing Hormone Associated Peptid est un neuropeptide hypothalamique cosécrété avec la GnRH, il stimule principalement la sécrétion de la LH et agit sur la prolactine en l'inhibant.

a -Stimulateurs

Comme pour l'inhibition, il existe d'autres neurotransmetteurs stimulateurs tels que le VIP (Vasoactif Intestinal Peptid), la sérotonine, l'angiotensine II et les peptides opioïdes tel que les enképhalines et la β endorphine.

En plus de tout les facteurs et neurotransmetteurs régulateurs qui viennent d'être cités, la prolactine s'autorégule lorsqu'elle est fortement stimulée, à concentration élevée, elle exerce un rétrocontrôle positif sur la dopamine en stimulant sa sécrétion ainsi que l'augmentation du nombre de ses récepteurs à fin de rétablir sa concentration physiologique.

III-1-1-2 Rôle de la prolactine dans la fonction de reproduction

La prolactine intervient dans le contrôle de la fonction de reproduction à plusieurs niveaux en interagissant avec les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. À dose physiologique, la prolactine semble avoir un effet positif voir indispensable notamment dans la fonction ovarienne ; cependant, l'hyperprolactinémie entraîne des désordres endocriniens à tout les niveaux hypothalamique, hypophysaire et gonadique qui sont à l'origine de divers troubles au niveau de la fonction de reproduction à savoir, l'ovulation, le déroulement du cycle sexuel et menstruel chez la femme et le déroulement de la gestation ainsi que son maintien.

III-1-1-2-1 Action de la prolactine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hyperprolactinémie physiologique qui caractérise la période de lactation ou pathologique qui fait suite à un prolactinome ou encore qui accompagne l'hypothyroïdie entraîne la perturbation de la fonction de reproduction en agissant sur les sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La prolactine comme cité auparavant, s'autorégule lorsqu'elle est à concentration supra physiologique. Cette autorégulation met en jeu l'activité dopaminergique.

La dopamine stimulée agit non seulement sur la diminution de la sécrétion de la prolactine mais elle exerce aussi un effet inhibiteur sur la GnRH, par conséquent, la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines notamment la LH qui en dépend étroitement se trouvent fortement diminuées (Yen et *al.*, 1980).

La diminution de la sécrétion des gonadotrophines entraîne un retard de croissance folliculaire et la suppression de la décharge pulsatile de LH est à l'origine de l'anovulation, phénomène fréquent chez les femelles hyperprolactinémiques. Elle peut inhiber aussi la sécrétion de la LH en faisant intervenir les opioïdes endogènes qui sont de puissants inhibiteurs de la sécrétion de GnRH et LH. En effet, l'administration d'inhibiteurs de la prolactine entraîne l'apparition du pic de LH et le raccourcissement de l'anoestrus (Rijnberk, 1996).

La prolactine peut agir aussi par l'accentuation du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes sur les gonadotrophines durant la phase folliculaire qui assurent une croissance folliculaire adéquate et l'émergence d'un follicule dominant ainsi que par la suppression du rétrocontrôle positif exercé par ces derniers notamment sur la LH durant la phase péri ovulatoire qui est à l'origine du pic pré ovulatoire et ce par la diminution des niveaux d'œstrogènes suite à l'inhibition de l'aromatase ou encore par désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'action des œstrogènes (Baird et *al.*, 1979).

III-1-1-2-2 Action sur le follicule

Des récepteurs à la prolactine ont été mis en évidence dans plusieurs structures ovariennes. La LH stimule l'expression de ces récepteurs sur les cellules de la granulosa et leur nombre augmente au cours de la maturation folliculaire (McNatty et *al.*, 1975 ; Dunaif et *al.*, 1982).

La prolactine est présente dans le liquide folliculaire. À dose physiologique elle intervient dans la maturation des follicules par son action régulatrice sur l'aromatase, enzyme de conversion des androgènes en œstrogènes qui a pour effet la diminution du taux de synthèse et de sécrétion des œstrogènes. Par ailleurs, lors de l'hyperprolactinémie, l'action inhibitrice de la prolactine sur la synthèse des œstrogènes entraîne la perturbation du processus de maturation folliculaire (Leroy-Martin et *al.*, 1989).

III-1-1-2-3 Action de la prolactine sur le corps jaune

Les récepteurs prolactiniques présents sur les cellules de granulosa semblent avoir une plus grande affinité pour la prolactine en phase lutéale, il en résulte une stimulation de la synthèse et de sécrétion de la progestérone par deux mécanismes : d'une part, par augmentation du flux du cholestérol dans la cellules lutéale par augmentation du nombre de récepteur à HDL (Rajkumar et *al.*, 1985) ainsi que la stimulation de l'activité des enzymes de conversion du cholestérol en pregnenolone et le pregnenolone en progestérone par la cholestérol estérase et 3β hydroxystéroïde déshydrogénase respectivement (Jones et *al.*, 1983) et d'autre part, par diminution du catabolisme de la progestérone produite par action inhibitrice sur l'activité de la 20α hydroxystéroïde déshydrogénase enzyme de conversion de la progestérone en 20α hydroxyprogestérone biologiquement inactive (Jones et *al.*, 1981).

Au cours de l'hyperprolactinémie, la prolactine exerce l'effet inverse sur les processus métaboliques, elle stimule le catabolisme de la progestérone et entraîne la diminution du nombre de récepteurs à la LH sur les cellules de la granulosa, ce qui conduit à la lutéolyse (Ota et *al.*, 1985).

En conclusion, il apparaît que l'hyperprolactinémie est responsable à grande part de la dysendocrinie de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique qui a pour conséquence des troubles de fertilité qui s'expriment par l'anovulation, l'aménorrhée, galactorrhée chez la femme, l'anoestrus chez les autres mammifères et des troubles de déroulement de la gestation qui finissent dans certains cas par des avortements et des mortalités périnatales. D'après (Frantz, 1978) 13 à 28% des patientes présentant une aménorrhée sans signe de tumeur hypophysaire sont hyperprolactinémiques. L'injections de la bromocriptine agoniste dopaminergique entraîne la réapparition des cycles chez 80 à 90% des femmes (Franz, 1978). En effet, Molitch (1985); Johnston (1988) ont rapporté que toutes les femmes hyperprolactinémiques sont presque toujours infertiles.

L'anovulation est un phénomène non perceptible, cependant, l'aménorrhée syndrome caractéristique faisant suite à l'hyperprolactinémie et la baisse du comportement sexuel (baisse de la libido) chez les autres mammifères sont les premiers phénomènes remarquables lors des troubles de la fonction de reproduction. Ceux-ci pourraient s'expliquer par la mauvaise imprégnation de la muqueuse utérine par les œstrogènes lors de la phase folliculaire qui sont responsables du développement des glandes endométriales, de la mise en place d'un riche réseau vasculaire lors de la préparation à la nidation ainsi que l'expression du comportement

sexuel, ce qui diminue les chances de développement embryonnaire et fœtale normal jusqu'à terme.

L'hyperprolactinémie n'explique pas à elle seule les troubles de la reproduction qui découlent de l'hypothyroïdie, en ce sens, certains auteurs (Pickardt et *al.*, 1985) ont rapporté que les symptômes d'infertilité liés à l'hyperprolactinémie ne sont manifestes que lors d'hypothyroïdie sévère. En effet, Strickland et *al.* (1990) ont montré dans une étude menée sur 210 femmes souffrants d'infertilité sans signes cliniques d'hypothyroïdie que les concentrations de la prolactine enregistrées étaient dans les normes malgré que les taux de TSH étaient élevés.

L'hypothyroïdie sévère qui se caractérise par l'effondrement des concentrations des hormones thyroïdiennes est à l'origine de l'augmentation de celle de la TRH qui stimule fortement la sécrétion de la prolactine qui inhibe à son tour la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH par le biais de la Dopamine. Cependant, dans le cas d'hypothyroïdie subclinique moins sévère, il a été rapporté que les taux des gonadotrophines étaient normaux ou même parfois doublés suite à un défaut du turnover de la dopamine, ce qui entraîne une hyperstimulation ovarienne accompagnée par l'augmentation des taux d'œstrogènes. Ce ci conduit à des troubles de la reproduction dont les symptômes sont parfois différents de ceux observés lors d'hypothyroïdie sévère. En ce sens, (Thomas et *al.*, 1987) ont constaté que dans le cas d'hypothyroïdie vraie l'infertilité est accompagnée d'anovulation et d'aménorrhée tandis que chez les femmes souffrants d'hypothyroïdie subclinique, des anomalies de menstruation ont été observées avec des ménorragies et d'un défaut de la phase lutéale, mais peu d'entre elles présentent des signes d'infertilité. Ils ont montré aussi que la stimulation chronique et constante de l'utérus par les œstrogènes est à l'origine de la métrorragie et des épisodes de ménorragie observés dans le cas le moins sévères d'hypothyroïdie. Toutefois l'étude de Tomasi et *al.* (1997) réalisée sur la pulsatilité des gonadotrophines (FSH, LH) chez les femmes hypothyroïdiennes ont montré que les niveaux de base de FSH et LH sont doublés mais sans modification de la pulsatilité, les taux d'œstrogènes enregistrés chez ces dernières étaient normaux accompagnés de cycles menstruels proches de la normale.

L'explication de ces phénomènes est rendue quelquefois difficile du fait de la divergence des résultats obtenus par les différents auteurs.

L'augmentation des concentrations des gonadotrophines FSH, LH entraîne l'hyperstimulation ovarienne qui répond par l'augmentation des niveaux de synthèse et de sécrétion des oestrogènes qui elles aussi amplifient la sécrétion des gonadotrophines par rétrocontrôle positif. Le maintien d'une boucle de rétroaction positive entre les œstrogènes et les

gonadotrophines supprime ou plus exactement masque le seuil d'œstrogènes pour lequel l'hypophyse est sensible pour répondre par la sécrétion pulsatile du pic pré ovulatoire de LH ; Ceci pourrait être à l'origine de l'anovulation et de ménorragie. Cependant, les observations de Tomasi et *al.* (1997) ne sont pas en parfait accord avec ce cas, où il a enregistré un taux normal d'œstrogènes avec des cycles proches de la normale .ces observations peuvent s'expliquer par la modification du métabolisme des œstrogènes lors d'hypothyroïdie. En effet, l'hypothyroïdie entraîne la diminution de la concentration des protéines de transport des stéroïdes sexuels « SHBG Sex Hormon Binding Globulin », ce qui entraîne l'augmentation de la clairance métabolique des oestrogènes ainsi que la conversion périphérique de l'oestradiol biologiquement active en oestrone (Ain et *al.*, 1987). Ce catabolisme vient compenser l'hypersécrétion ovarienne, ce qui pourrait maintenir les oestrogènes à des taux physiologiques adéquats pour l'induction de l'ovulation et l'installation de cycles normaux.

III-1-2 Action par le biais des hormones thyroïdiennes et thyroïdienne

La thyroïde influe sur la fonction de reproduction non seulement par le biais de la prolactine mais aussi par action directe des hormones thyroïdiennes et thyroïdienne.

III-1-2-1 Mécanisme d'action de l'hormone thyroïdienne (TSH)

La TSH joue un rôle lutéotrope et son activité peut atteindre 1/5 de l'activité biologique de la HCG en raison de la forte homologie que présentent ces deux hormones (Wurfel, 1992). La TSH semble avoir aussi un effet stimulant sur la LH, en effet, Vaidya et *al.* (1993) ; Joshi et *al.* (1993) ont constaté que lors d'hypothyroïdie primaire, la TSH amplifie l'action de la LH sur l'ovaire en entraînant une hyperactivité ovarienne qui peut être à l'origine de l'installation de puberté précoce (forte œstrogénisation). Comme elle peut entraîner aussi l'apparition de kystes ovariens qui sont fréquemment rencontrés chez les femmes hypothyroïdiennes ne recevant pas de traitement par les gonadotrophines. Par ailleurs, Choux et *al.* (1995) ont rapporté qu'un taux trop élevé de TSH peut être à l'origine de l'insuffisance lutéale.

III-1-2-2 Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes peuvent agir sur l'activité ovarienne soit directement par le biais de leurs récepteurs, soit indirectement en faisant intervenir les gonadotrophines. En effet, plusieurs auteurs (Maruo et *al.*, 1987 ; Gerhad et *al.*, 1991 ; Maruo et *al.*, 1992 ; Tomasi et *al.*, 1997), s'accordent sur le rôle des hormones thyroïdiennes sur la potentialisation de l'action de la FSH sur l'ovaire ainsi que leur participation à la prolifération des cellules de la granulosa.

En outre, les hormones thyroïdiennes notamment la T3 possède des récepteurs nucléaires sur les cellules de la granulosa des follicules immatures par lesquels elle intervient dans les processus de différenciation cellulaire et de stéroïdogénèse d'où l'augmentation du niveau de synthèse et de sécrétion des œstrogènes et de la progestérone.

La baisse des concentrations en hormones thyroïdiennes lors d'hypothyroïdie pourrait être à l'origine de la diminution de la réponse des cellules de la granulosa à la FSH qui explique en partie l'infertilité des femelles hypothyroïdiennes.

Selon Lincoln et *al.* (1999), l'anovulation est estimée à 70% chez les femmes hypothyroïdiennes, le traitement substitutif corrige la stérilité chez les deux tiers des femmes présentant un dysfonctionnement ovulatoire.

les troubles de la reproduction tel que l'irrégularité menstruelle et œstrale, l'anovulation et la diminution des poids des ovaires et des utérus rencontrés chez les femmes hypothyroïdiennes peuvent être attribués à la perturbation des pics d'œstrogènes (Ortega et *al.*, 1990). En ce sens, Stuber et *al.* (1989) ; Fitko et *al.* (1996) ont constaté chez la truie hypothyroïdienne que les troubles de la stéroïdogénèse qui se traduisent par la baisse de l'activité ovarienne s'accompagnent de l'atrophie des ovaires. Par ailleurs, l'apport de T3 entraîne l'augmentation du nombre de follicules et de leur niveau de synthèse et de sécrétion d'œstrogènes (Gold et *al.*, 1965 ; Chan et *al.*, 1995).

III-1-2-3 Rôle des hormones thyroïdiennes sur le corps jaune et le trophoblaste

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle essentiel dans le maintien de la grossesse notamment durant les premiers stades de développement par leur action trophique sur le corps jaune et le trophoblaste (Maruo et *al.*, 1992 ; Gerber, 1993 ; Feldman et *al.*, 1996).

Par le biais de leurs récepteurs nucléaires, elles exercent un effet stimulateur sur l'activité stéroïdogène de ces deux structures, elles augmentent la synthèse et la sécrétion de la progestérone et des œstrogènes par le corps jaune par leur action stimulatrice sur les enzymes de conversion du pregnenolone en progestérone et d'aromatisation des androgènes en œstrogènes, comme elles interviennent aussi dans la stimulation de la synthèse de la HCG (human Chorionic Gonadotrophine) et de HPL (Hormone Placentaire Lactogène) par le trophoblaste (Maruo et *al.*, 1987 ; Maruo et *al.*, 1991 ; Maruo et *al.*, 1992).

III-1-2-4 Action des hormones thyroïdiennes sur l'utérus

Les hormones thyroïdiennes participent aussi aux développement de la muqueuse utérine lors de la préparation à la nidation soit par action directe en favorisant la transcription de

l'ADN et en stimulant le métabolisme par le biais de leur récepteurs nucléaires, soit indirectement par leur interaction avec les gonadotrophines et les stéroïdes sexuels.

Inuwa *et al.* (1996), dans une étude réalisée sur le rat hypothyroïdien, ils ont montré que la diminution du volume de l'endomètre été de 45%, celui de la couche musculaire été de 34% et la taille des cornes utérines se trouve aussi réduite, ces symptômes se trouvent nettement améliorés après un apport de la T4. En se sens, Kirkland *et al.* (1981) ont rapporté que lors d'hypothyroïdie, la diminution des concentrations des gonadotrophines FSH LH qui entraîne la baisse de l'activité ovarienne est à l'origine de la diminution de l'effet stimulant des œstrogènes sur les divisions cellulaires et la croissance des glandes endométriales.

Reddi *et al.* (1986) ; George *et al.* (1989) ; Johnson *et al.* (1997) ont décrit une hypoplasie de l'endomètre chez la brebis hypothyroïdienne.

