REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE Dr. YAHIA FARES DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DES SCIENCES
DE LA NATURE ET DE LA VIE

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master II
Domaine: Sciences de la nature et de la vie
Spécialité: Immunologie et maladies infectieuses

THÈME

Identification et caractérisation d'une protéine androgèno-dépendante des organes reproducteurs mâles chez deux rongeurs déserticoles en période d'activité sexuelle et en période de repos sexuel

Présenté Par :

- **BEN FERHAT Meymouna**
- **EL MEKADEM Yasmine**
- **ZOBIRI Ines Maroua**

Soutenu le : 28-06-2020

Université	*grade :*	*université :*
Président de jury : Mr KERDI Bilal	**MAA**	**UYFM**
Encadreur : Mme ZEGHLOUL Nesrine	**MAB**	**UYFM**
Examinatuer1 : Mr BENHAFRI Nadir	**MAA**	**UYFM**
Examinateur 2 : Mme MOUZAOUI. Fatima	**MAA**	**UYFM**

Année universitaire : 2019-2020

- **ABP : androgène-binding protéine**
- **CD : canal déférent**
- **Ca : calcium**
- **Cl : chlorure**
- **EPP : épididyme proximal**
- **EPD : épididyme distal**
- **FSH : hormone folliculo-stimulante**
- **KDa : kilodalton**
- **K : potassium**
- **LH : hormone lutéinisante**
- **MEC : matrice extracellulaire**
- **MMP : métalloprotéines matricielles**
- **TIMPs : tissue inhibitors of matrix métalloprotéines**
- **MT-MMPs : membre type matrix métalloprotéinases**
- **Mg : magnésium**
- **Na : sodium**
- **P : pénis**
- **PM : poids moléculaire**
- **R : reins**
- **T : testicules**
- **TGF-alpha : transforming growth factor alpha**
- **TNF : tumornecrosisfactors**
- **VS : vésicule séminale**
- **V : vessie**
- **Zn : zinc**

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur le Madame ZAGHLOUL.N qui a su nous faire bénéficier de son expérience et de sa compétence qui a encouragé nos aspirations scientifiques et qui nous a conseillés dans la réalisation de ce projet. Madame vous avez accepté d'encadrer et de diriger ce travail avec rigueur scientifique et pragmatisme, malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines suscitent respect et admiration. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance, et recevez nos sincères remerciements.

Nos remerciements les plus sincères à notre, jury qui ont accepté d'examiner ce travail. Merci à tous nos amis (e) et nos collègues qui se reconnaîtront ici. Ils nous ont apporté leur aide nous leur exprimons nos profonde sympathie et leur souhaitons bonne continuation. Nous remercions enfin tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Résumé :

Chez les rongeurs déserticoles, le mode de la reproduction saisonnier dépend des conditions climatiques, cette dépendance se traduit par des variations hormonales chez le male comme chez la femelle.

Les androgènes sont des facteurs intervenant dans l'évolution, les sécrétions et dans l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales lors de passage d'une phase vers l'autre dans le cycle reproducteur.

Psammomysobesus et Mériones libycus sont des rongeurs déserticoles de la famille des Gérbilidés caractérisés par un cycle de reproduction saisonnière.

L'étude du mode de reproduction chez ce genre d'espèces apparait très intéressent et il représente un mécanisme qui permet la dissémination de l'espèce dans les conditions extrêmes pour ce genre de mammifères.

Les variations de la téstosteronémie ont des répercussions importantes sur l'aspect histologique et biochimique des organes reproducteurs males à savoir les testicules, les épididymes et les vésicules séminales, au cours du cycle reproducteur chez Psammomysobesus et Mérione libycus.

L'observation de ces aspects histologiques par la techniques des coupes minces été l'un des objectifs de notre travail qui malheureusement été interrompues à cause des conditions que monde reconnait actuellement.

Mots clés : Appareil reproducteur, Psammomysobesus, Mérioneslibycus, androgènes, testostérone, reproduction saisonnière, aspect histologique, variations hormonales.

Abstract :

In desert rodents, the seasonal mode of reproduction depends on climatic conditions, this dependence results in hormonal variations in the male as in the female.

Androgens are factors involved in the evolution, secretions and induction of apoptosis of epithelial cells during the transition from one phase to another in the reproductive cycle.

Psammomysobesus and Mériones libycus are desert rodents from the Gerbilidae family characterized by a seasonal reproductive cycle.

The study of the mode of reproduction in this genus of species appears very interesting and it represents a mechanism that allows the dissemination of the species in the extreme conditions for this genus of mammals.

The variations in testosteronemia have important repercussions on the histological and biochemical aspect of the male reproductive organs, namely the testes, epididymis and seminal vesicles, during the reproductive cycle in Psammomysobesus and Mérione libycus.

The observation of these histological aspects by the technique of thin sections was one of the objectives of our work which unfortunately was interrupted because of the conditions that world currently recognizes.

Key words: Reproductive system, Psammomysobesus, Mérioneslibycus, androgens, testosterone, seasonal reproduction, histological appearance, hormonal variations.

تلخيص

في القوارض الصحراوية، يعتمد نمط التكاثر الموسمي على الظروف المناخية؛ وينتج عن هذا الاعتماد تغيرات هرمونية في كل من الذكور والإناثث.

الاندروجينات هي عوامل متورطة في تطور وإفراز واستمرارية الخلايا الظاهرية خلال الانتقال من مرحلة إلى أخرى في الدورة التناسلية.

جرذ الرملي و جرذ الليبيي هي قوارض صحراوية من عائلة جغبيليدي تتميز بدورة تناسلية موسمية.

تبدو دراسة نمط التكاثر في هذا النوع من الأنواع مثيرة للاهتمام للغاية وتمثل آلية تسمح بنشر الأنواع في الظروف القاسية لهذا النوع من الثدييات.

إن الاختلافات في هرمون التستوستيرون في الدم لها تأثيرات مهمة على الجانب النسيجي والكيميائي الحيوي للأعضاء التناسلية الذكرية ، وهي الخصيتين والبربخ والحويصلات المنوية ، خلال الدورة التناسلية في

جرذ الليبي و جرذ الرملي

كانت ملاحظة هذه الجوانب النسيجية من خلال تقنية المقاطع الرقيقة أحد أهداف عملنا التي توقفت للأسف بسبب الظروف التي يعرف بها العالم حاليًا.