III-2 Hypothyroïdie et grossesse

Les troubles de la fonction de reproduction à savoir, les troubles d'ovulation, la ménorragie, la métrorragie, l'aménorrhée enregistrés lors d'hypothyroïdie sont en défaveur d'un développement embryonnaire et fœtal normal. Il a souvent été rapporté que les femmes hypothyroïdiennes, en absence de traitement, présentent des grossesses à risque beaucoup plus que les femmes euthyroïdiennes. En effet, Mayer *et al.* (1998) ont constaté que le taux des avortements spontanés en cas d'hypothyroïdie sévère est estimé à 50% au cours du premier trimestre de la grossesse et le taux de mortalité périnatale est estimé à 20% selon Man (1975).

Le développement de la fonction thyroïdienne du fœtus s'effectue indépendamment du statut thyroïdien de la mère, cependant, une certaine quantité d'hormones thyroïdiennes maternelles semble être indispensable pour un développement embryonnaire et fœtal harmonieux notamment au début de la grossesse avant que la thyroïde fœtale ne soit fonctionnelle (Gerber, 1993 ; Schlienger *et al.*, 1993 ; Delange, 1994). La présence des récepteurs aux hormones thyroïdiennes sur les tissus fœtaux à des stades précoces de développement témoigne de leur rôle.

III-2-1 Statut thyroïdien maternel au cours de la grossesse

La grossesse entraîne de notables variations physiologiques de la glande thyroïdienne. Le premier fait remarquable est l'augmentation des besoins en iode qui s'explique par l'augmentation de la clairance rénale ainsi que par le passage transplacentaire d'une certaine quantité au cours du deuxième trimestre de la grossesse afin d'assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde fœtale.

Elle entraîne aussi la modification de certains paramètres qui sont à l'origine de l'augmentation de la taille de la glande thyroïde qui peut aller jusqu'à 20% de sa taille normale et qui s'accompagne de l'augmentation des taux de synthèse et de sécrétion la thyroxine T4 (Potter, 1980 ; Maruo et *al.*, 1992). Cette augmentation de l'activité thyroïdienne peut s'expliquer par l'augmentation du taux de TBG, comme elle peut être due aussi à l'effet TSH like de la HCG.

III-2-1-1 Augmentation des taux de la TBG

Au cours de la grossesse, les œstrogènes sécrétés à un taux élevé stimulent la synthèse hépatique des protéines de transport des hormones thyroïdiennes TBG (Thyroxin Binding Globulin). L'augmentation du taux de TBG entraîne la diminution des taux de T4 circulants, ce qui stimule la synthèse et la sécrétion de la TSH qui est à l'origine de l'augmentation de l'activité thyroïdienne d'où l'augmentation des taux de Thyroxine totale TT4 .

III-2-1-2 Effet TSH like de HCG

HCG, Hormone Chorionic Gonadotropin est une hormone glycoprotéique synthétisée par le trophoblaste. En raison de l'homologie structurale qu'elle présente avec la TSH, elle se fixe sur les récepteurs thyroïdiens et stimule la synthèse de la T4 d'où l'augmentation de la fraction libre (LT4).

La T4 libre sécrétée à un taux élevé exerce un rétrocontrôle négatif sur la cellule thyrotrope qui répond par la diminution du taux de synthèse et de sécrétion de la TSH. Selon Glinoe et *al.* (1990), il existe une corrélation positive entre les taux de HCG et de T4 libre durant le premier trimestre de la grossesse.

L'installation de ces deux mécanismes de variation des taux d'hormones thyroïdiennes libres (augmentation par la HCG et diminution par la TBG) simultanément semble être indispensable au bon déroulement de la grossesse.

Cependant, tout trouble entraînant la modification de ces paramètres se répercute sur les concentrations des hormones thyroïdiennes les rendant moins disponibles pour le fœtus, ce qui explique certains cas d'avortements précoces chez la femme hypothyroïdienne. Ceci a été confirmé par l'étude de Maruo et *al.* (1992), réalisée sur des femmes enceintes hypothyroïdiennes présentant des risques d'avortements, ils ont montré que le taux de TBG enregistré chez les femmes ayant avorté été plus bas que celui enregistré chez celles ayant mené leur grossesse à terme. en ce sens (Gerhard et *al.*, 1991) ont constaté que les femmes

ayant le taux le plus élevé en TBG présentent moins de complications lors de la délivrance, contrairement à celles ayant le taux le plus faible, la fréquence des avortements et des grossesses extra-utérines enregistrée est plus élevée.

La baisse du taux des protéines de transport pourrait être à l'origine de l'indisponibilité des hormones thyroïdiennes pour le fœtus, ceci pourrait être accentué par l'augmentation de la clairance métabolique placentaire des hormones thyroïdiennes. Potter (1980) a confirmé que les taux d'hormones thyroïdiennes enregistrés lors d'hypothyroïdisme qui sont inférieurs aux taux nécessaires à la grossesse sont à l'origine des avortements.

III-3 Impacts de l'hypothyroïdie sur la fonction de reproduction

Après avoir traité les interactions entre la fonction thyroïdienne et la fonction de reproduction, le rôle des hormones thyroïdiennes sur cette dernière ainsi que leurs mécanismes d'action, nous essayons dans cette partie de récapituler par les impacts de l'hypothyroïdie sur la reproduction et les différents troubles qui en découlent chez plusieurs espèces animales.

II-3-1 Impact sur le développement des gonades

Dans une étude réalisée sur les ruminants atteints d'hypothyroïdie spontanée ou rendus hypothyroïdiens Marmoiton (1991) a montré que ces derniers présentent un caractère d'immaturation sexuelle dénommée infantilisme génital. Dans une autre étude portant sur la thyroïdectomie des rats pré pubères, Ortega et *al.* (1990) ont constaté un retard dans le développement des ovaires et de l'utérus accompagné d'un retard de maturité sexuelle.

Chan et *al.* (1995) ont montré expérimentalement que le développement des gonades des souris est sensible à la déficience en hormones thyroïdiennes. Le traitement avec les antithyroïdiens entraîne l'atrophie ovarienne accompagnée par l'arrêt de la maturation folliculaire, cependant, le taux le plus élevé de grossesse est enregistré chez les femelles dont les taux de T4 sont élevés. En ce sens, Reddi et *al.* (1986) ont constaté que l'hypothyroïdie même subclinique entraîne des changements dégénératifs des organes génitaux qui expliquent l'infertilité du cheptel.

Nasseri et *al.* (1987a) ; Nasseri et *al.* (1987b); Biebermann et *al.* (1998) ont montré que dans le cas d'hypothyroïdie induite expérimentalement, le fonctionnement des ovaires des adultes est suspendu après un mois de traitement et le développement des ovaires immatures est arrêté.

III-3-2 Impact sur le cycle

L'hypothyroïdie entraîne des troubles du cycle chez la plus part des espèces. En effet, chez les ruminants, ils se traduisent par l'allongement de l'intervalle entre deux mises bas, entre deux oestrus voir l'anoestrus dans certains cas (Marmoiton, 1991).

La vache hypothyroïdienne présente des chaleurs silencieuses qui peuvent être à l'origine de son infertilité (MacDonald et *al.*, 1989). De même, Nelson et *al.* (1987) ont constaté que Le rat et le hamster hypothyroïdiens présentent des cycles oestriques anormaux. La supplémentation en thyroxine améliore nettement ces symptômes. La jument hypothyroïdienne présente des irrégularités des cycles oestriques, voir même l'arrêt des cycles et ses ovaires sont prédisposés à la formation des kystes. Le traitement avec un antiprolactinémique « la Bromocriptine » corrige 80 à 90% des insuffisances ovariennes (Dutertre, 1983).

III-3-3 Impact sur la gestation

Les troubles de déroulement de la gestation, à savoir les mortalités embryonnaires, les avortements, les mises bas dystociques et les mortalités périnatales rencontrés lors d'hypothyroïdie peuvent avoir plusieurs origines.

Au cours de l'hypothyroïdie, le dysfonctionnement ovarien qui se traduit par une hypo ou une hypersécrétion œstrogénique et qui se répercute sur le degré de développement de la muqueuse utérine peut expliquer en partie les mortalités embryonnaires et certains cas d'avortements. En ce sens, George et *al.* (1989) ont rapporté que le taux élevé d'œstrogènes peut être à l'origine d'avortement, ceci peut s'expliquer par l'augmentation de la fréquence des contractions du myomètre. À l'opposé, le même auteur a signalé que les avortements peuvent être dus aussi à l'inertie utérine.

Lors d'hypothyroïdie, la diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes entraînent non seulement la diminution du métabolisme de base de l'organisme mais surtout la diminution du métabolisme utérin, d'où l'insuffisance des contractions utérine qui sont à l'origine des mises bas dystociques, de mortalités périnatales et des retentions placentaires.

L'augmentation des risques d'avortements et de mortalités périnatales pourrait aussi être dus à l'hypoperfusion qui réduit le passage transplacentaire d'autres hormones et substances indispensables pour le développement embryonnaire et fœtal (Schlienger et *al.*, 1993).

III-4 Effet des antithyroïdiens sur le fœtus

Les substances antithyroïdiennes d'origine alimentaire ou de synthèse (ATS) sont capables de traverser la barrière placentaire et provoquer un dysfonctionnement thyroïdien chez le fœtus, Ce qui entraîne des anomalies et des malformations congénitales, tel que, le crétinisme, les troubles neurologiques, un retard de croissance et peut atteindre même les organes génitaux.

Les antithyroïdiens de synthèse (PTU et carbimazole) utilisés chez la femme enceinte afin de traiter l'hyperthyroïdie entraînent un hypofonctionnement thyroïdien qui s'exprime par un goitre fœtal. Ce goitre peut constituer l'une des causes de dystocie par déflexion de la tête lors de l'accouchement. A cet effet, des injections intra amniotique de thyroxine sont préconisées pour des femmes hypothyroïdiennes afin de prévenir ces anomalies.

Nasseri et *al.* (1986) ; Nasseri et *al.* (1987b) ont montré que chez la brebis, le passage transplacentaire de la thio-urée entraîne des avortements. L'examen des agneaux ou des avortons issus de ces gestations a montré que ces derniers sont atteints d'hypothyroïdisme accompagné de dégénérescence ovarienne. Le degré de sévérité de ces signes est en fonction du temps de survenue de l'hypothyroïdie maternelle au cours de la gestation.

Il existe des variations entre espèces concernant le temps d'apparition de ces symptômes, en effet, chez la chèvre quelques jours seulement suffisent , cependant, chez la brebis, les symptômes n'apparaissent qu'après deux mois et demi de prise de thio-urée (Nasseri et *al.*, 1987a). En ce sens, Grongnet (1982), dans une étude réalisée sur les vaches ayant consommé un aliment riche en colza, il a montré que les antithyroïdiens (isothiocyanates) ont un effet irritant sur l'appareil génital de la mère et un retard de croissance fœtal.

PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL ET METHODES

I- Matériel et Méthodes

Notre travail a été réalisé au niveau de l'animalerie du laboratoire vétérinaire de Draa Ben Khedda dans la wilaya de Tizi-ouzou. Ce travail a porté sur des lapines reproductrices alimentées avec un aliment à base de graines de colza incorporée à un taux de 25 % afin d'étudier son impact sur les performances de reproduction.

I-1- Matériel

I-1-1- Animaux

L'essai a été réalisé en deux séries successives portant sur un total de 26 lapines issues du centre d'élevage de la coopérative Apicole sis à Djebba commune de Ouaguenoune, Ces femelles sont âgées de 4 à 5 mois, d'un poids moyen allant de 2400 à 2800 g et ont fait l'objet de deux mises à la reproduction.

Ces lapines ont été réparties en deux lots : un lot T recevant l'aliment témoin T et un lot C recevant l'aliment C à base de graines de colza.

Les femelles du lot C ont reçu cet aliment pendant une période d'adaptation de deux mois avant la mise à la saillie.

I-1-2- Formulation de l'aliment

Deux aliments isoprotéiques ont été formulés sur la base de la composition physico-chimique des matières premières utilisées d'après les tables de l'INRA (Anonyme 2004).

Un aliment expérimental appelé aliment C contenant 25% de graine de colza et un aliment témoin T

La graine de colza est issue d'un mélange de deux variétés « 00 » Fantasio et Jura cultivées à l'Institut Technique des Grandes Cultures de Oued Semer.

La composition chimique de la graine de colza a été déterminée par la méthode de kdjeldal pour les protéines, ADL et ADF par la méthode de van soest (1985) et la cellulose brute par la méthode de Weende.

La composition centésimale et la composition chimique des deux aliments sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 4 : composition centésimale des aliments

Matière première	Taux d'incorporation (%) pour l'aliment T	Taux d'incorporation (%) pour l'aliment C
Maïs	20	0
orge	30	20
Luzerne	29	29
Tourteau de soja	20	15
graine de colza	0	25
Son de blé	0	0
Paille	0	10
CMV	1	1

Tableau 4a : composition chimique des deux aliments T et C

Composition chimique	Aliment témoin T (%)	Aliment Colza C (%)
Protéines	17.43	17.68
Matières Grasses	2.25	10.28
Cellulose Brute	11.5	14.63
NDF	23.48	28.29
ADF	13.24	16.59
ADL	2.88	3.5
Energie Digestible	2663	2897

I-2- Méthodes

I-2-1- Test des aliments sur les animaux

Les aliments formulés ont été testés sur des lapines en âge de reproduction, élevées dans des cages individuelles disposées en Flat-deck, elles sont alimentées ad libitum, l'éclairage est de 16/24h.

I-2-2- Mise en reproduction

Les femelles des deux lots sont présentées aux mâles dans la cage de ce dernier.

1-2-2- Prélèvements sanguins

Après une saillie positive, des prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la veine marginale de l'oreille une heure et demie après la saillie puis une fois par semaine jusqu'à la mise bas.

Le sang est récupéré dans des tubes héparinés, centrifugé immédiatement à une vitesse de 5000 tr/mn pendant 5 mn à une température de 4°C.

Le plasma récupéré est congelé à -20°C.

Les plasmas issus des prélèvements ont été dosés afin de déterminer les taux des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) ainsi que les taux des stéroïdes sexuels (progestérone et oestradiol).

Les dosages ont été effectués sur les plasmas prélevés à 1 heure et demie, 8 jours et 30 jours après saillie positive.

I-2-3- Prélèvement d'organes

Des prélèvements d'organes (thyroïde, ovaires, utérus) ont été effectués sur les animaux des deux lots

La thyroïde est prélevée les femelles adultes et sur les lapereaux à la naissance (nés vivants et morts nés).

Les ovaires et les utérus sont prélevés sur les femelles prépubères âgées de deux mois ainsi que sur les femelles adultes des deux lots T et C.

Les organes prélevés sont immédiatement pesés puis fixés dans du formol à une concentration de 10% durant 48 heures. Les échantillons sont alors placés dans des cassettes, rincés à l'eau du robinet puis portés dans un automate d'inclusion dans lequel sont disposés :

- 7 bains d'alcool de concentration croissante, 50°, 70°, 90°, 95° et 3 bains d'alcool absolu à 100° pour la déshydratation.
- 3 bains de xylène pour le drainage de la paraffine.
- 2 bains de paraffine pour l'inclusion.

Les échantillons séjournent pendant 2h dans chacun des bains.

L'étape suivante est l'enrobage et la confection des blocs dans de la paraffine.

Les blocs formés sont coupés au microtome. Des coupes ultrafines de 1µm sont réalisées.

Les rubans contenant l'échantillon sont récupérés et déposés sur des lames port objet. Les lames sont portées à l'étuve à 40°C pendant 1/4h pour le déparaffinage.

Les lames sont alors placées dans une batterie de coloration contenant :

- 6 bacs de xylène pour le déparaffinage.
- 4 bacs d'alcool, deux bacs d'alcool absolu à 100⁰ et deux à 96⁰ pour la réhydratation
- 2 bacs d'eau de robinet pour le rinçage
- 2 bacs d'Hémalum successifs pour la coloration des noyaux.
- 2 bacs d'eau pour le rinçage
- 1 bac de bicarbonates de Lithium
- 1 bac d'eau de robinet pour le rinçage
- 1 bac d'éosine pour la coloration du cytoplasme
- 3 bacs d'eau pour le rinçage.
- 1 bac d'alcool.
- 4 bacs de xylène pour l'éclaircissement

Le déplacement des échantillons est automatique et le temps de passage dans chaque bac est de 30 secondes.

Le montage est réalisé avec une goutte d'eukit qui est déposée sur la lame que l'on recouvre avec une lamelle. Les lames sont trempées dans du xylène pour l'éclaircissement puis séchées

I-2-4- Mesure des Paramètres

Au cours de cette étude, plusieurs paramètres ont été mesurés à savoir

I-2-4-1- Paramètres de reproduction

Les paramètres zootechniques mesurés sont :

$$\text{Taux de réceptivité} = \frac{\text{Nombre de femelles saillies}}{\text{Nombre de femelles mises en reproduction}} \times 100$$

$$\text{Taux de fertilité} = \frac{\text{Nombre de femelles mettant bas}}{\text{Nombre de femelles saillies}} \times 100$$

$$\text{Prolificité} = \frac{\text{Nombre de nés totaux}}{\text{Nombre de femelles mettant bas}}$$

$$\text{Taux de mortalité} = \frac{\text{Nombre de nés totaux} - \text{Nombre de nés vivants}}{\text{Nombre de nés totaux}} \times 100$$

I-2-4-2-Dosages hormonaux

Les hormones thyroïdiennes FT3, FT4 et les stéroïdes sexuels œstradiol et progestérone sont dosées par la technique Electrochimiluminescence automatique Elecsys 2010 au niveau d'un laboratoire d'analyses médicales.

I-2-4-3- Préparation des échantillons histologiques

Les coupes histologiques sont observées et analysées
En plus de ces paramètres mesurés, certaines observations ont été notées au cours de l'expérimentation tel que, le comportement des animaux, la durée de gestation et l'aspect des lapereaux à la naissance.

I-2-5- Analyse statistique des données

Les paramètres zootechniques et biochimiques obtenus ont fait l'objet d'une analyse statistique à l'aide du logiciel R (R Development Core Team, 2009) et en utilisant les packages "agricolae" (de Mendiburu, 2010).

RESULTATS ET DISCUSSION

RESULTATS ET DISCUSSION

II- Résultats et Discussion

Les résultats de cette étude qui a porté sur l'alimentation de lapines en reproduction avec un aliment à base de graine de colza sont présentés en 4 parties :

- Détermination des paramètres de reproduction des lapines des lots T et C ;
- Pesée des organes : thyroïde, ovaires et utérus ;
- Variation des taux hormonaux (T3, T4, E₂, Pg) au cours de la gestation ;
- Etude histologique des organes : thyroïde, ovaires et utérus

II-1- Paramètres de la reproduction

II-1 -1- Réceptivité

Les résultats de réceptivité des femelles des deux lots T et C sont illustrés par la figure10.

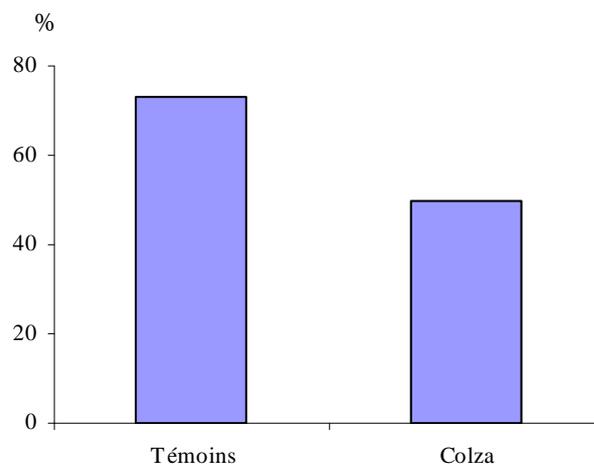


Figure 10 : Taux de réceptivité des femelles des deux lots T et C

L'analyse des résultats de réceptivité des lots T et C montre une différence significative 73,06 vs 50% respectivement.

Le taux de réceptivité du lot T est sensiblement proche du résultat obtenu par Zerrouki et *al.* (2005) qui est de 77%, quant au lot C, la réceptivité se trouve fortement affectée par le régime alimentaire contenant la graine de colza.

Le suivi des femelles nous a permis de constater que parmi les femelles n'ayant pas accepté la saillie certaines d'entre elles présentaient une agressivité

Les glucosinolates contenues dans la graine de colza pourraient être à l'origine de la baisse du taux de réceptivité ainsi que du comportement d'agressivité de certains individus.

A la différence des espèces cyclées, la lapine ne présente pas de cycle régulier mais elle est en oestrus plus au moins permanent, ceci est dû au chevauchement de vagues de follicules qui arrivent à maturité et qui sécrètent de quantités croissantes d'œstrogènes responsables du comportement sexuel. Par ailleurs les antithyroïdiens contenus dans l'aliment des femelles du lot C entraînent un hypofonctionnement thyroïdien qui est responsable des troubles de la stéroïdogénèse.

Ces troubles peuvent avoir deux origines et expliquent la baisse de la réceptivité dans les deux cas, soit la baisse du comportement sexuel ou l'agressivité.

L'hypothyroïdie caractérisée par la baisse des niveaux de T3/T4 influe sur le niveau de synthèse et de sécrétion des œstrogènes par les cellules de la granulosa du fait de leur action directe ou encore par la diminution de la sensibilité de ces dernières à la FSH, ceci conduit à la diminution des taux d'œstrogènes ce qui pourrait expliquer la baisse du comportement sexuel. Dans l'autre cas, l'hyperprolactinémie qui survient presque souvent dans les cas d'hypothyroïdie pourrait être à l'origine de la dysendocrinie ovarienne.

Un taux élevé de prolactine inhibe l'aromatase et entraîne une hyperandrogénisation qui pourrait expliquer l'agressivité de certaines femelles du lot C, ce qui est comparable à l'hirsutisme chez l'homme.

II-1-2- Fertilité

La fertilité des femelles des deux lots T et C est représentée par la figure 11.

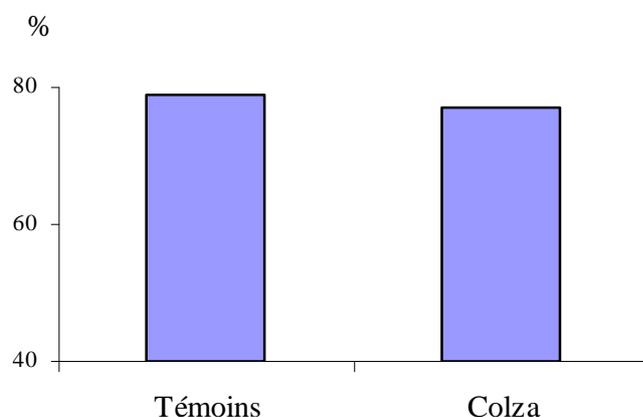


Figure 11 : Taux de fertilité des femelles des deux lots T et C

Nos résultats montrent que la fertilité des femelles du lot C est comparable à celle enregistrée dans le lot T 76,92% vs 78,95% respectivement, ces taux sont légèrement plus élevés que le résultat obtenu par Zerrouki et *al.* (2005) sur des lapines de population locale alimentées avec un aliment standard du commerce qui est de 73.4%.

La fertilité des femelles du lot C n'est pas affectée par le régime alimentaire contenant les glucosinolates qui provoquent des troubles de la fonction de reproduction ; Ce qui explique la variabilité qui existe entre les individus du même lot. Bien que la réceptivité soit nettement plus faible que celle des témoins, les femelles ayant accepté la saillie ont mené leur gestation à terme au même titre que les femelles du lot témoin. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par Etienne et *al.* (1990) sur des truies ayant consommé des aliments contenant le tourteau de colza à différent taux d'incorporation 0%, 7%, 14% et 20%, ils ont enregistré le taux de fertilité le plus élevé dans le lot des truies ayant consommé un aliment à 20% de tourteau qui est de 82% contre 81% chez les truies du lot témoin (à 0% d'incorporation). Beale et *al.* (1992), ont constaté que la fertilité des chiennes hypothyroïdiennes n'est pas affectée, ils ont enregistré un taux de gestation de 90,5%.

II-1-3- Prolificité

Les résultats de prolificité enregistrés chez les lapines des deux lots T et C sont illustrés par la figure 12.

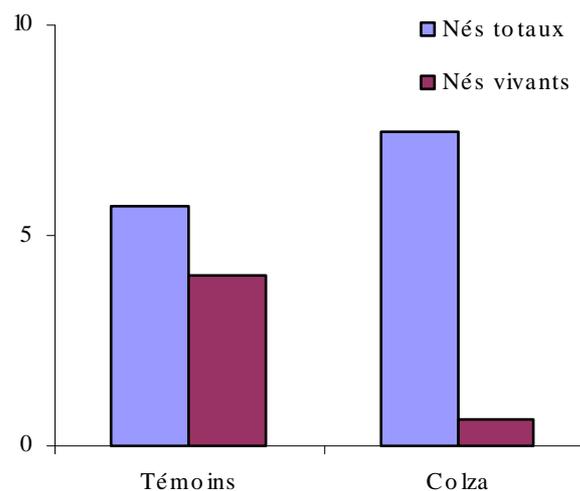


Figure 12 : Taux de prolificité des femelles des deux lots T et C

La taille de portée à la naissance enregistrée chez les femelles du lot C est légèrement plus élevée (1,8 lapereaux) que celle enregistrée chez les femelles du lot témoin 7,5 vs 5,7 lapereaux nés respectivement.

Nos résultats nous ont permis de constater que le colza contenu dans l'aliment des femelles du lot C n'a pas affecté le taux d'ovulation qui constitue l'une des composantes principales déterminant la taille de portée à la naissance, ce qui est en accord avec les résultats obtenus par Etienne et *al.* (1987) sur des truies alimentées avec des aliments contenant 20% de tourteau de colza issus de variétés différentes, Jet neuf à forte teneur en glucosinolates et tandem à faible teneur comparées à un lot témoin. Ils ont enregistré un taux d'ovulation plus élevé dans le lot Jet neuf (17,55%) que chez les femelles des lots Tandem et témoin où les taux d'ovulation sont de 16,64% et 16,67% respectivement.

II-1-4- Mortalité périnatale

La figure 13 illustre les résultats de mortalité périnatale enregistrés chez les femelles des deux lots T et C.

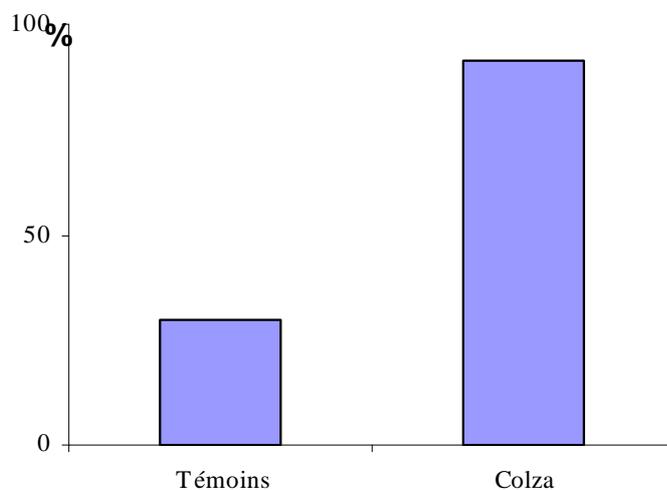


Figure 13 : Taux de mortalité périnatale chez les femelles des deux lots T et C

L'analyse des résultats de la mortalité périnatale enregistrés chez les femelles des lots T et C montre une différence très hautement significative 29,47% pour le lot T et 91,6% pour le lot C. pour un taux d'ovulation pratiquement identique et une taille de portée légèrement plus élevée chez les femelles du lot C, la viabilité des lapereaux se trouve fortement diminuée

où un grand nombre de lapereaux (91,6%) meurent dans les 48-96h post partum. En effet, nous avons enregistré un taux de viabilité de 8,4% seulement contre 70,5% dans le lot T.

Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par Etienne *et al.* (1987), dans une étude réalisée sur des truies consommant le tourteau de colza de variété Jet neuf et Tandem, ils ont enregistré un taux de mortalité au sevrage de 30,15% dans le lot Jet neuf, contre 19,84% dans le lot témoins, les mêmes résultats ont été rapportés par Manns *et al.* (1963) ; Devilat *et al.* (1971) ; Saben *et al.* (1971). La viabilité post natale des porcelets est fortement diminuée lorsque les mères avaient consommé du tourteau de colza.

Durant notre étude certaines observations nous ont permis de constater un certain nombre d'anomalies chez les lapines alimentées avec l'aliment C. En effet la durée de gestation est plus longue d'une moyenne de 36 jours, certaines femelles présentent des anomalies de la portée à la mise bas, un taux de mort nés de 50 à 100%, les lapereaux présentant une peau infiltrée d'un aspect huileux (Photo suivante)



Photographie représentant les lapereaux T et C à la naissance

Les résultats obtenus sur les performances de reproduction des lapines montrent que les glucosinolates contenus dans le régime alimentaire des femelles du lot C affectent différemment les individus. Ce qui explique la différence de leurs réactions vis-à-vis du traitement exprimée par le taux de réceptivité. Chez Les femelle ayant accepté la saillie, il semble que la fonction ovarienne n'a pas été affectée, ce qui explique leur taux de fertilité et prolificité comparables à ceux des femelles du lot T. Les glucosinolates contenus dans cet

aliment n'auraient probablement pas atteint un seuil de toxicité pouvant entraîner des troubles de la fonction ovarienne d'où dépendent la fertilité et la proliféricité. Toutefois, un effet même modéré des glucosinolates n'est pas à écarter du moins sur les femelles dont la durée de gestation était longue.

La prolongation de la durée de gestation pourrait être due aux dérivés toxiques des glucosinolates qui traversent la barrière placentaire entraînant un dysfonctionnement surrénalien d'où la diminution des corticostéroïdes surrénaliens qui sont à l'origine du déclenchement du travail lors de la mise bas ; ou encore à l'inertie utérine qui résulte de la diminution du niveau du métabolisme de base qui caractérise l'hypothyroïdie.

Cependant, la présence du colza dans le régime alimentaire des mères affecte profondément la viabilité des fœtus et des lapereaux d'où le taux de mortalité élevé. Ceci résulte du passage transplacentaire des dérivés de dégradation des glucosinolates par l'organisme maternel notamment les antithyroïdiens (thiocyanates et isothiocyanates) qui entraînent une diminution du métabolisme basal chez le fœtus et un retard de croissance. Comme il peut exister d'autres substances autres que les antithyroïdiens qui sont toxiques pour l'organisme fœtal et qui entraînent la mortalité fœtale ou postnatale. Ce taux élevé de mortalité pourrait s'expliquer aussi par l'effet des antithyroïdiens sur l'organisme maternel.

Les antithyroïdiens qui entraînent une hypothyroïdie maternelle pourraient être à l'origine d'hypoperfusion placentaire, ce qui diminue le flux des substances nutritives et d'hormones nécessaires à la croissance et au développement fœtal, ce qui peut expliquer en partie les anomalies observées chez les morts nés présentant une peau infiltrée. En ce sens, Schlienger et *al.* 1993 a rapporté que l'hypoperfusion est responsable de l'augmentation de risques d'avortements et des mortalités périnatales.

II-2- Anatomie des organes

Les résultats des pesées effectuées sur les organes prélevés sur les mères et les petits sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Poids des différents organes

Poids (g)	Col adulte	Tém adulte	Col petit	Tém petit
ovaires	0,11	0,368	0,0072	0,027
Utérus	11,41	9,81	0,205	1,292
Thyroïde (g)	-	-	1,12	0,12

II-2-1- La thyroïde

La pesée de la thyroïde a été effectuée sur des lapereaux à la naissance, et des morts nés du lot C (Planche I)

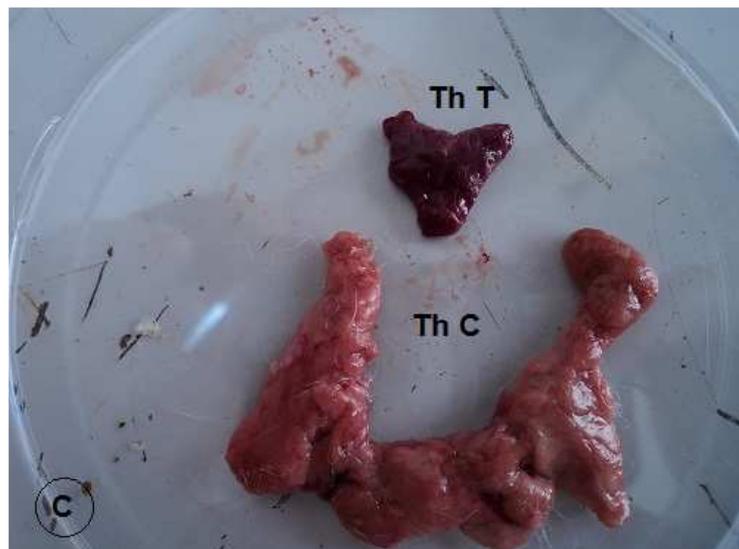


Planche I : Photographie de la thyroïde des lapereaux à la naissance du lot et du lot C
A- Lapereau né des mères alimentées avec l'aliment colza (C)
B- Lapereau né des mères Témoins (T)
C- Th T : Thyroïde T, Th C : Thyroïde C

Les résultats obtenus montrent une nette différence de poids de la thyroïde des lapereaux issus du lot C qui est 9 fois plus élevé que celui de la thyroïde des lapereaux du lot T (1,12g vs 0.125g).