الكلمات المفتاحية:

، التستوستيرون ، التكاثر الموسمي ، المظهر النسيجي ، جرذ الرملي ,الجهاز التناسلي ، جرذ الليبي الاندروجينات,الاختلافات الهرمونية

Liste des Figures :

FIGURE :	TITRE :	PAGE :
Figure 01	Appareil reproducteur mâle chez *PsammomysObesus* en période d'activité sexuelle.	01
Figure 02	Schéma représentant une coupe transversale au niveau du tube séminifère chez le *rat Wistar*.	02
Figure 03	Photo montrant les trois sections de l'épididyme chez le rat Wistar.	06
Figure 04	Schéma représentant une coupe au niveau du testicule et l'épididyme chez le rat Wistar	07
Figure 05	Schéma représentant la structure et la position de la vésicule séminale dans l'appareil reproducteur male chez le rat Wistar.	10
Figure 07	Schéma montrant la composition en protéines de la matrice extracellulaire.	13
Figure 08	**Figure 08** : Principaux domaines peptidiques caractéristiques des métalloprotéinases	16
Figure 09	Schéma présentatrice la régulation et l'activation des métalloprotéines matricielles MMPs.	19

SOMMAIRE

INTRODUCTION

***CHPITRE I :*RAPPELLE BIBLIOGRAPHIQUE**

I. Anatomie et physiologie de l'appareil reproducteur mâle……01

I.1- Les testicules……01

I.2 Les tubes séminifères ou compartiment tubulaire……02

I.3 Le tissus interstitiel ou comportement inter-tubulaire……...05

II.2 Les voies excrétrices extra-testiculaires……...…

II.2.1 Les épididymes……06

II.2.2 Le canal déférent……..09

1.3 Les glandes annexes

I.3.1 Les vésicules séminales……...10

I.3.2 La prostate……12

1.4 Le pénis……..13

1.5 Le plasma séminal……13

II. La matrice extracellulaire (MEC)……14

II.1. Les protéines fibreuses……15

II.2. Les glycoprotéines de structure……..15

II.3. Les protéoglycannes……...……15

II.4. Les endopeptidases……15

1- Propriétés structurales des MMPs……...17
2- Différentes classes des MMPs……..18
3- Fonctions des MMPs……19
4- Régulation de l'activité des MMPs……..19

CHAPITRE II : **MATERIEL ET METHODES**

I. Modèles animaux et biotopes……..….21

I.1 Psammomysobesus……....21

I.1.1 Descriptif de l'animal…….21

I.1.2 Systématique……..22

I.1.3 Répartition géographique……...22

I.1.4 Régime alimentaire……22

I.1.5 Rythme d'activité……..23

I.1.6 Biotope……..23

I.1.7 Reproduction…….23

I.2 Mériones libycus

1.2.1 Descriptif de l'animal……...…24

I.2.2 Systématique…….....24

I.2.3 Répartition géographique……..24

I.2.4 Régime alimentaire……25

I.2.5 Rythme d'activité……...25

I.2.6 Reproduction…….25

II. Méthodes……

II.1 Sacrifice des animaux, prélèvement des organes et conservation……26

II.2 Techniques des coupes histologiques (Cette partie de notre travail n'a pas eu lieu à cause des conditions actuels)……..27

II.2.1 Principe de la technique……...27

II.2.2 Les étapes de la technique des coupes histologiques (voir annexes)…….27

II.3 Analyse des protéines solubles de l'homogénat tissulaire des organes reproducteurs males (testicules, épididymes et vésicules séminales) chez *P.O* et *M.L* en période d'activité sexuelle et en période de repos sexuel……..29

Discussion.....30

Conclusion……32

Référence

Annexes

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Les rongeurs constituent l'ordre le plus important de la classe des mammifères , ils représente presque la moitié de ceux-ci **(Wilson et Reeder, 1993)** , deux familles présentent des intérêts agronomiques et sanitaires à savoir les *Muridae* et les *Gerbillidae*, ces derniers présentent actuellement un intérêt aux laboratoires de recherches par rapport au développement des systèmes d'adaptation aux conditions extrêmes sur le plan nutritionnel, cycle circadien et activité de reproduction **(Charlotte *et al*, 1965)**

Les zones arides et semi-arides sont caractérisées par de fortes contraintes climatiques et trophiques liées à des températures ambiantes élevées, humidité relative faible et rareté des précipitations, la précarité des ressources en eau et une forte compétitivité alimentaire.

Au Sahara, les périodes de reproduction observées dans la nature ont été rapportées chez de nombreux rongeurs (**Gouat, 1985**).

Le rat des sables *Psammomysobesus*, vivant dans le Sahara, présente des variations saisonnières de l'activité endocrine du testicule qui redémarre au début de l'été (**Khammar et Brudieux, 1984**).

L'équipe de Gernigon*etal*en1992 ont apporté une étude surlecycle saisonnier de la reproduction chez le rat des sables *Psammomysobesus* et ont montré que les organes de l'appareil reproducteur en particulier les épididymes sont sensibles aux variations saisonnières et aux fluctuations hormonales, et que l'activité sexuelle du rat des sables dans son biotope naturel, reflète une adaptation écophysiologique très intéressante.

Ce qui nous a encouragés plus de faire une étude plus approfondie sur les variations observées sur le plan histologique et biochimiques caractérisant les organes reproducteurs males à savoir les testicules, les épididymes et les vésicules séminales chez deux modèles de rongeurs déserticoles de la zone semi-aride de la famille des Gerbillidés, caractérisés par un cycle reproducteur inversé, en période d'activité sexuelle et en période de repos sexuel,en faveur des changements climatiques et environnementales.