Nos résultats sont conformes à ceux obtenus par Etienne et *al.* (1987) qui ont enregistré chez des porcelets issus des mères ayant consommé le tourteau de colza Jet neuf un poids de la thyroïde 10 fois plus élevé que celui des témoins contre seulement 3 fois chez les porcelets du lot Tandem. Les mêmes résultats ont été obtenus par Devilat et *al.* (1971) sur des porcelets morts nés.

Ces résultats témoignent le passage transplacentaire des substances goitrigènes contenues dans le colza consommé par les mères qui pourraient entraîner une hypothyroïdie que la thyroïde fœtale tend à compenser par l'augmentation de son volume d'où l'hypertrophie.

II-2-2- Les organes reproducteurs

La pesée des ovaires et des utérus prélevés sur des femelles adultes et pré pubères des deux lots T et C montre que les organes des femelles du lot C sont beaucoup moins lourds que ceux des femelles du lot T. Les lapines prépubères semblent être plus affectées par les substances antithyroïdiennes ; en effet le poids de leurs ovaires est de 3,5 fois plus faible que celui des témoins et celui des utérus est de 6 fois plus faible. Pour les femelles adultes, nous avons enregistré un poids des ovaires de l'ordre de 3 fois plus faible que celui des témoins, pour les utérus nous n'avons enregistré aucune différence de poids.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de Reddi et *al.* (1986) qui ont constaté que l'hypothyroïdie entraîne la dégénérescence des organes génitaux. Chan et *al.* (1995) ont montré que le traitement avec les antithyroïdiens entraîne l'atrophie des ovaires.

Les petits issus des mères ayant consommé l'aliment à base de colza durant une longue période sont plus affectés par les substances antithyroïdiennes ont entraîné d'une part l'hypertrophie de leur thyroïde et d'autre part l'atrophie de leurs organes génitaux.

II-3- Dosages biochimiques

Les résultats des dosages biochimiques sont présentés dans le tableau 6 et illustrés par les figures 14, 15, 16,17.

Tableau 6 : variations des concentrations des hormones T3, T4, oestradiol et progestérone au cours de la gestation chez les femelles des lots C et T

Hormones	Colza	Témoin
T3 (pg/ml)		
t ₁	5.12	4.36
t ₃	2.76	3.41
T4 (ng/ml)		
t ₁	15.83	12.91
t ₃	6.13	10.18
Œstradiol (pg/ml)		
t ₁	28.55	21.49
t ₂	25.93	13.49
t ₃	26.05	19.82
Progestérone (ng/ml)		
t ₁	27.68	15.11
t ₂	12.89	10.07
t ₃	8.21	11.41

t₁ 1h.30mn après saillie ; t₂ une semaine après saillie ; t₃ 30^{ème} jours de gestation

La figure 14 représente les variations des concentrations de T3 au cours de la gestation enregistrées chez les femelles des lots T et C. Ces résultats montrent que le taux de T3 enregistré le 1^{er} jour de saillie est légèrement plus élevé chez le lot C que celui du lot T avec des différences non significatives. Alors que le taux enregistré à t₃ (30^{ème} jours de gestation) est plus élevé chez les femelles du lot T que celui enregistré chez les femelles du lot C.

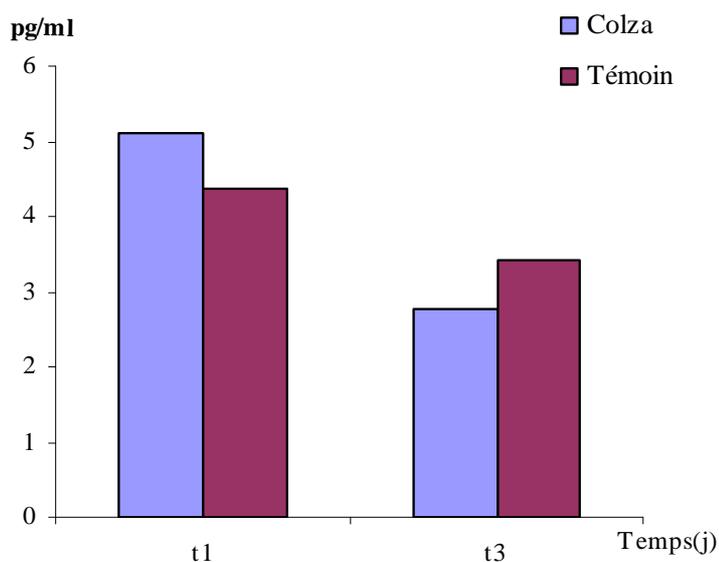


Figure 14 : Variation des taux de T3

Nous remarquons une diminution des concentrations des taux de T3 au cours de la gestation dans les deux lots mais avec des variations plus marquantes dans le lot C. en effet, le taux enregistré au 30^{ème} jour de gestation est deux fois moins élevé que celui enregistré le 1^{er} jour de saillie 5,12pg/ml vs 2,76pg/ml respectivement. Pour le lot T, les variations des concentrations de T3 entre le 1^{er} et le dernier jour de gestation sont très faibles 4,36pg/ml vs 3,41pg/ml respectivement.

La figure 15 représente les variations des concentrations de T4 au cours de gestation enregistrées chez les femelles des lots T et C.

Les concentrations de la T4 enregistrées au cours de la gestation chez les femelles des deux lots T et C suivent les mêmes variations que celles de la T3.

Le taux de T4 enregistré à t₁ est plus élevé chez les femelles du lot C que celui des femelles du lot T 15,83ng/ml vs 12,91ng/ml respectivement.

Les concentrations de T4 diminuent au cours de la gestation pour atteindre un taux à t₃ de 2,5 fois moins celui enregistré à t₁ (6,13ng/ml vs 15,83ng/ml) alors que pour le lot T, les variations entre t₁ et t₃ sont très faibles 12,91ng/ml vs 10,18ng/ml respectivement.

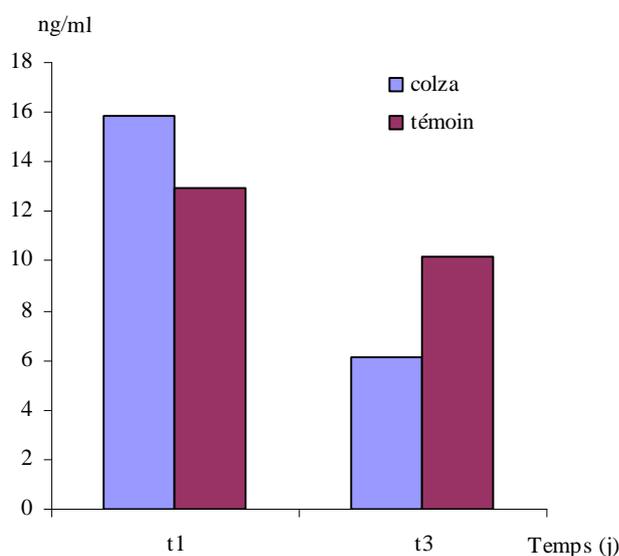


Figure 15 : Variation des taux de T4

La figure 16 représente les variations des concentrations de l'œstradiol enregistrées au cours de la gestation chez les femelles des lots T et C.

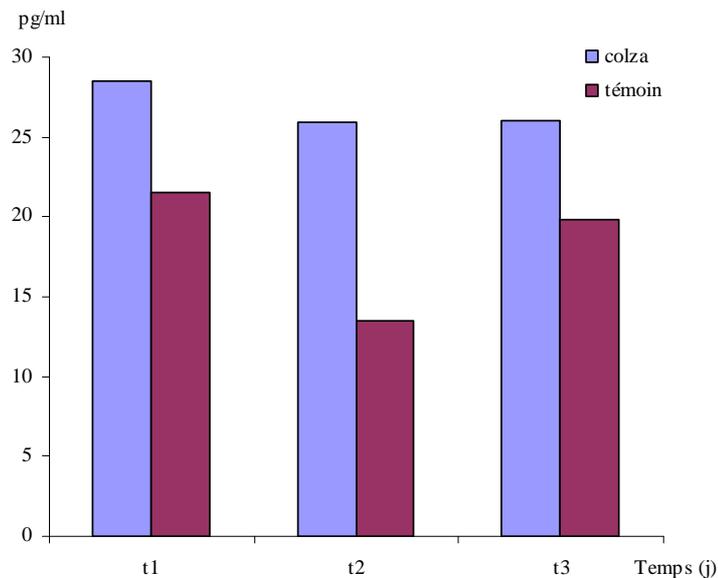


Figure 16 : Variation des taux d'Oestradiol

Ces résultats montrent que les concentrations d'œstradiol enregistrées chez les femelles du lot C sont plus élevées que celles du lot T. Ces concentrations se maintiennent à des niveaux élevés au cours de la gestation avec des variations négligeables contrairement aux variations enregistrées chez les femelles du lot T qui sont plus marquées. On a enregistré une chute des concentrations entre t_1 et t_2 21,49 pg/ml vs 13,49 pg/ml pour reprendre et atteindre un taux à t_3 comparable à celui enregistré à t_1 .

La figure 17 représente les variations des concentrations de progestérone au cours de la gestation enregistrées chez les femelles des lots T et C.

Les variations des concentrations de la progestérone chez les femelles du lot T au cours de la gestation suivent celles des œstrogènes. Les taux diminuent légèrement entre t_1 et t_2 puis reprennent à t_3 , tandis que chez les femelles du lot C, les variations sont très importantes notamment entre t_1 et t_2 27,68ng/ml vs 12,89ng/ml.

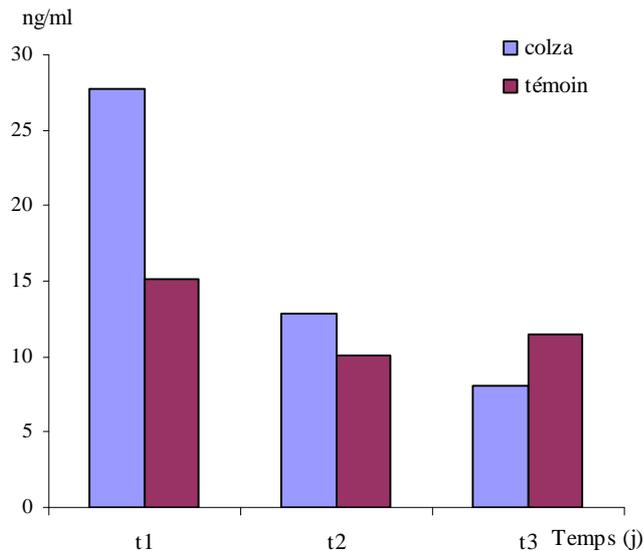


Figure 17 : Variation des taux de progestérone

Les résultats des dosages des hormones thyroïdiennes T3 et T4 et des stéroïdes sexuels, œstradiol, progestérone ne révèlent pas de différences significatives entre les deux lots T et C. Toutefois, les variations des concentrations au cours de la gestation sont plus importantes chez les femelles du lot C que celles du lot T sauf pour l'œstradiol qui se maintient à des taux élevés durant toute la période de gestation.

Les concentrations de T3 et T4 enregistrées le premier jour de saillie sont légèrement plus élevées chez les femelles du lot C ayant consommé le colza par rapport à celles du lot T. Ces résultats corroborent ceux obtenus par Etienne et *al.* (1990) sur des truies ayant consommé le tourteau de colza à différents taux d'incorporation, ils ont enregistré des taux de T3 de 1,96ng/ml vs 1,67ng/ml et des taux de T4 de l'ordre de 50,5ng/ml vs 49,2ng/ml chez les femelles des lots de 20% et 0% de tourteau de colza respectivement.

Cette légère augmentation des concentrations de T3 et T4 enregistrées chez les femelles du lot C à t₁ pourrait s'expliquer par la réaction de l'axe thyroïdien à une hypothyroïdie subclinique provoquée par les antithyroïdiens, thiocyanates et isothiocyanates contenus dans la graine de colza.

La diminution des concentrations de T3 et T4 entraîne la levée de l'inhibition sur la TRH, ce qui par conséquent augmente les concentrations de TSH entraînant l'augmentation des niveaux de synthèse des hormones thyroïdiennes.

Parallèlement, l'augmentation des concentrations d'œstradiol et de progestérone chez les femelles du lot C confirme l'effet des substances antithyroïdiennes du colza sur la fonction

thyroïdienne et celle de reproduction, en effet, l'hypothyroïdie subclinique entraîne l'installation d'une hyperprolactinémie modérée qui entraîne l'augmentation des concentrations des gonadotrophines FSH, LH par conséquent celles des œstrogènes et de la progestérone.

Au cours de la gestation chez les lapines du lot C, les rapports œstradiol/progestérone varient de façon très inégale, ils sont de l'ordre de 1,03, 2,01, 3,17 comparativement à ceux enregistrés chez les femelles du lot T qui subissent de faibles variations qui sont de l'ordre de 1,42, 1,33 et 1,7 à t_1 , t_2 , t_3 respectivement.

Ce déséquilibre qui se traduit par la chute des concentrations de la progestérone et l'augmentation des concentrations d'œstradiol pourrait s'expliquer par l'action directe de la prolactine sur la stéroïdogénèse ovarienne, en stimulant le catabolisme de la progestérone et l'aromatisation des androgènes en œstrogènes. Ce déséquilibre du rapport des concentrations œstradiol/progestérone au cours de la gestation pourrait être responsable des troubles de la croissance embryonnaire et fœtale, d'où le taux élevé de mortalité pré et post natale.

Une diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes chez les femelles du lot C de l'ordre de 1,85 fois pour la T3 et de l'ordre de 2,6 fois pour la T4 a été enregistré au 30^{ème} jours de gestation. Contrairement au lot T où la diminution des concentrations de T3 et T4 sont très faibles.

Cette diminution des concentrations de T3 et T4 pourrait être liée au maintien des taux élevés des œstrogènes durant toute la période de gestation qui ont pour effet l'augmentation de la synthèse hépatique de la TBG entraînant la diminution des taux de T3 et T4 libres et donc leur disponibilité pour les fœtus, Ce qui expliquerait en partie le taux élevé de mortalité fœtale et postnatale enregistré chez ces femelles.

Les substances antithyroïdiennes thiocyanates et isothiocyanates issues de la dégradation des glucosinolates contenues dans la graine de colza entraînent une hypothyroïdie qui se répercute sur la fonction de reproduction par un déséquilibre des rapports oestradiol/progestérone au cours de la gestation. La diminution du métabolisme de base et le déséquilibre des rapports oestradiol/progestérone expliquent en partie les mortalités fœtales et postnatales.

II-4- Etude histologique

L'étude histologique des organes prélevés sur les morts nés, nouveaux nés, femelles pré pubères et adultes des deux lots T et C a permis de confirmer les résultats obtenus sur les paramètres zootechniques et biochimiques obtenus ainsi que les modifications anatomiques observées.

II-4-1- La thyroïde

La photomicrographie de planche II.A, représente une coupe histologique de la thyroïde de lapereaux témoin observée en microscopie photonique au grossissement 1000, met en évidence la présence de quelques follicules thyroïdiens de petite taille.

La photomicrographie de la planche II.B représente une coupe histologique de la thyroïde de lapereaux issus du lot C observée en microscopie photonique au grossissement 1000, elle montre une abondance du tissu adipeux et absence de follicules thyroïdiens.

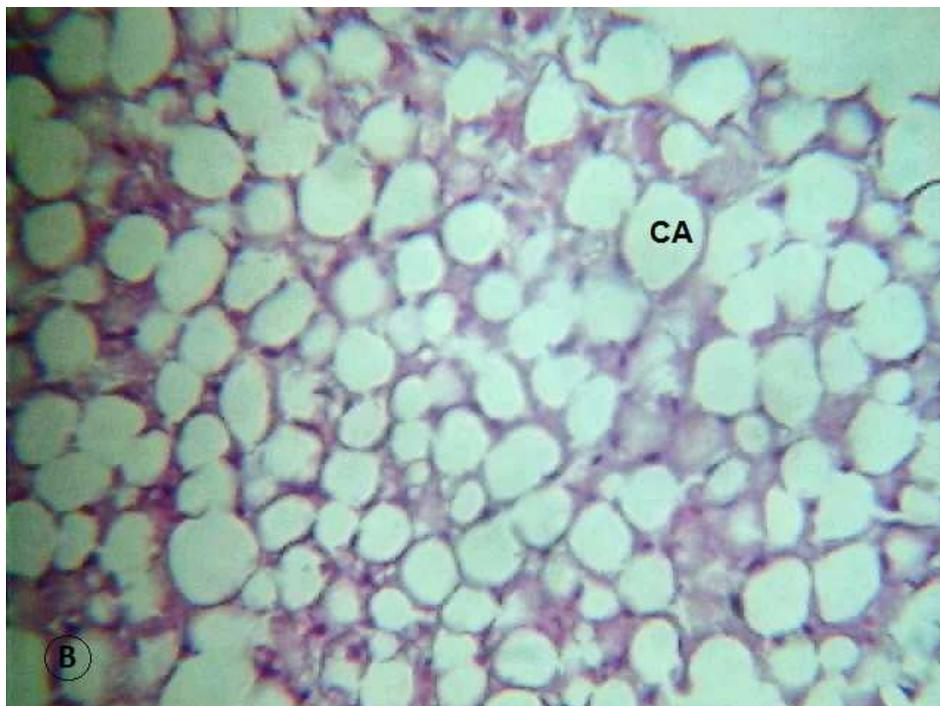
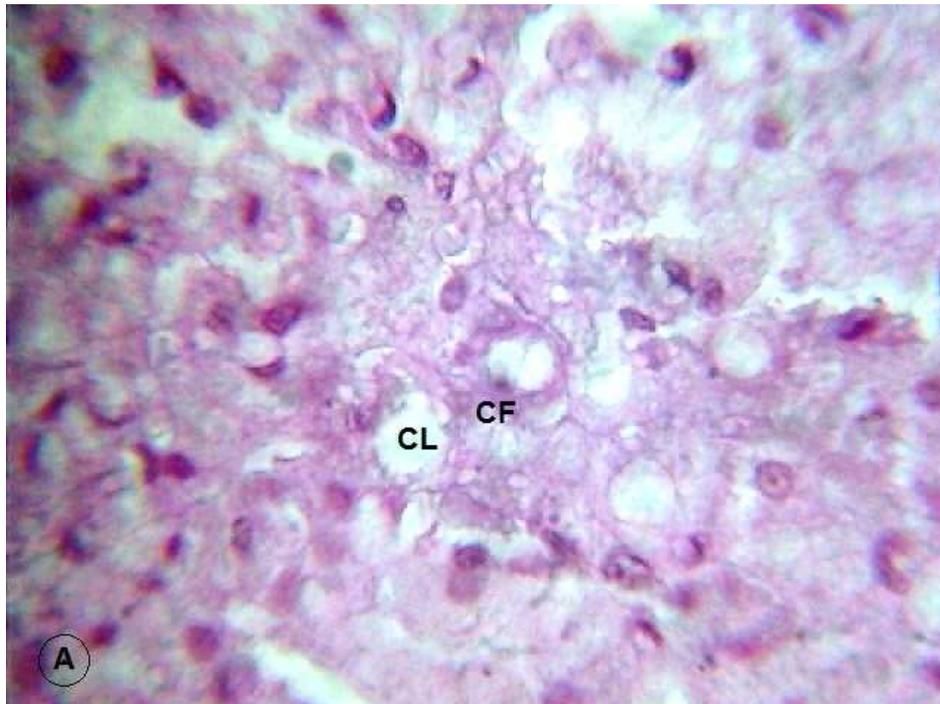


Planche II : Photomicrographie de la thyroïde de lapereau Gx1000

A- Témoin (T)

B- Colza (C)

CA : Cellule Adipeuse, CF : cellule Folliculaire, CL : Colloïde

L'analyse des photomicrographies de la planche II révèle des différences histologiques de la glande thyroïde des lapereaux issus des deux lots T et C. La thyroïde des lapereaux du lot T présente une structure folliculaire normale, tandis que celle des lapereaux du lot C a subi des remaniements qui consistent au remplacement du tissu thyroïdien par du tissu adipeux, cette modification structurale pourrait être due à l'effet des antithyroïdiens consommés par les mères au cours de la gestation qui ont traversé la barrière placentaire et provoqué l'atrophie du tissu thyroïdien et son remplacement par du tissu conjonctif. Ces observations sont en accord avec les travaux de Feldman et *al.* (1996), qui a constaté que dans l'atrophie idiopathique de la thyroïde, les cellules folliculaires s'exfolient dans la colloïde ou dans l'espace inter folliculaire puis dégèrent, les follicules disparaissent et le tissu adipeux s'installe.

Le photomicrographie de la planche III.A, représentant une coupe de la thyroïde d'une lapine adulte du lot T observée en microscopie photonique au grossissement 1000, permet d'observer la présence de follicules thyroïdiens bien isolés d'une taille moyenne.

La photomicrographie de la planche III.B, représente une coupe de la thyroïde de lapine adulte alimentée avec le colza observée en microscopie photonique au grossissement 1000, elle met en évidence la présence de follicules de taille réduite comparativement à ceux des témoins, avec abondance de cellules dans les espaces inter folliculaire.

Les changements structuraux du tissu thyroïdien observé chez les femelles du lot C pourraient être attribués aux substances antithyroïdiennes contenues dans la graine de colza incorporée dans leur alimentation. En effet, l'hypothyroïdie provoquée par ces substances pourrait être à l'origine de la destruction des follicules non fonctionnels qui explique l'abondance de cellules dans les espaces inter folliculaires, néanmoins, les follicules restants tendent à compenser l'hypofonctionnement afin de rétablir l'euthyroïdie. Leur taille qui se trouve très réduite comparativement à celles des follicules des thyroïdes des témoins témoigne du degré de leur activité et explique les niveaux élevés de T3 et T4 par rapport à ceux enregistrés chez les femelles du lot T.

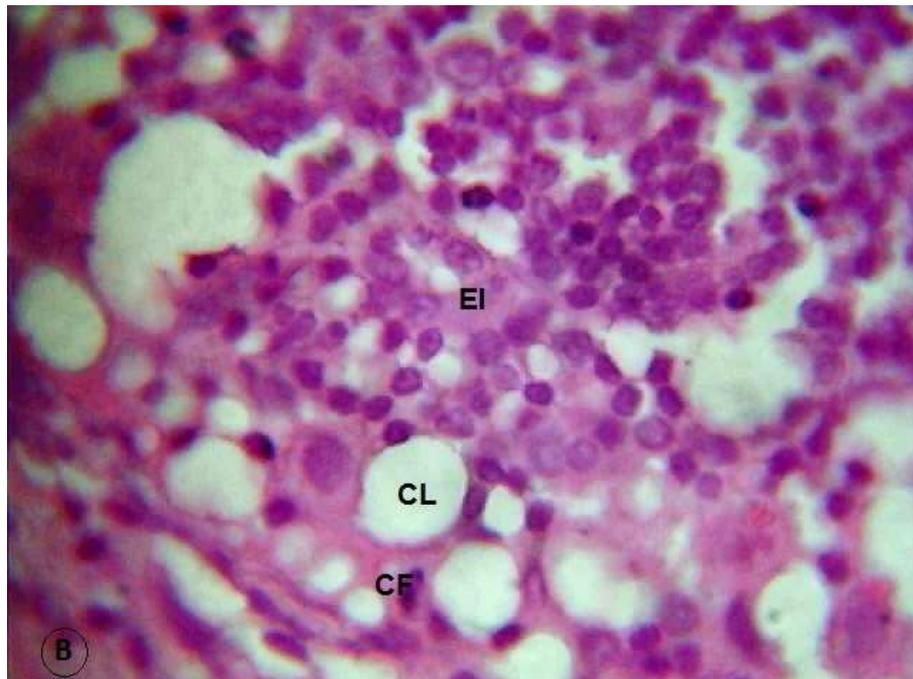
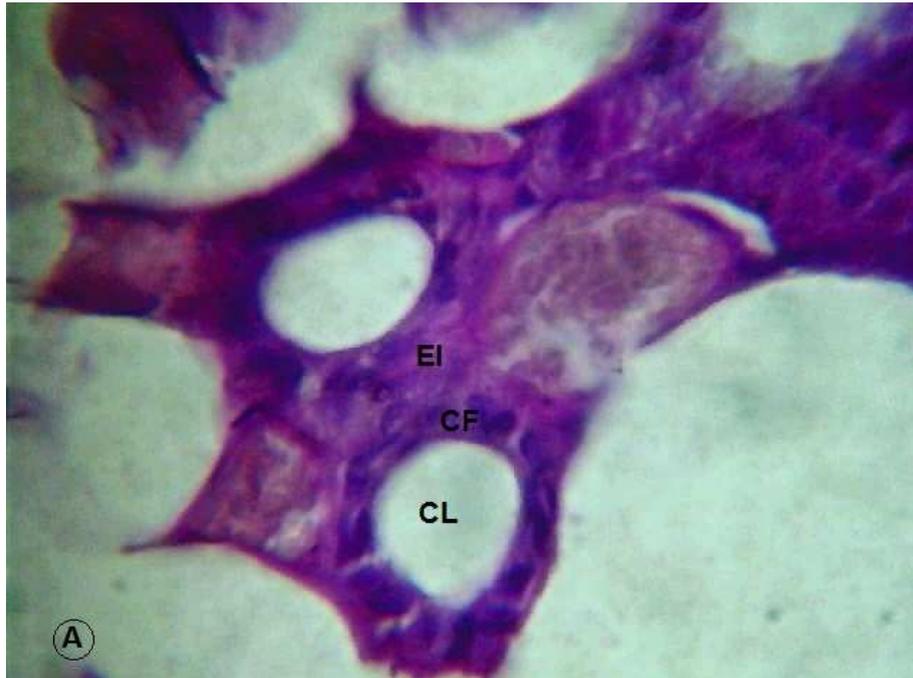


Planche III : Photomicrographie de la thyroïde de lapin Adulte Gx1000

A- Témoin (T)

B- Colza (C)

CF : cellule Folliculaire, CL : Colloïde, EI : Espace Interfolliculaire

Les substances antithyroïdiennes contenues dans la graine de colza semblent affecter la fonction thyroïdienne tant sur le plan structural que métabolique chez les mères tout comme chez les petits. Toutefois, il s'avère que les petits sont plus affectés en raison de l'action de ces substances à des stades de grande sensibilité (croissance fœtale) qui se traduit par l'atrophie du tissu thyroïdien et l'hypertrophie de la glande.

Ces modifications que se soient chez les petits ou chez les mères peuvent être responsables en grande partie des taux élevés de mortalité fœtale et post natale.

II-4-2- L'ovaire

La photomicrographie de la planche IV.A, représente une coupe au niveau de l'ovaire de lapine pré pubère issue des femelles du lot T observée en microscopie photonique au grossissement 40, montre la présence de follicules primaires, secondaires, et des follicules cavitaires à un stade avancé.

La photomicrographie de la planche IV.B, représente une coupe au niveau de l'ovaire d'une lapine pré pubère issue des femelles du lot C observée en microscopie photonique au grossissement 40, met en évidence l'abondance de follicules primordiaux et de follicules primaires mais avec absence de follicules cavitaires.

La photomicrographie de la planche V.A, représente une coupe au niveau de l'ovaire de lapine adulte du lot T observée en microscopie photonique au grossissement 40, montre la présence de follicules à différents stades évolutifs avec prédominance de follicules cavitaires et pré ovulatoires.

La photomicrographie de la planche V.B, représente une coupe au niveau de l'ovaire de lapine adulte du lot C observée en microscopie photonique au grossissement 40, met en évidence la présence de follicules à différents stades évolutifs avec abondance des follicules primordiaux.

L'observation microscopique de coupes réalisées sur les ovaires des lapines pré pubères et adultes des deux lots, nous a permis de constater que la structure ovarienne des femelles pré pubères est plus affectée que celle des mères ayant consommé le colza.

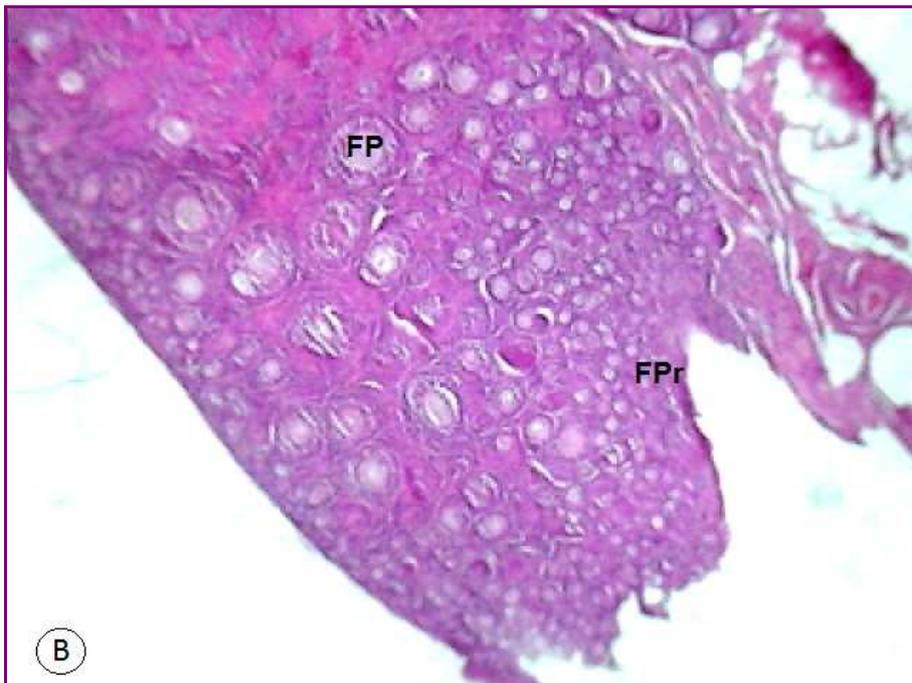


Planche IV : Photomicrographie de l'ovaire de lapine prépubère Gx40
A- Témoin (T)
C- Colza (C)
FC : Follicule Cavitaire, FP : Follicule Primaire, FPr : Follicule Primordial