Notre objectif est basé sur la contribution d'étude histo-fonctionnelle, et l'identification des protéines androgèno-dépendantes des extraits protéiques des organes de l'appareil reproducteur male, afin d'explorer les particularités histologique et fonctionnelles chez ces modèles de rongeurs, et d'acquérir encore des connaissances sur l'un des systèmes d'adaptation chez ce genre d'espèce.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. **Anatomie et physiologie de l'appareil reproducteur mâle**

Chez l'adulte, l'appareil reproducteur male assure la production et le transport du matériel génétique contenu dans les gamètes mâles, ou spermatozoïdes, ilse compose de deux testicules, des voies excrétrices, des glandes annexes et le pénis, il est responsable également de la nutrition et le stockage temporaire des gamètes males, ainsi que la production d'hormones sexuelles ou androgènes **(Bennett et Muller, 2004).**

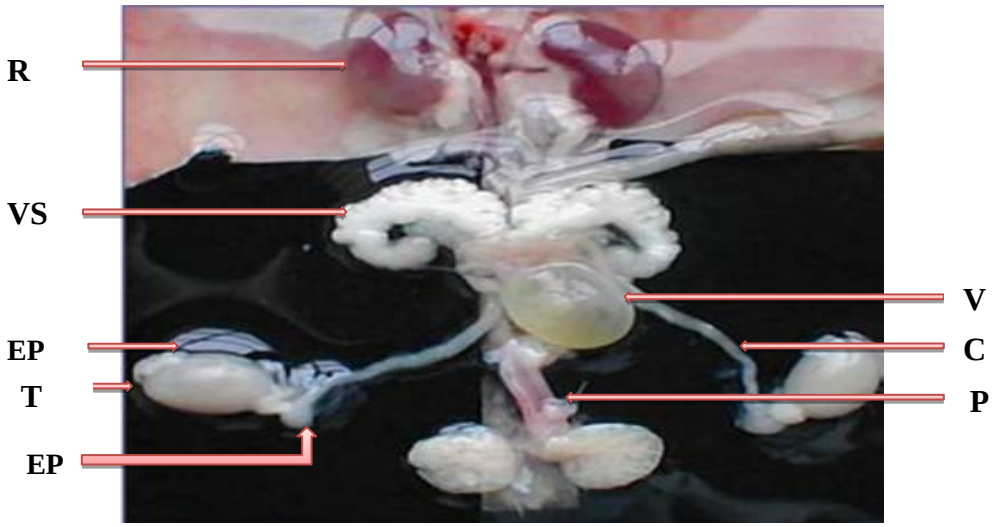


Figure 01 : Appareil reproducteur male chez*Psammomysobesus* en période d'activité sexuelle.

R : reins ; **EPP** : épididyme proximal ; **EPD** : épididyme distal ; **T** : testicules ; **VS** : vésicule séminale ; **CD** : canal déférent ; **V** : vessie ; **P** : pénis.

I.1 Les testicules

Ce sont des glandes de forme ovoïde logés dans une bourse appelée scrotum, la peau du scrotum est mince et couverte de poils fins, qui a pour fonction de maintenir les testicules à une température permettant la production des spermatozoïdes.

Chaque testicule est revêtupar une capsule fibreuse, l'albuginée, tapissée à l'extérieur par la tunique vaginale, feuillet du diverticule péritonéal et, à l'intérieur, par la tunique vasculaire riche en vaisseaux sanguins**.**

L'albuginée est constituée de réseaux de fibres de collagènes et des cellules musculaires lisses, ainsi que la présence de terminaisons nerveuses adrénergiques et quelques terminaisons cholinergiques**(Dadouneet *al*, 2000).**

La tunique albuginée se contracte spontanément et rythmiquement, ces contractions contribuent à propulser les spermatozoïdes et du liquide testiculaire.

Le testicule est subdivisé en lobules constitués de tubes séminifères étroitement enroulés et de forme polygonale, dont les cellules sont très riches en réticulum endoplasmique lisse et en mitochondries.

Entre les tubes séminifères, il existe un tissu conjonctif lâche (interstitium) très vascularisé au sein duquel se trouvent des ilots de cellules glandulaires endocriniennes ou cellules de Leydig, dont la fonction principale est l'élaboration des androgènes (testostérone) ainsi que le maintien de l'intégrité de la lignée germinale. Son activité est sous contrôle de la LH **(Caraty, 1988 ; Coffrey, 1992 ; Dohn*et al.*, 2003).**

Les testicules assurent :

- *Une fonction exocrine*(gamétogenèse) représentée par la production, la nutrition et la et le tri des cellules germinales.

- *Une fonction endocrine*(stéroidogénése) représenté par la synthèse et la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, ainsi que la sécrétion d'un liquide riche en protéines (telles que l'ABP et l'inhibine), en lactate et en pyruvate permettant le transport des spermatozoïdes (**Barone, 1990**).

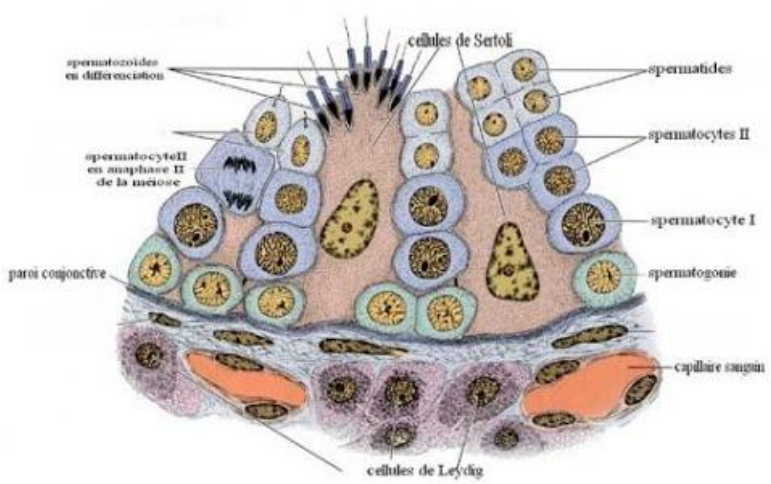


Figure 2 : Schéma représentant une coupe transversale au niveau du tube séminifère chez le *rat Wistar*.

I.2 Les tubes séminifères ou compartiment tubulaire

Ce sont de longues structures à l'intérieur des testicules, délimitées par une gaine tubulaire mince (lamina propria) formée de la membrane basale, de fibroblastes, de fibres de collagène et de cellules myoïdes**(Holstein *et al* ; 2003).** Ces dernières cellules, de par leur activité contractile, participent à l'évacuation des spermatozoïdes non mobiles dans le testicule **(Maekawa*et al* ; 1996).**

Les tubes séminifères contiennent des cellules germinales à différents stades de leur développentqui participent au processus de spermatogenèse, ainsi que des cellules somatiques ou cellules de Sertoli**(Dadoune et Demolin1994).**

Les spermatozoïdes sont formés et sont ensuite propulsés dans la lumière du tube séminifère et sortent du testicule en passant par le restetestis**(Dym, 1976).**

Les tubes séminifères dérivent des cordons séminifères pleins du testicule fœtal et débouchent dans les tubes droits, leur paroi est formée par :

- ✓ Une lame basale, constituée principalement delaminines, du collagène IV ;
- ✓ Une ou plusieurs assises de cellules myoïdes riches en myosine II, actine et en fibronectine. Elles ne paraissent pas innervées et leurs contactions résultent d'un contrôle endocrine-paracrine. Les contractions jouent un rôle essentiel dans l'évacuation des spermatozoïdes des tubes séminifères **(Setchell*et al*, 1994)** ;
- ✓ Un épithélium pluristratifié comprenant deux types de cellules : les cellules germinales de la lignée spermatique, à renouvellement continu, évoluant en spermatozoïdes et la cellule somatique de Sertoli.

(Bourbon *et al.*, 1993; Saint-Dizier etChastant-Maillard, 2014; Le Moigne etFoucriem 2009).

Les cellules germinales sont hautement organisées dans l'épithélium séminifère, les cellules les moins différenciées sont situées du coté basal du tube séminifère (vers la lame basale). Et cellules les plus matures sont située du côté apicale du tube séminifère (vers la lumière).

Les cellules germinales situées dans le compartiment périphérique du tube séminifère subissent plusieurs divisions (méioses et mitoses) aboutissant de la formation de spermatozoïdes **(Young 2008).**

La spermatogenèse est le processus de formation des spermatozoïdes (haploïdes) à partir des cellules germinales souches diploïdes. Elle se déroule à partir de la puberté et tout au long de la vie adulte.

La spermatogenèse a lieu au sien des tubes séminifères et est divisée en 03 phases **(Clermont, 1972) :**

- ✓ *Phase de prolifération*(spermatogonies) ;
- ✓ *Phase de maturation*(spermatocytes) ;
- ✓ *Phase de différenciation*(spermatides).

Les spermatogonies (cellules mères) se caractérisent par un volumineux noyau arrondi ou ovalaire à chromatine condensée; on peut observer des nucléoles périphériques ou centraux avec présence ou absence de vacuole intranucléaire, le cytoplasme est peu abondant et peu coloré.

Les spermatogonies subissent des divisions mitotiques aboutissant à la formation de spermatocytes de premier ordre qui sont aisément reconnaissables à leur cytoplasme abondant et à leur noyau volumineux contenant une chromatine disposée en amas grossiers ou en fins filaments.

La première division méiotique aboutit à la formation de spermatocytes de deuxième ordre, Ceux-ci sont plus petits, entrent rapidement dans le second cycle de division méiotique et sont donc rarement visibles **(Young, 2008).**

Les cellules ainsi produits appelés spermatidesqui apparaissent, au stade initial, de petite taille, arrondies, au noyau à chromatine finement granuleuse.

L'allongement du noyau après décondensation de la chromatine, le développement d'un flagelle et élimination du cytoplasme cellulaire permet la formation de spermatozoïdes.

Ce processus de maturation qui transforme les spermatides en spermatozoïdes est appelé spermiogénèse. Les spermatozoïdes ainsi formés sont des cellules qui apparaissent en microscope photonique comme des cellules filiformes très basophiles dans la lumière du tube séminifère. Ils présentent une partie proximale : la tête au noyau allongé basophile avec un centriole; une partie distale caractérisé par le flagelle (**Kierszenbaum, abraham 2002).**

La spermatogenèse du rat Wistar débute à la puberté et se déroule durant toute la vie adulte. Chez le rat, le temps nécessaire à la transformation d'une **(Clermont et Harvey, 1965)**Spermatogonie en spermatozoïdes est d'environ 50 jours: 48 jours chez le rat Sherman, 53 jours chez le rat Wistar**(Clermont *et al,* 1959**), et 52 jours chez le rat Sprague-Dawley, et 35 jours chez la souris **(Kluin et de Rooij, 1981).**

La cellule de Sertoli

Elle occupe 17 à 19% du volume de l'épithélium séminifère chez le rat adulte, c'est une grande cellule de forme pyramidale qui s'étend de la lame basale à la lumière des tubes séminifères, sont noyau large à pourtour irrégulier occupe une position basale et présente un nucléoplasme homogène riche en chromatine décondensée avec un nucléole.

Leur forme irrégulière, via l'existence de nombreuses expansions cytoplasmiques ramifiées leur permettent de communiquer avec plusieurs cellules germinales en même temps.

Le noyau de la cellule de Sertoli, située du côté basal (du tube séminifère), et est irrégulier avec de profonds replis, et tend à prendre une forme ovale. Sa chromatine est fine et son nucléole est bien visible, caractéristiques des cellules à activité métabolique élevée.

Le cytoplasme renferme des organites à distribution régionale **(Fawcett, 1988; Jégou, 1992**), il contient du réticulum *endoplasmique lisse et rugueux*, des *mitochondries*, des *lysozymes*,

des*gouttelettes lipidiques*, un *appareil de golgi bien développé* et un riche *cytosquelette* (vimentine, actine, microtubules) **(Russell et Griswold ; 1993, Mruetal, 2004)**.