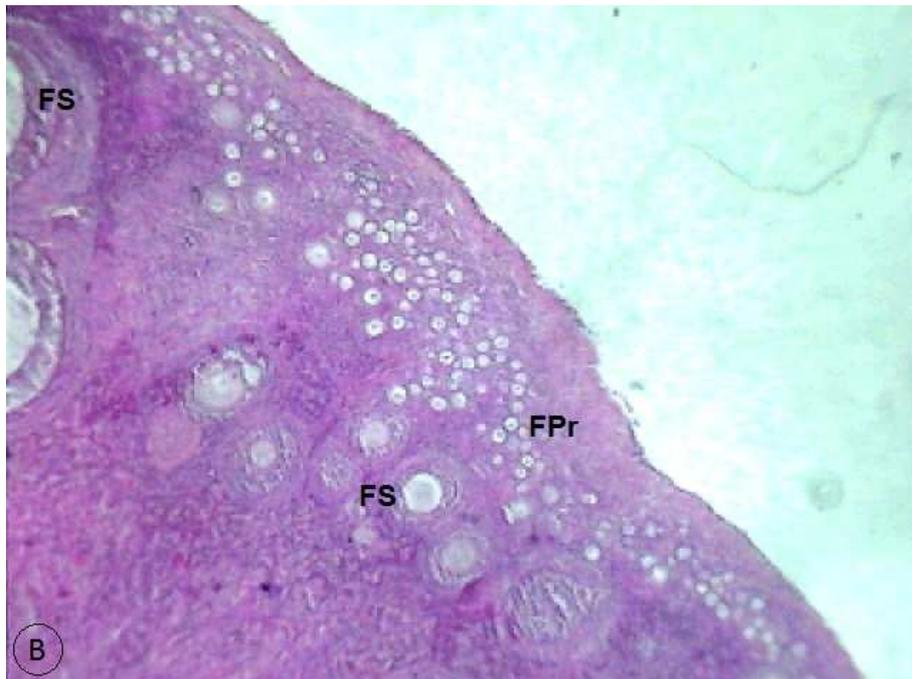
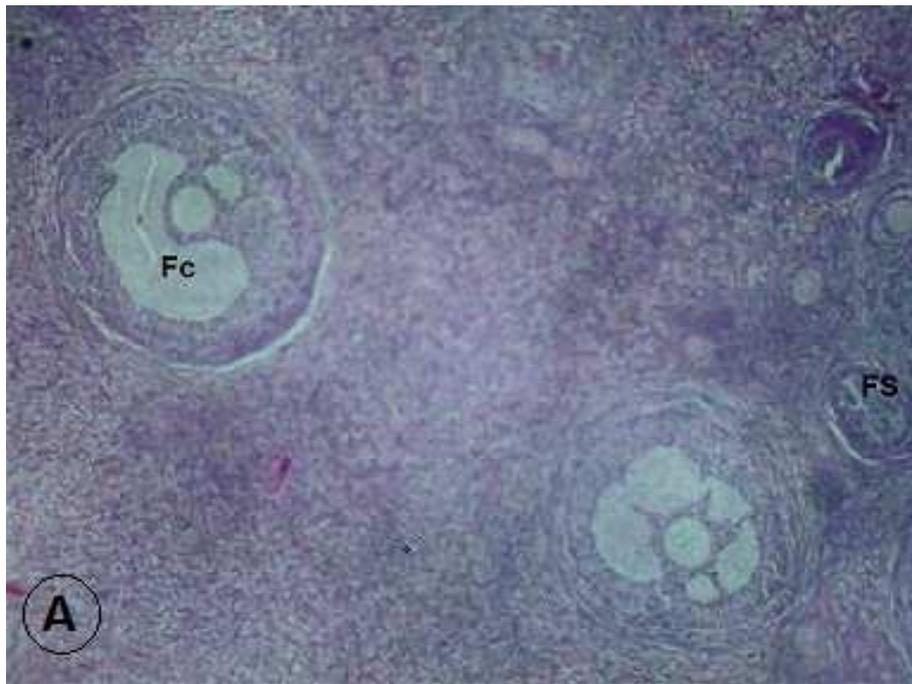


Planche V : Photomicrographie de l'ovaire de lapine adulte Gx40

A- Témoin (T)

D- Colza (C)

**FC : Follicule Cavitaire, FP : Follicule Primaire,
FPr : Follicule Primordial, FS : Follicule Secondaire**

Les substances antithyroïdiennes contenues dans le régime alimentaire des mères ont modifié profondément la structure ovarienne des prés pubères par une action de ralentissement du développement folliculaire d'où un nombre élevé de follicule immature. Ceci pourrait être due à la diminution des concentrations de T3 et T4 au cours de la gestation chez les femelles du lot C qui jouent un rôle indispensable dans la prolifération et la différenciation des cellules de la granulosa des follicules immatures, ce qui en accord avec les résultats de Chan et *al* (1995) qui a montré que le développement des gonades des souris est sensibles à la déficience en hormones thyroïdiennes. Les adultes semblent être plus résistantes aux effets de ces substances, en effet, le niveau de la croissance folliculaire observé sur leurs ovaires justifie les niveaux des stéroïdes enregistrés.

II-4-3- L'utérus

Les photomicrographies planche VI. A et VII. A, représentent des coupes au niveau de l'utérus de lapine pré pubère du lot T observées en microscopie photonique au grossissement 40 et 400. Ces photos montrent une paroi utérine épaisse avec une muqueuse bien développée et l'abondance des glandes endométriales.

Les photomicrographies VI. B et VII. B, représentent des coupes au niveau de l'utérus de lapine pré pubère du lot C observées en microscopie photonique au grossissement 40 et 400. Ces micrographies montrent que l'utérus des lapines du lot C a un diamètre beaucoup plus petit que celui des femelles du lot T avec une paroi utérine mince et une muqueuse peu développée, avec un nombre de glandes endométriales réduit.



Planche VI : Photomicrographie de l'utérus de lapine prépubère Gx40

A- Témoin (T)

B- Colza (C)

L : Lumière, MU : Muqueuse Utérine

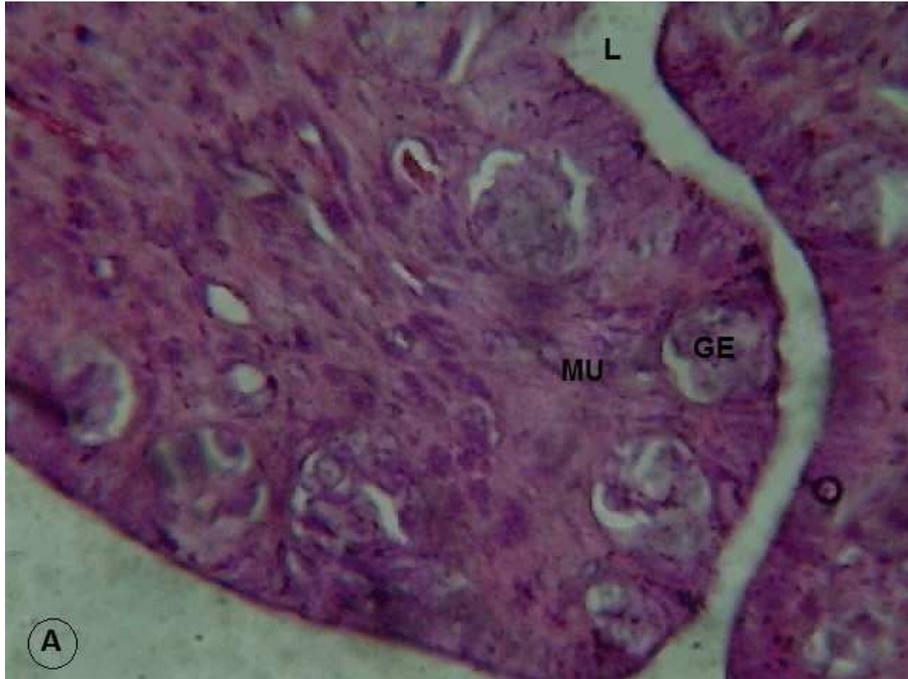


Planche VII : Photomicrographie de l'utérus de lapine prépubère Gx400

A- Témoin (T)

B- Colza (C)

GE : Glande Endométriale, L : Lumière, MU : Muqueuse Utérine

Les photomicrographies VIII. A, IX. A et X. A représentent des coupes au niveau de l'utérus de lapine adulte du lot T observées en microscopie photonique au grossissement 40 et 100. Elles montrent que la dentelle utérine est très développée avec une lumière très réduite. Ces photos mettent en évidence l'abondance de glandes endométriales et un large réseau vasculaire irriguant l'épithélium utérin.

Les photomicrographies VIII. B, IX. B et X. B, représentent des coupes au niveau de l'utérus de lapines adultes du lot C observées en microscopie photonique au grossissement 40 et 100. Ces photos montrent une paroi utérine très mince avec une muqueuse atrophiée et une lumière très large. On voit un nombre de glande endométriales très réduit avec seulement quelques vaisseaux sanguins irrigant la muqueuse.

L'analyse des photomicrographies prises sur les utérus des femelles des lots T et C montre une nette différence de la structure microscopique de l'endomètre, il semble être le plus affecté par les antithyroïdiens contenus dans la graine de colza.

L'épithélium utérin est une couche squameuse qui subit des remaniements cycliques en fonction des variations des concentrations des stéroïdes sexuels, ses cellules présentent une sensibilité particulière aux œstrogènes qui stimulent leur division et leur prolifération ainsi que le développement des glandes endométriales et d'un large réseau vasculaire indispensable pour le développement des embryons et fœtus. En effet, la diminution des concentrations d'œstradiol entraîne l'atrophie de cette couche. Toutefois, les résultats des dosages des œstrogènes qui se trouvent à des concentrations plus élevées chez les femelles ayant consommé le colza que chez les femelles du lot T semblent être en contradiction avec les observations des structures histologiques. Ceci pourrait s'expliquer par la diminution du nombre de sites de liaison des œstrogènes dans l'utérus provoquée par l'hypothyroïdie, ce qui diminue leur efficacité malgré que leurs taux plasmatiques ne soient pas affectés dans certains cas (Dupouy, 1992).

L'atrophie de la muqueuse utérine pourrait être attribuée aussi à la baisse des taux de T3 et T4 enregistrés chez les femelles du lot C au cours de la gestation qui sont connus par leurs effets sur le métabolisme de base cellulaire. Inuwa et *al.* (1996) ont enregistré une diminution du volume utérin de 45% chez les rates hypothyroïdiennes. Jonhson et *al.* (1997) ont constaté une hypoplasie utérine chez des brebis hypothyroïdiennes.

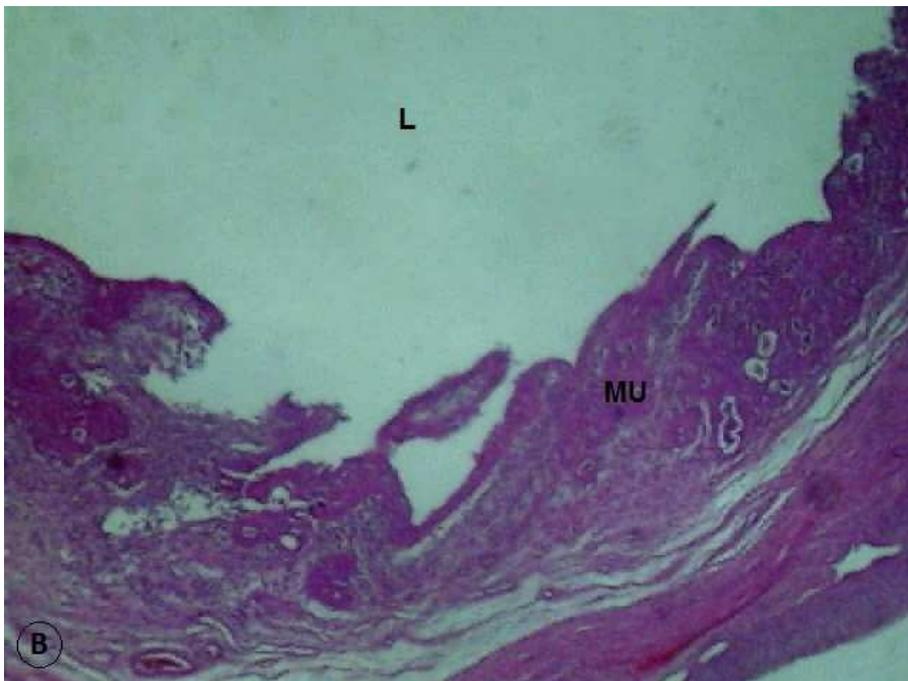
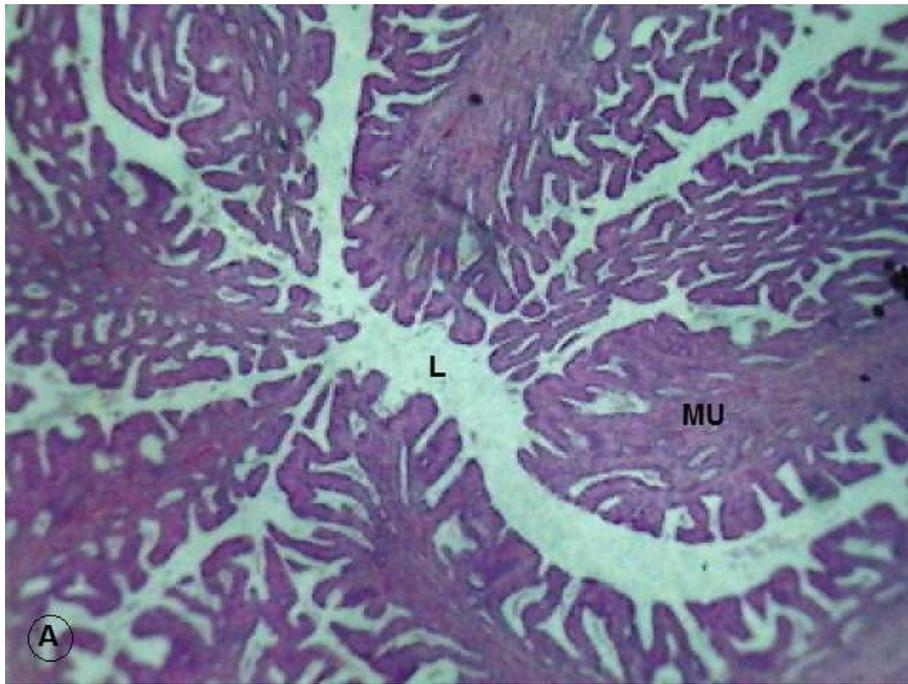


Planche VIII : Photomicrographie de l'utérus de lapine Adulte Gx40

A- Témoin (T)

B- Colza (C)

L : Lumière, MU : Muqueuse Utérine

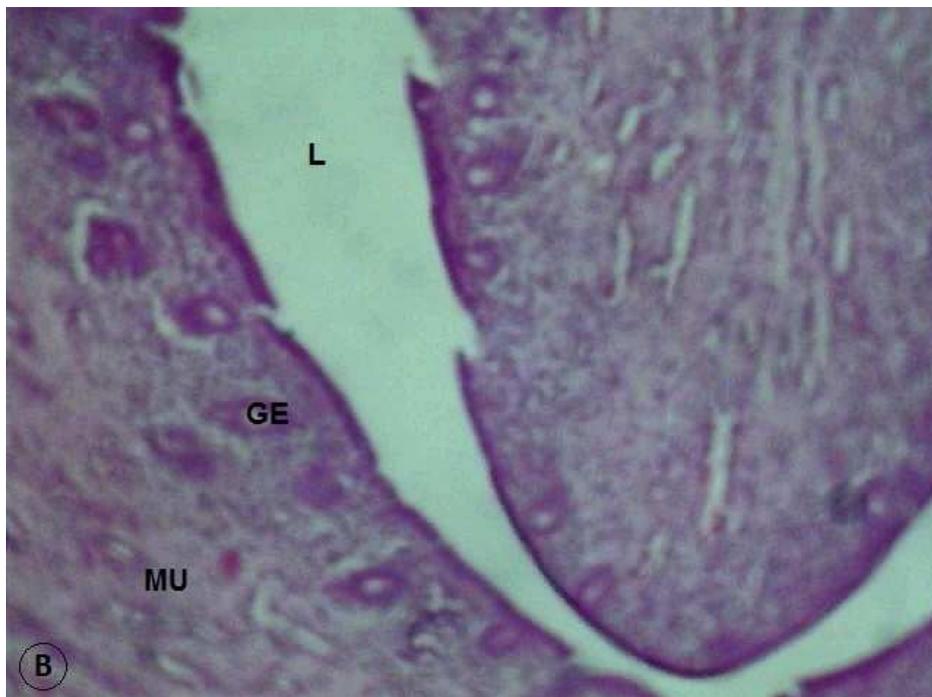
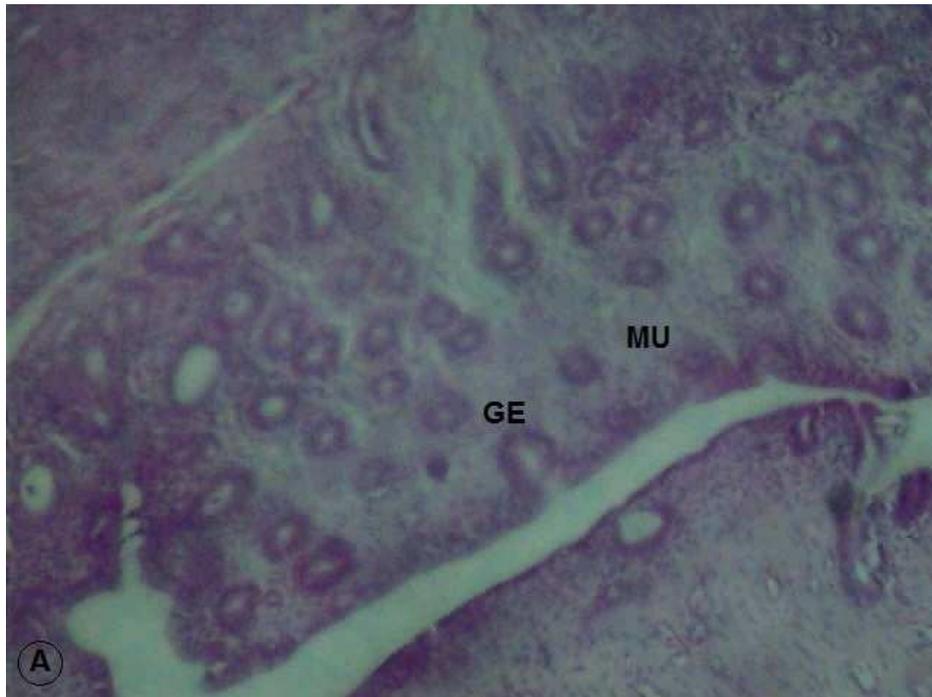


Planche IX : Photomicrographie de l'utérus de lapine Adulte Gx100

A- Témoin (T)

B- Colza (C)

GE : Glande Endométriale, L : Lumière, MU : Muqueuse Utérine

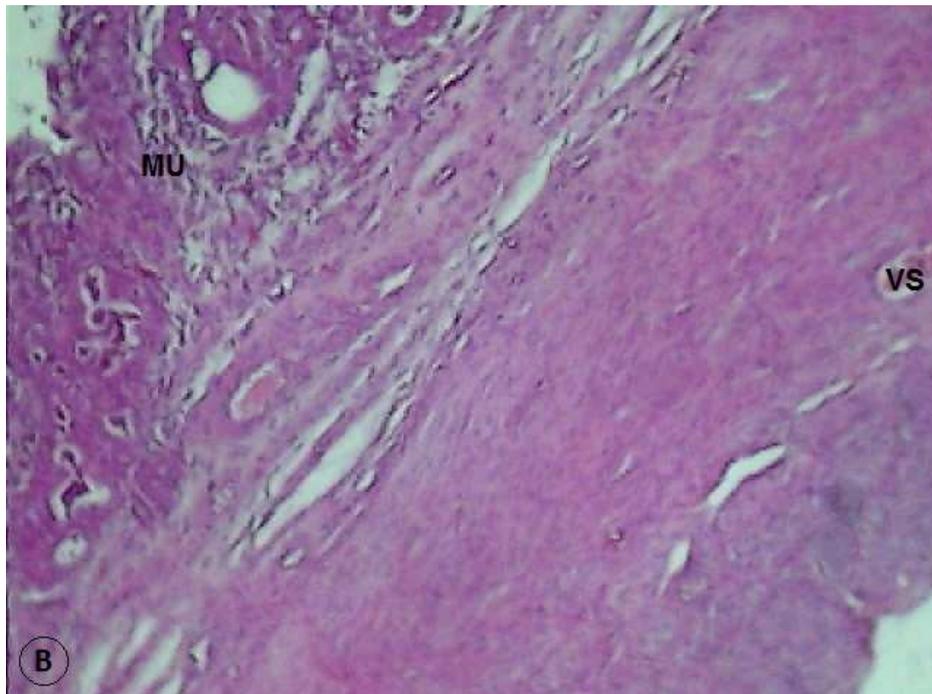
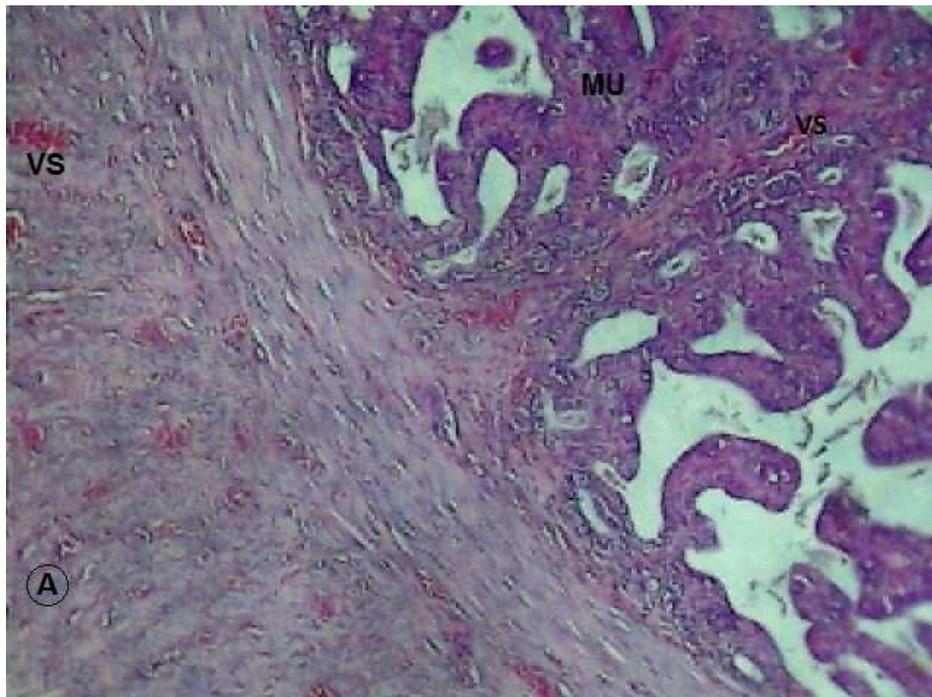


Planche X : Photomicrographie de l'utérus de lapine Adulte Gx100

A- Témoin (T)

B- Colza (C)

MU : Muqueuse Utérine, Vaisseau Sanguin.

L'atrophie de la muqueuse utérine qui s'accompagne de la diminution du nombre de glandes endométriales et du développement du réseau vasculaire qui réduit les échanges materno-fœtaux expliquerait le taux élevé de mortalité pré et postnatale enregistré chez les femelles du lot C. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Etienne et *al.* (1990) qui a attribué le taux de mortalité à l'épaisseur de la paroi utérine.

II-5 Discussion générale

Les résultats de notre étude ont permis de mettre en évidence que les substances antithyroïdiennes contenues dans la graine de colza ont entraîné un hypofonctionnement thyroïdien qui s'est répercuté sur la fonction de reproduction. Ce qui a entraîné des modifications anatomiques et histologiques des organes, des variations des concentrations des hormones thyroïdiennes et des stéroïdes sexuels ainsi que les paramètres de reproduction (réceptivité, fertilité, prolificité et surtout la viabilité pré et postnatale). Les dosages des hormones thyroïdiennes T3 et T4 et des stéroïdes sexuels laissent penser que ces substances ont entraîné l'installation d'une hypothyroïdie subclinique chez les mères dont la répercussion sur la fonction de reproduction s'est soldée par une hyperprolactinémie modérée à laquelle fait suite une augmentation des niveaux de sécrétion des gonadotrophines FSH, LH donc celles des œstrogènes et de la progestérone qui sont à l'origine de la diminution des concentrations de T3 et T4 au cours de la gestation. Le dosage de la prolactine et des gonadotrophines FSH, LH serait intéressant pour confirmer cette suggestion.

Les troubles des sécrétions des hormones thyroïdiennes et des stéroïdes sexuels sont à l'origine des modifications anatomiques et histologiques observées chez les mères ainsi que leurs petits. une hypertrophie de la glande thyroïdienne a été observée chez les lapereaux issus des femelles ayant consommé le colza dont le poids est de 9 fois plus élevé que celui de la thyroïde des lapereaux issus du lot T. Sur le plan histologique, leur tissu thyroïdien est complètement atrophié et remplacé par le tissu adipeux. Par ailleurs, les structures thyroïdiennes des adultes semblent être moins affectées.

Les mêmes modifications anatomiques et histologiques ont été observées sur les organes reproducteurs, ovaires et utérus des femelles adultes et prépubères du lot C. En effet, une nette diminution du poids des ovaires et des utérus a été enregistrée chez les femelles du lot C comparativement à celles du lot T.

L'étude histologique de ces organes confirme les changements anatomiques observés. En effet, l'atrophie des ovaires des femelles prépubères est confirmée sur le plan histologique par l'immaturation qui se traduit par la présence presque exclusive des follicules primordiaux. Ce qui est en accord avec les résultats de Nessri et *al.* (1987b) sur les avortons des brebis hypothyroïdiennes, ils ont rapporté que ces derniers sont atteints d'hypothyroïdie accompagnée de dégénérescence ovarienne.

Les ovaires des adultes semblent être moins affectés, ce qui est confirmé par la présence de follicules à différents stades évolutifs, les niveaux de sécrétion des stéroïdes sexuels ainsi que le taux d'ovulation similaire à celui des femelles du lot témoin. Toutefois la structure utérine semble être plus sensible à ces changements hormonaux qui sont à l'origine de l'atrophie de la muqueuse, d'un faible degré de vascularisation et de la diminution du nombre de glandes endométriales ainsi que leur activité sécrétoire, ce qui réduit les niveaux d'échanges fœtaux-maternels qui se répercutent sur le degré de croissance et de développement fœtal ainsi que la viabilité pré et postnatale.

Ces troubles hormonaux responsables des modifications des structures histologiques et anatomiques concourent à la baisse des paramètres de reproduction notamment la viabilité qui se trouve la plus affectée qui est de l'ordre de 8,4% contre 70,5% chez les femelles du lot T.

CONCLUSION

CONCLUSION

Au terme de cette étude, nos résultats nous ont permis de mettre en évidence qu'un taux d'incorporation de colza de 25% dans l'aliment des lapines en reproduction entraîne des troubles de la fonction de reproduction qui se traduisent par la baisse de leurs performances notamment la réceptivité et la viabilité pré et postnatale qui se trouvent fortement diminuées comparativement celles des femelles du lot témoin qui sont respectivement de 50% vs 73,06% et 8,4% vs 70,5%. Par ailleurs, la fertilité et la prolificité sont similaires ou légèrement plus élevés chez les femelles ayant consommé le colza ; les taux de fertilité obtenus sont de 76,92% chez les femelles du lot C contre 78,95% chez les femelles du lot T. la prolificité est légèrement plus élevée chez les femelles du lot C 7,5 vs 5,7 lapereaux.

L'étude histologique de la glande thyroïde et des organes reproducteurs ovaïres et utérus ainsi que l'étude de la variation des concentrations des hormones thyroïdiennes T3 et T4 et des stéroïdes sexuels œstradiol et progestérone ont permis de confirmer les résultats des paramètres zootechniques mesurés.

Les substances antithyroïdiennes contenues dans le régime alimentaire des femelles du lot C ont entraîné des troubles endocriniens qui se traduisent par une hypothyroïdie et une hyperœstrogénisation qui sont à l'origine des modifications des structures des organes cibles que sont la thyroïde, les ovaires et l'utérus. Ces modifications endocriniennes et histologiques expliqueraient la baisse des performances de reproduction, notamment la viabilité des fœtus qui ne disposent pas d'un milieu adéquat et d'un apport suffisant en substances nutritives pour leurs développements.

Bien que les résultats obtenus ne permettent pas d'envisager l'utilisation de la graine de colza à un taux de 25% dans l'alimentation des reproductrices, il serait intéressant de réaliser des essais à différents taux afin de déterminer un éventuel taux pour lequel les performances de l'animal se trouvent améliorées.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ain KB., Mory., Reftoff S 1987. Reduced clearance rate of thyroxine binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* ; 65 : 686-96.

Anonyme 2009, Bulletin du ministère du commerce ; 65 :686-96

Anonyme 2004, Tables de l'INRA France, pp.1-25

Baird DT., McNeilly AS., Sawers PS., Sharpe RM., 1979. Failure of estrogen-induced discharge of luteinizing hormone in lactating women. *J. Clin. Endocrinol. metab.*, 49, 500-506.

Beal KM., Bioomberg MS., Wolfson BB., Kleisling K., Van-Gilder J., 1992. Correlation of racing and reproductive performance in greyhounds with response to thyroid function testing. *J. Am. Hosp. Assoc.*, 28, 3, 263-269.

Ben Hamid F., Soussia L., Guermazi F., Zeghal N., 2003. Effets du thiocyanates sur la fonction thyroïdienne et la maturation du système nerveux central de la jeune souris. 64, 4, 268-276.

Bernal J., Pekonen F., 1984. Ontogenesis of the nuclear 3, 5, 3' triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*, 114, 677-679.

Bression D., Brandi AM., Pagesy P. et al., 1985. In vitro and in vivo antagonistic regulation by estradiol and progesterone of the rat pituitary domperidone binding sites: correlation with ovarian steroid regulation of the dopaminergic inhibition of PRL secretion in vitro. *Endocrinology*, 116, 1905-1911.

Bruneton J., 2009. Pharmacognosie – Phytochimie, plantes médicinales, 4^e éd., revue et augmentée, Tec et Doc- Editions médicales internationales, Paris, 1288.

Chalust T., 1991. Influence des composants de la ration durant le dernier tiers de la gestation sur la mortalité. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 93.

Chan WY., NG TB., 1995. Effect of hypothyroidism induced by propylthiouracil and thiourea on male and female reproductive systems of neonatal mice. *Journal of Experimental Zoology*, 273 (2), 160-169.

Choux E., Crequat J., Madelenat P., 1995. Echographie thyroïdienne et infertilité. *Contraception, fertilité, Sexualité*, 23 (11), 694-695.

Corvilain B., Laurent E., Lecomte M., Van Sande J., Dumont JE., 1994. Role of the cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and the phosphatidylinositol-Ca²⁺ cascades in mediating the effects of thyrotropin and iodide on hormone synthesis and secretion in human thyroid slices. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 152-159.

Delange F., 1974. Endemic goitre and thyroid function in central Africa. Basel: Monographs in Pediatrics. S Karger.

Delange F., 1989. cassava and the thyroid. In: Gaitan E., ED. Environmental goitrogenesis. Boca Raton: CRC, 173-194.

Delange F., 1994. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* (review), 4 (1), 107-128.

Delange F., 2000. Endemic cretinism. In: Braverman LE. Utiger RD, Eds. *The thyroid. A fundamental and clinical text.* 8th Ed. Philadelphia: Lippincott, 743-754.

Delean A., Garon M., Kelly PA., Labrie F., 1977. Changes in pituitary thyrotropin releasing hormone (TRH) receptor level and prolactin response to TRH during the rat estrous cycle. *Endocrinology*, 100, 1505-1510.

Delemotte A., 1986. Le chou fourrager en élevage bovin laitier : Intérêts et limites. Thèse de doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine de Créteil, 78.

Devilat J., Skoknic S., 1971. *Canad. J. Anim. Sci.*, 51, 715-571.

Dorrington JH., Gore-Langton RE., 1982. Antigonadal action of prolactin: further studies on the mechanism of inhibition of follicle stimulating hormone-induced aromatase activity in rat granulosa cell cultures. *Endocrinology*, 110, 1701-1707.

Dunaif AE., Zimmermann EA., Friesen HG., Frantz AG., 1982. Intracellular localization of prolactin receptor and prolactin in the rat ovary by immunocytochemistry. *Endocrinology*, 110, 1465-1471.

Dupouy J.P., 1992. Hormones et grandes fonctions. Edition Marketing. Edition des préparations grandes écoles médecines, 4, 211-295.

Dupuy C., Kaniewski J., dème D., Pommier J., Virion A., 1985. NADPH-dependent H₂O₂ generation catalyzed by thyroid plasma membranes. Studies with electron scavengers. *EUR. J. Biochem.*, 185, 597-603. 1985.

Dutertre P., 1983. Contribution à l'étude de l'insuffisance ovarienne par dysfonctionnement hypothalam-hypophysaire chez la jument. Thèse Doc. Vet. Lyon.

Engler D., Burger AG., 1984. The deiodination of the iodothyronines and their derivatives in man *Endocrine Rev.*, 5, 151-184.

Ericson LE., Engstrom G., 1978. Quantitative electron microscopic studies on exocytosis and endocytosis in the thyroid follicle cell. *Endocrinology*, 103, 883-892.