La cellule de Sertoli apporte un soutien mécanique et nutritif aux cellules germinales sous le dépendance de la **FSH** **(Feig*et al*.,1980 ; Tostein*et al*., 2004**), le corps cellulaire constitue un échafaudage qui maintient en place les clones de cellules germinales en voie de différenciation et absorbe les débris cellulaires ainsi que les corps résiduels après libération des spermatozoïdes dans la lumière tubulaire **(Josso et Rey, 1995).**

Elle joue également un rôle dans la libération des spermatozoïdes dans la lumière, ainsi que la synthèse de nombreuses protéines essentielles à la fonction testiculaire telles que l'inhibine (de la famille des TGF-alpha) qui exerce une rétro-inhibition au niveau hypothalamo-hypophysaire, et l'ABP qui possède une affinité élevé pour la testostérone et la dihydro-testostérone **(Dunn *et al.*, 1981).**

Les cellules de Sertoli jouent un rôle important dans le déroulement de la spermatogenèse :

- Rôle mécanique de soutien et de protection des cellules germinale.
- Rôle de nutrition des cellules germinale.
- Rôle de la mise en liberté des spermatozoïdes matures dans la lumière des tubes séminifères **(Boussouar et Benahmed, 2004).**

I.3 Le tissus interstitielou comportement inter-tubulaire :

L'espace compris entre les tubes séminifères est occupé par du tissu conjonctif, riche en vaisseaux sanguin et lymphatique et en nerfs. Au sein duquel sont répartis des petits amas de cellules interstitiels ou cellules de Leydig et diverses cellules libres (fibroblastes. macrophage, lymphocytes, mastocytes) **(Dadoune et Démolin, 1991).**

La cellule de Leydig

Les cellules de Leydig dans les tissus interstitiels, sont découvertes et décrites pour la première fois par Leydig en 1850, elles ont une forme polyédrique, le noyau excentrique est large et ovale ou rond, il est riche en chromatine décondensée avec quelques amas de chromatine condensée attachés à l'enveloppe nucléaire et possédé deux nucléoles, elles apparaissent à la 8^{éme} semaine du développement embryonnaire et commencent à secréter les androgènes nécessaires aux développement des organes génitaux externes **(Dong *et al.*, 2003).**

Elles résident dans l'espace interstitiel testiculaire à proximité des capillaires sanguins ou de la paroi des tubes séminifères, cette disposition est en faveur du passage de la testostérone dans la circulation ou sa diffusion dans les tubes séminifères **(Fawcett, De Kretser ,1988).**

La fonction endocrine principale des cellules de Leydig est la sécrétion de la testostérone. Elles ont pour cela un cytoplasme riche en organites développés dans cette synthèse des

cellules de Leydig développées à la biosynthèse de l'hormone**(Almahbobi et Kretser 1988 ; Bielinski, 1992).**

La sécrétion de la testostérone est régulée par la **LH**, la spermatogenèse est sous le contrôle de la **FSH** qui est elle-même sensible à l'action de la testostérone produite localement par les cellules de Leydig**(Scherins*et al.*, 1973 ; Tostein*et al.*, 2004 ; Hauschild*et al.*, 2008).**

Les cellules de Leydig fœtales produisent activement de la testostérone qui permet la différenciation du tractus génital male à partir du canal de Wolff primitif **(Saez*et al*, 1995).** La synthèse de la testostérone permet le développement et le maintien des organes génitaux, et l'apparition des caractères sexuels secondaires **(Lobaccaro et Sultan, 1992 ; Young, 2008).**

II.2 Les voies excrétrices extra-testiculaires

II.2.1 Les épididymes

Ces organes sont responsables du transport des spermatozoïdes des testicules vers les canaux déférents et éjaculateurs, de leur maturation fonctionnelle et de leur stockage dans sa partie distale jusqu'à l'éjaculation **(Dadoune ,1988).**

L'épididyme est un long canal fortement contourné plaqué contre le testicule et divisé classiquement en trois régions anatomiques :

- Tète ou épididyme proximale, qui collecte les spermatozoïdes provenant du testicule.
- Corps ou épididyme moyen,
- Queue ou épididyme distal, épaisse et coudée en continuité avec le canal déférent.

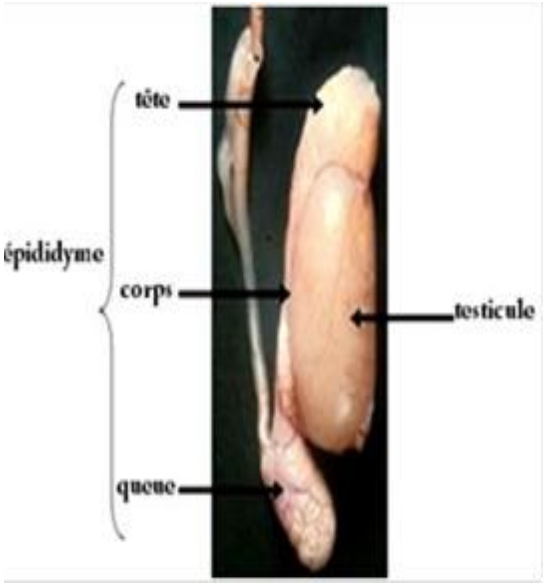


Figure 03 : Photo montrant les trois sections de l'épididyme chez le rat Wistar.

L'épididyme est une musculaire lisse bordée par un épithélium pseudo-stratifié, de son extrémité proximale à son extrémité distale, sa paroi musculaire augmente en épaisseur et passe d'une simple couche circulaire à trois couches disposées de la même manière que celles du canal déférent.

Dans l'épididyme proximal, le muscle lisse est animé de contractions rythmiques lentes qui font doucement progresser les spermatozoïdes vers le canal déférent**(Young ,2008)**, il présente un aspect en calice avec une portion intranucléaire effilée qui se prolonge principalement au niveau de la zone intermédiaire par un pied élargi au contact de la lame basale.

La membrane apicale émet des villosités courtes, épaisses et irrégulières et un cytoplasme riche en réticulum endoplasmique lisse développé en citernes tubulaires et vésiculaires compactes et denses. Les mitochondries forment deux amas respectivement situés dans la région supranucléaire**(Soranzo*et al*., 2000).** L'épididyme proximale jouer un rôle important dans la maturation de spermatozoïdes **(Orgebin-Crist, 1986).**

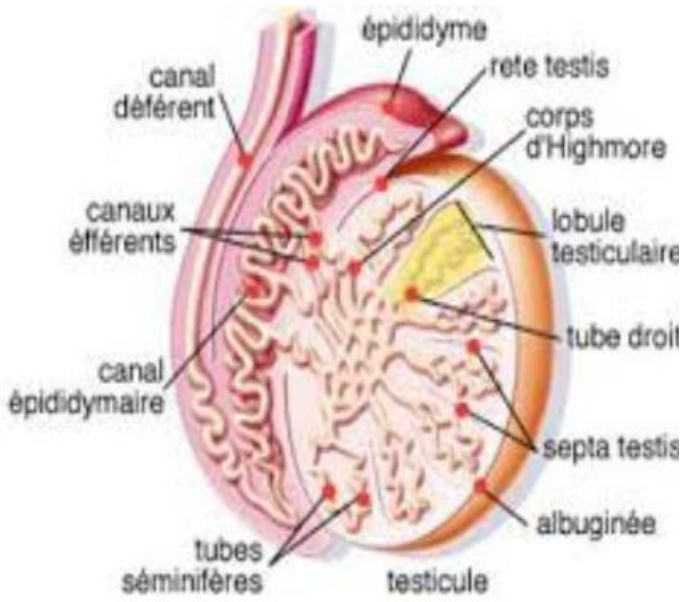


Figure 04 : Schéma représentant une coupe au niveau du testicule et l'épididyme chez le rat Wistar

La tête et le corps de l'épididyme sont le siège de la maturation des spermatozoïdes, mais la queue est beaucoup plus adaptée à la fonction de stockage **(Orgebin-Crist ,1986).**

L'épididyme est soutenu extérieurement par une paroi musculaire et intérieurement il est tapissé d'un épithélium cylindrique pseudostratifié**(Fournier-Delpech et Thibault, 1991).**

Cetteparoi musculaire est une couche circulaire de fibres musculaires lisses qui s'épaissit au niveau de la queue.

Ces muscles sont doués de contraction péristaltique régulière entrainant le mélange de spermatozoïdes issus de différentes vagues de spermatogénèse et leur expulsion dans le canal déférent.

Dans l'épididyme distale, le muscle lisse est richement innervé par le système nerveux sympathique qui produit des contractions intenses de la partie inférieure de l'épididyme au moment de l'éjaculation **(Young, 2008),** le cytoplasme des cellules apparait dense et riche en réticulum endoplasmique rugueux où les tubules sont longs, les mitochondries plutôt allongées, et le noyau apparait clair.

Les cellules épithéliales de l'épididyme élaborent le liquideépididymaire dans lequel baignent les spermatozoïdes grâce à leur activités d'absorption, de concentration et de synthèse des protéines **(Dachaux et paquigno,1981),**et contrôlent rigoureusement sa composition grâce à la barrière physiologique que constituent les jonction serrées reliant les cellules entre elles, et qui assurant en même temps une fermeture hermétique à l'espace intercellulaire**(Hofer et Hinton, 1984 ; Cyr *et a*l, 1995).**Dans ce fluide les spermatozoïdes trouvent tout ce dont ils ont besoin pour leur maturation en terme de protéines et glycoprotéines **(Regalado*et al*.1993).**

L'épididyme assure :

- Le transit des spermatozoïdes ;
- La résorption du liquide testiculaire, cette fonction comporte une résorption liquidienne (99% du fluide spermatique), ce qui permet une hyper-concentration des spermatozoïdes et des électrolytes ; et une résorption cellulaire par phagocytose des déchets (tels que les gouttelettes cytoplasmiques issus des spermatozoïdes) ainsi que des spermatozoïdes morts ou anormaux (spérmiophagie). **(Marengo, 2008).**
- La sécrétion dans la lumière des molécules organiques et d'enzymes permettant de maintenir les gamètes en vie, de stabiliser leur membrane plasmique et de leur conférer leur mobilité et leur fertilité.
- Le stockage des spermatozoïdes **(Alvarino, 1993).**
- La maturation fonctionnelle des gamètes (acquisition de la mobilité progressive, modification de la composition membranaire des gamètes) **(Hossain et Saunders, 2001**).
- Conditionnement des spermatozoïdes **(Young, 2008).**

Les fonctions de l'épididyme sont régulées et soumises à un :

- *Contrôle hormonal*sous l'influence de la testostérone produite par les cellules de Leydig et les ABP produites par les cellules de Sertoli**(Tostein*et al*., 2004).**

- *Contrôle neurologique*via le système responsable du péristaltisme spontané dans l'épididyme ce qui facilite le transport des spermatozoïdes **(Dacheux et Paquigon, 1981).**

II.2.2 Le canal déférent

C'est un long canal mesurant 6cm de longueur chez le rat Wistar, il fait suite à la queue de l'épididyme et débouche dans le canal éjaculateur. Il se divise en trois régions anatomiques et fonctionnelles distinctes : la partie proximale ; distale et terminale **(Rodriguez et bustos-orgebon, 1993**).

En s'éloignant de la partie proximale, la lumière du canal s'élargit et la muqueuse forme des replis épithéliaux.

Le canal déférent se caractérise de l'extérieur vers l'intérieur par :

- *Une paroi musculaire*épisse formée de 03 couches, une *couche longitudinale interne*, une *couche moyenne circulaire*et une *couche longitudinale externe*. La contraction de cette paroi entraine la propulsion des spermatozoïdes dans le canal éjaculateur.

- *Un épithélium pseudostratifié*constitué de *cellules basales*et de *cellules principales*caractérisées par un noyau en position sub-médiane ; une zone supra-nucléaire riche en réticulum endoplasmique granuleux et en réticulum endoplasmique lisse, un appareil de golgi très développé, et de nombreux mitochondries et ribosome.

Lors de l'éjaculation, les spermatozoïdes expulsés par l'épididyme distal traversent le canal déférent pour se déverser dans l'urètre. Le canal déférent pourrait aussi contribuer à la survie des spermatozoïdes**(Robaire et Hermo ,1988)** et peut permettre aussi la phagocytose des spermatozoïdes dégénérés et des corps étrangers **(Murakami*et al,* 1984).**

1.3 Les glandes annexes

I.3.1 Les vésicules séminales

Ce sont des organes pairs, symétriques de structure glandulaire et formées de nombreuses circonvolutions, elles sont situées en arrière du col de la vessie au-dessus de la prostate, et débouchent dans la prostate pour se relier aux canaux déférents qui deviennent à ce niveau le canal éjaculateur.