Etienne M., Dourmand J.Y., 1987. effets de la consommation de tourteau de colza normal ou à faible teneur en glucosinolates sur la reproduction chez la truie. *J. Rech. Porcine en France*, 19, 231-238.

Etienne M., Dourmad J.Y., Obiodzinski W., 1990. Effets du tourteau de colza à basse teneur en glucosinolates pendant la gestation chez la truie. *J. Rech. Porcine en France*, 22, 243-250.

Feldman EC., Nelson RW., 1996. Hypothyroidism. In: Canine and feline endocrinology and reproduction, 55-117. Saunders WB Co (ed). Philadelphia.

Fitko R., Kucharski J., Szlezynghier B., Jana B., 1996. The concentration of GnRH in hypothalamus, LH and FSH in pituitary, LH, PRL and sex steroid in peripheral and ovarian venous plasma of hypo- and hyperthyroid, cysts-bearing gilts. *Animal Reproduction Science*, 45, 1-2, 123-138.

Frantz AG., 1978. Prolactin. *N. Engl. J. Med.*, 298, 201-207.

George KC., Sharma AK., Prasad MC., Ramkumar K., 1989. Gestational disorders associated with induced hypothyroidism in goats. *Indian Veterinary Journal*, 66 (7), 631-638.

Gérard CM., Lefort A., Libert F., Christophe D., Dumont JE., Vassart G., 1988. Transcriptional regulation of the thyroperoxydase gene by thyrotropin and forskolin. *Mol. Cell. Endocr.*, 60, 239-242.

Gérard CM., Lefort A., Christophe D., Libert F., Van Sande J., Dumont JE. Et al., 1989. Control of thyroperoxidase and thyroglobulin by cAMP: evidence for distinct regulatory mechanisms. *Mol. Endocrinol.*, 3, 2110-2118.

Gerber P., 1993. Thyroïde et grossesse. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*, 82 (32), 854-857 Aug 10.

Gerhad I., Becker T., Eggert Kruse W., Klinga K., Runnebaum B., 1991. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum. Reprod.*, 6 (3), 338-345.

Gershengorn MC., Geras E., Spino Purello V., Rebecchi MJ., 1984. Inositol triphosphate mediates thyrotropin-releasing hormone mobilization of nonmitochondrial calcium in rat mammatropic pituitary cells. *J. Biol. Chem.*, 259, 10675-10681.

Glinoe D., De Nayer P., Bourdoux P., Lemone M., Robyn C., Van steirteghem A. et al., 1990. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. endocrinol. Metab.*, 71, 276-287.

Gold JJ., Castillo E., Borusbek S., Scommega A., 1965. Factors in polycystic ovary development. I. Gonadotropins and altered thyroid function in the rat. *Steri.*, 16, 560-570.

Grongnet JF., 1982. Influence d'une ration riche en colza fourrager sur l'état sanitaire d'un troupeau de vache laitière. *Ann. Rech. Vét.*, 13, 2, 191-198.

Groom GV., Griffiths K., 1976. Effects of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, estradiol and progesterone in normal premenopausal women. *J. Endocrinol.*, 70, 421-428.

Grossman A., Delitala G., Yeo T., Besser GM., 1981. GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells. *Neuroendocrinology*, 32, 145-149.

Harper ME., Ballantyne JS., Leach M., Brand MD., 1993. Effects of thyroid hormone on oxidative phosphorylation (review). *Biochem. Soc. Transact.*, 21, 785-792.

Harris AR., Christianson D., Smith MS., Fang SL., Braverman LE., Vagenakis AG., 1978. The physiological role of thyrotropin-releasing hormone in the regulation of thyroid-stimulating hormone and prolactin secretion in the rat. *J. Clin. Invest.*, 61, 441-448.

Haug E., 1979. Progesterone suppression of estrogen-stimulated prolactin secretion and estrogen receptor levels in rat pituitary cells. *Endocrinology*, 104, 429-437.

Heffner LJ., Gramates LS., Yuan RW., 1989. Glycosylated prolactin species is covalently bound to immunoglobulin in human amniotic fluid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 165, 299-305.

Hela G., Hamadi F., Amira M., Fadhal G., Nadjiba Z., 2008. Thiocyanate effects on thyroidfunction of weaned mice, dans *C.R. Biologie*, Vol. 331, 262-271.

Inuwa I., Williams MA., 1996. Morphometric study on the uterine horn and thyroid gland in hypothyroid, and thyroxine treated hypothyroid rats. *J. Anat.*, 188 (2), 383-393.

Jacobs LS., Snyder PJ., Wilbur JF., et al., 1971. Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33, 996-998.

Jarvis WD., Judd AM., MacLeod RM., 1988. Attenuation of anterior pituitary phosphorinositide phosphorylase activity by D2 dopamine receptor. *Endocrinology*, 123, 2793-2799.

Johnston YD., 1988. Non infectious causes of infertility in dog and cat. In: *Fertility in veterinary practice*, 160-172. Laing JA., Morgan WJB., Wagner WC. (eds). London NW1 7DX, UK.

Johnson CA., Nachreiner RF., Mullaney TP., Olivier NB., 1997. Reproductive manifestations of ypothyroidism. *Canine Practice*, 22 (1), 23-30, 35-36.

Jones PBC., Hsueh AJW., 1981. Regulation of progesterone metabolizing enzyme by adrenergic agents, prolactin and prostaglandins in cultured rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology*, 109, 1347-1354.

Jones PBC., Valk CA., Hsueh AJW., 1983. Regulation of progestin biosynthetic enzymes in cultured rat granulosa cells. Effects of prolactin, β 2-adrenergic agonist, human chorionic gonadotropin and gonadotropin hormone. *Biol. Reprod.*, 29, 572-585.

Joshi JV., Bhandarkar SD., Chadha m., Balaiah D., Shah R., 1993. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J. postgrad. Med.*, 39.

Kaminsky SM., Levy O., Salvador C., Dai G., Carrasco N., 1994. Nis activity is present in membrane vesicles from TSH-deprived non-I⁻ transporting cultured thyroid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 3789-3793.

Kirkland JL., Gardner RM., Mukku UR., Akhtar M., Stancel GM., 1981. Hormonal control of uterine growth: the effect of hypothyroidism on oestrogen-stimulated cell division. *Endocrinology*, 108, 2346-2351.

Kjaer A., 1976. Glucosinolates in the cruciferae in: te biology and chemistry of the cruciferae. Vaughan, Mac Load and Jones. Academic Press London, 207-209.

Koch Y., Goldhaber G., Fireman I. et al., 1977. Suppression of prolactin and thyrotropin secretion in the rat by antiserum to thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, 100, 1476-1478.

Koike S., Subbarao K.V., 2000. Broccoli residues can control verticillium wilt of cauliflower. *California Agriculture*, 4.

Leblanc H., Lachelin GCL., Abu-Fadil S., Yen SSC., 1976. Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43, 668-674.

Lechan RM., Qi Y., Jackson IM., mahdavi V., 1994. Identification of thyroid hormone receptor isoforms in thyrotropin-releasing hormone neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *endocrinology*, 135, 92-100.

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schienger J.L., Wémeau J.L., 2001. La thyroïde : Des concepts à la pratique clinique. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. 2^{ème} ED., 3, 11-14.

Le Coz R., 1991. Toxicité et détoxification des graines de colza. Thèse de Doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 111.

Leroy-Martin B., Bouhdiba M., Saint-Pol P., Peyrat JP., 1989. Effets périphériques de la prolactine dans la fonction de reproduction. II. Fonction de reproduction femelle. *J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.*, 18, 288-294.

Lincoln SR., Ke RW., Kutteh WH., 1999. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J. Reprod. med.*, 44, 455-457.

MacDonald LE., Pineda MH., 1989. *Veterinary endocrinology and reproduction*, 4, 571. Lea et Febiger (eds). Philadelphia, USA.

Mallard CH., 1981. Toxicité des crucifères et troubles de la gestation dans un troupeau caprin. *Bull. Des GTV*, 3, 23-26.

Man EB., 1975. Maternal hypothyroxinemia, development of 4 and 7 years old offspring. In: Fisher DA, Burrow GN. Eds. *Perinatal thyroid physiology and disease*. New York: Praven Press, 117-132.

Manns J.G., Bowland J.P., 1963. *Cand. J. Anim. Sci.* 43, 252-263.

Markoff E., Lee DW., 1987. Glycosylated prolactin is a major circulating variant in human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65, 1102-1106.

Marmoiton A., 1991. Importance de la fonction thyroïdienne chez les ruminants. Etude Bibliographique dre Thèse Doc. Vét. Lyon.

Maruo T., Hayashi M., Matsuo H., Yamamoto T., Okada H., Mochizuki M., 1987. The role of thyroid hormone as biological amplifier of the actions of follicle-stimulating hormone in the functional differentiation of culture porcine granulosa cells. *endocrinology*, 121, 1233-1241.

Maruo T., Matsuo H., Mochizuki M., 1991. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta. Endocrinol.*, 125, 58-66.

Maruo T., Hiramatsu S., Otani T., Hayashi M., Mochizuki M., 1992. Increase in the expression of thyroid hormone receptors in porcine granulosa cells early in follicular maturation. *Aca. Endocrinol. (Copenh)*, 127, 152-160.

Maruo T., Katayama K., Matuso H., Anwar M., Mochizuki M., 1992. The role of maternal thyroid hormones in maintaining early pregnancy in threatened abortion. *Acta. endocrinol.*, 127, 118-122.

Maurer RA., 1982. Estrogen regulates the transcription of the prolactin gene. *J. Biol. Chem.*, 257, 2133-2136.

Mayer G., Diarra JN., Koff M., Pite R., 1998. thyroid and fertility. *Coll Antropol*, 22, 17-21.

McNatty KP., Hunter WN., McNeilly AS., Sawers RS., 1975. Changes in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human graafian follicles throughout the menstrual cycle. *J. Endocrinol.*, 64, 555-571.

Molitch ME., 1985. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N. Engl. J. med.*, 312, 1364-1370.

Muller MJ., Seitz HJ., 1984. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part I: Respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism. *Klin Wochenschr*, 62, 11-18.

Munemura M., Agui T., Sibley DR., 1989. Chronic estrogen treatment promotes a functional uncoupling of the D2-dopamine receptor in rat anterior pituitary gland. *Endocrinology*, 124, 346-355.

Nasseri AA., Prasad MC., Lyer PKR., 1986. Fetal pathology in experimental hypothyroidism in sheep. *Indian Veterinary Journal*, 63 (12), 987-991.

Nasseri AA., Prasad MC., 1987a. Effects of hypothyroidism on reproductive behaviour in female sheep. *Clinical studies. Indian Veterinary Medical Journal*, 11 (4), 191-199.

Nasseri AA., Parasad MC., 1987b. Experimental hypothyroidism in lambs : Clinicobiochemical studies. *Indian Journal of Animal Sciences*, 57, 383.

Nelson RW., Ihle SL., 1987. Hypothyroidism in dogs and cats: a difficult deficiency to diagnose. *Veterinary Medicine*, 1, 60-70.

Nicoll CS., 1974. Physiological actions of prolactin. In: E Knobil, WH Sawyer. *Handbook of physiology*, Vol. 4, Washington, American Physiological Society, 253-292.

Olivieiro L., 1988. Intérêts et limites d'emploi des crucifères fourragères dans l'alimentation des ruminants. *Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de médecine de Nantes*, 214.

Ortega E., Rodriguez E., Ruiz E., 1993. Activity of the hypothalamo-pituitary ovarian axis in hypothyroid rats with or without triiodothyronine replacement. *Life Sci.*, 46, 391-405.

Ota H., Wakizaka A., Fukushima M., Maki M., 1985. Dual regulation of rat ovarian LH-receptor by the administration of prolactin or sulpiride. *IRCS. Med. Sci.*, 63, 257-264.

- Paire A., Bernier –Valentin F., Selmy-Ruby S., Rousset B., 1997.** Characterization of the rat NIS using anti-peptide antibodies. *J. Biol. Chem.*, 272, 18245-18549.
- Pickardt CR., Scroba PC., 1985.** TRH: Pathophysiologic and clinical implications. *Acta Neurochir.*, 75, 43-48.
- Potter JD., 1980.** Hypothyroidism and reproductive failure. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 150, 251-255.
- Reddi NM., Rajan A., 1986.** Reproductive behaviour and semen characteristics in experimental hypothyroidism in goats. *Theriogenology*, 25, 263-274.
- Rigg LA., Yen SSC., 1977.** Multiphasic prolactin secretion during parturition in human subjects. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 128, 215-218.
- Rijnberk A., 1996.** Thyroids. In: *Clinical endocrinology of dogs and cats.* Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, 35-59, 150.
- Saben H.S., Bowland J.P., 1971.** *Cand. J. Anim. Sci.*, 51, 225-232.
- Scheithauer BW., Kovacs KT. et al., 1990.** The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo. Clin. Proc.*, 65, 461-474.
- Schlienger JL., Dreyfus M., 1993.** Grossesse et thyroïde. *Jornal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 22 (5), 521-527.
- Silva JE., 1995.** Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*, 5, 481-492.
- Steel JH., Hamid Q., Nooreden S. et al., 1988.** Combined use of in situ hybridization and immunocytochemistry for the investigation of prolactin gene expression in immature, pubertal, pregnant, lactating and ovariectomized rats. *Histochemistry*, 89, 75-80.
- Strickland DM., Whitted WA., 1990.** Screening infertile women for subclinical hypothyroidism (letter). *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163, 262-263.
- Stuber DC., Johnson CL., Green G., McLaren DG., Bahr JM., Easter RA., 1989.** Effect of thyroid releasing hormone (TRH) administration on the secretion profile of prolactin (PRL) and thyroxine (T₄) in cycling gilts and lactating sows. American Society of Animal Science, Annual Meeting, Midwestern section, arch 20-22, Des Moines. Iowa. *Journal of Animal Sciences* 67 Supp, 2, 142-143.
- Taton M., Dumont JE., 1995.** Dissociation of the stimuli for cell hypertrophy and cell division in the dog thyrocytes : insulin promotes protein accumulation while TSH triggers DNA synthesis. *Exp. Cell., Res.*, 221, 530-533.
- Thomas R., Reid RL., 1987.** Thyroid disease and reproductive dysfunction. Review. *Obstet. Gynecol.*, 70 (5), 789-798.

Tomasi PA., Fanciulli G., Zini M., Demontis MA., Dettori A., Delitala G., 1997. Pulsatile gonadotrophin secretion in hypothyroidism wpmen of reproduction age. *Eur. J. Endocrinology*, 136 (4), 406-409.

Tripathi M.K., Mishra A.S., 2007. Glucosinolates in animal nutrition. *Animal Feed Science and Technology*, 132, 1-27.

Utiger RD., 1995. cigarette smoking and the thyroid. *N. Engl. J. Med.*, 333, 1002-1003.

Uyttersprot N., Costagliola S., Miot F., 1998. A new tool for efficient transfection of dog and human thyrocytes in primary culture. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 142, 35-39.

Vaidya R., Shingi M., 1993. Thyroid and female reproduction. *J. Postgrad. med.*, 39 (3), 118-119.

Van Etten C.H., Daxenbichler M.E., Wolff I.A., 1969. Natural glucosinolates (tioglucosinolates) in foods and feeds. *J. Agr. Food Chem.*, 17, 483-491.

Waterman ML., Adler S., Nelson C. et al., 1988. A single domain of the estrogen receptor confers deoxyribonucleic acid binding and transcriptional activation of the rat prolactin gene. *Mol. Endocrinol.*, 2, 14-21.

Watelet J.P., Marlier M., Severin M., Biston R., 1986. Les glucosinolates, leur dosage. *Revue de l'Agriculture n° 5*, 39, 10481058.

wolf J., 1998. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol. Rev.*, 50, 89-105.

Wurfl W., 1992. Thyroid regulation pathways and its effect on human luteal function. *Gynekol Geburtshilfliche Rundsch*, 32 (3), 145-150.

Yen SSC., Hoff JD., Lasley BL. et al., 1980. Induction of prolactin release by LRH and LRF-aginist. *Life Sci.*, 26, 1963-1967.

Zerrouki N., Lebas F., Berchiche M., Bolet G., 2005. Evaluation of milk production an Algerian local rabbit population raised in Tizi-ouzou aera (Kabylia). *Word Rabbit Sci.*, 13, 1, 39-47.