C'est une structure longue repliée sur elle-même et constituée de capsule conjonctive lâche avec quelques fibres musculaires lisses et d'un long tube très contourné avec de nombreux diverticules délimités par une paroi formant des villosités **(Clavert, 2005).**

Les vésicules séminales sont formées de différents compartiments**(Mann et Lutwak- Mann, 1981)** :

- ✓ *Le compartiment épithélial* : la structure histologique de la vésicule séminale montre la présence d'un épithélium prismatique à cellules hautes constituent de cellules principales, des cellules basales ;

- ✓ *Le stroma* : qui comporte tous les espaces interstitiels et
- ✓ *La paroi fibro-musculaire*qui borde extérieurement la glande.

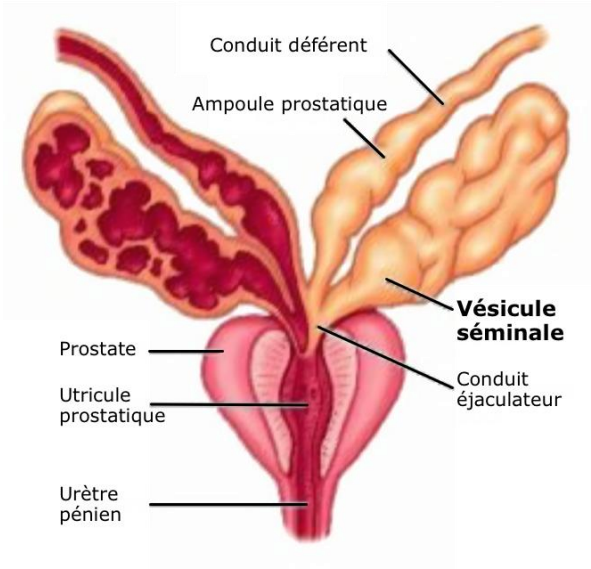


Figure 05 : Schéma représentant la structure et la position de la vésicule séminale dans l'appareil reproducteur male chez le rat Wistar.

Les vésicules séminales sont des glandes exocrines s'abouchant sur les canaux déférents, la sécrétion des vésicules séminales représente environ 60 à 70% du volume de l'éjaculant.

Les secrétions des vésicules séminales ont pour rôles :

- ➢ La coagulation du sperme.
- ➢ La formation du bouchon vaginal. Chez la souris par exemple l'absence du bouchon vaginal conduit à une infertilité chez le mâle **(Murer *et al*, 2001).**
- ➢ La régulation de la mobilité des gamètes (production de fructose, de protéines agissant sur la mobilité de façon inhibitrice **(Peitz, 1988) (Yoshida *et al*, 2008)** ou activatrice **(Luo*et al*, 2001).**

La composition des sécrétions varie en fonction du rôle mécanique que joue l'éjaculat, chez les rongeurs, sous l'action des enzymes prostatiques, les sécrétions vésiculaires coagulent pour former le bouchon vaginal, qui joue un rôle mécanique empêchant le reflux des spermatozoïdes dans le vagin **(Clavert, 2005).**

Les vésicules séminales sont androgéno-dépendantes, la castration entraine leur involution, et leur développement est sous le contrôle du système nerveux central **(Justulin*et al*., 2006).**

I.3.2 La prostate

C'est une glande exocrine entourant l'urètre et située au-dessous la vessie à proximité des vésicules séminale, elle est organisée en lobes bien individualisés et recouverts d'une capsule conjonctive : les *lobes ventraux*, *dorsaux* et les *deux lobes latéraux*.

La paroi musculaire de chaque lobe est formée de 3 à 4 couches de cellules musculaires lisses quand elles se contractent la sécrétion est déchargée dans l'urètre. L'épithélium sécrétoire est pseudostratifiè constitué de cellules basales et de cellules principales (**Aumuller, 1979**).

La prostate est un organe musculaire et glandulaire, elle est constituée de trois groupes de glandes :

- ✓ des glandes muqueuses péri-urétales,
- ✓ des glandes sous-muqueuses péri-urétrales, reliées à l'urètre par de courts canaux, et
- ✓ des glandes prostatiques principales, périphériques.

Le produit de sécrétion de la prostate élaboré par les cellules principales renferme des ions (Na+, K+, Ca+, Cl+), des substances de faible poids moléculaire (cholestérol, acides aminés, spermine, speridine), des enzymes (phosphate acide, lysosome créatine kinase) et des protéines.

Lors de l'éjaculation, la prostate évacue son contenu dans l'urètre ou il est mélangé au plasma séminal, sachant que 15 à 30% des protéines de plasma séminal proviennent de la prostate **(Cunh*et al*, 1987 ; Prins et Birch, 1993).**

Le développement et le fonctionnement de la prostate sont dépendants du taux de la testostérone, elle assure principalement :

- ❖ La sécrétion et le stockage du liquide séminal (les secrétions sont androgéno-dépendantes et de nature variée).

- ❖ Le maintien de la continence urinaire et de l'élimination du sperme lors de l'éjaculation.

- ❖ La sécrétion glandulaire constituant le reste du volume spérmique (acide citrique, spermine, spermidine, ions Zn^{++} et Mg^{++})**(Yeh *et al*., 1996 ; Dayon, 2008).**

- ❖ Les cellules glandulaires élaborent une sécrétion prostatique ou liquide prostatique riche en acides aminés et de nombreuses enzymes dont la fibrinolyse joue un rôle de liquéfaction du sperme **(Arienti*et al*. 1997, Blobel 2000).**

L'ensemble de ces glandes annexes est soumis à une régulation androgénique, le taux de testostérone circulant régule leur développement à la puberté, ainsi que leur fonctionnement à l'âge adulte.

Chez la souris, l'invalidation du gène du récepteur aux androgènes, de façon restreinte, dans la prostate, les vésicules séminales et l'épididyme conduit à une réduction significative du poids de ces glandes, à des anomalies histologiques de leur épithélium sécrétoire ainsi qu'à la diminution de leur capacité sécrétoire **(Simanainen*et al*. 2008).**

1.4 Le pénis

Egalement appelé « verge », est un des organes génitaux externes de l'homme, il comprend trois parties distinctes :

Le glandqui représente l'extrémité renflée du pénis sur laquelle se trouve le méat urétral qui correspond à l'ouverture de l'urètre, le conduit urinaire. Ce conduit parcourt le pénis sur toute sa longueur depuis la base de la vessie.

Le corps, formé de tissu érectile qui contient de nombreux vaisseaux sanguins, et comporte trois régions : le *corps spongieux* qui entoure l'urètre, et les *deux corps caverneux* sur le dessus du pénis. Ces corps caverneux sont entourés de l'albuginée, une enveloppe élastique qui permet leur allongement et leur augmentation de volume lors de l'érection.

La racinequi constitue la base du pénis qui est située à l'intérieur du bassin.

1.5 Le plasma séminal

Le liquide séminal est le fluide composant le sperme chargé de nourrir et de véhiculer les spermatozoïdes jusqu'au vagin, il est caractérisé par :

- ✓ Un pH légèrement alcalin (situé entre 7.3 et 7.5) ;
- ✓ La présence de divers composants : vitamines (C et B12), testostérone, des oses (fructose et sorbitol) ainsi que des minéraux ($Mg^{++,}$ Ca^{++}), de prostaglandines, de glutathion ainsi que de la bêta-endorphine (Mann et Lutwak-Mann, 1981).
- ✓ Sa richesse en protéines représentées par les facteurs de :

1. *Décapacitation*, ces protéines se fixent sur les spermatozoïdes au moment de l'éjaculation,
2. *Coagulation* du sperme jouant un rôle de protection des spermatozoïdes dans le vagin
3. *Immunosuppression* via des molécules ayant un rôle antigénique.

(Herr*et al*., 1987 ; Lilja*et al*., 1989 ; Laurell*et al*., 1992 ; Firman et Simmons, 2008).

Le liquide séminal est constitué essentiellement des secrétions des vésicules séminales (60% à 75%), lereste provient de la prostate.

Les secrétions des vésicules séminales contiennent différentes protéines et *des protéases* qui servent à la liquéfaction de l'éjaculat (*fibrolysine*et *fibrinogénase*), de *la spermine* qui stimule la mobilité et la suite de la maturation des spermatozoïdes.

C'est au niveau de la prostate que le liquide séminal s'enrichit en *amines* biogènes ayant une fonction anti-infectieuse (*spermine*et *spermidine*ainsi que des inhibiteurs de protéases), en *acide citrique*, en *cholestérol* et en *phospholipides***(Marth et Colleen, 1975 ; Fair et Wehner, A997).**

II. La matrice extracellulaire (MEC)

C'est un réseau complexe de macromolécules qui entoure partiellement ou totalement les cellules d'un tissu, elle représente le principal site de remodelage des tissus, la migration, la différenciation, l'organisation et la réorganisation des tissus.

Elle est constituée de polymères fibreux représentés par le collagène, les fibres élastiques et de molécules non fibreuses telles que les glycoprotéines et les protéoglycannes**(Birkedal, 1995 ; Schusterbauer, 2008).**

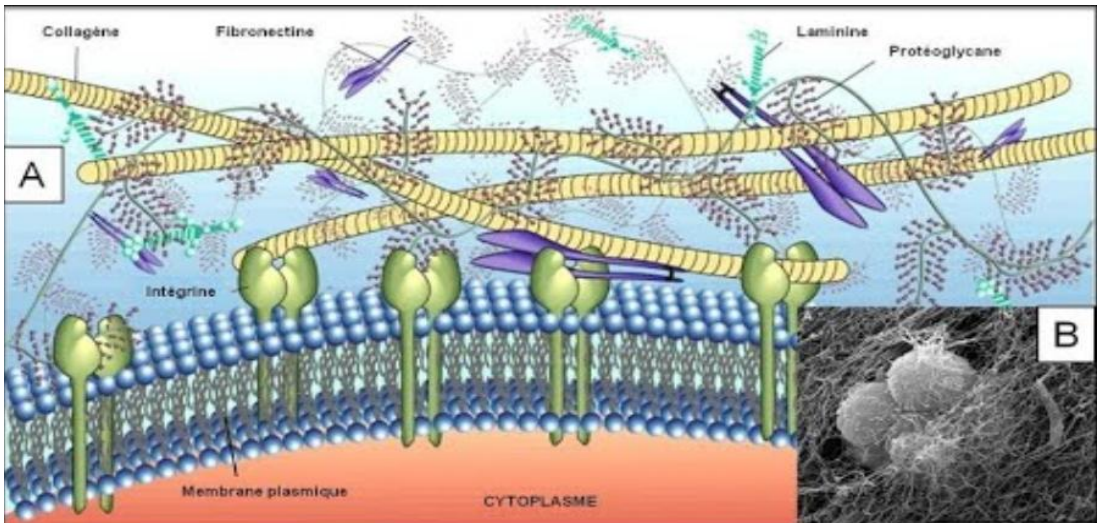


Figure 07 : Schéma représentant la composition en protéines de la matrice extracellulaire**(Bourlier, 2004)**

II.1. Les protéines fibreuses

Elles sont représentées essentiellement par les fibres de collagènes et les fibres élastiques. Les fibres de collagènes sont des protéines extracellulaires qui forment des fibres insolubles, ils sont produits par les fibroblastes dont l'unité de base est un triple hélice de tropocollagéne**(Brown *et al.*, 1995).**

L'élastine est sécrétée dans l'espace extracellulaire par les fibroblastes, elle est caractérisée par une forte teneur en acides aminés polaires responsables de ses propriétés d'élasticité. Les fibres élastiques s'organisent en réseau de longues fibres, plus fines que le collagène, tridimensionnel lâche qui confère au tissu son élasticité.

II.2. Les glycoprotéines de structure

Ces molécules ayant plusieurs domaines structuraux et fonctionnels, plusieurs sites de fixation aux cellules via les intégrines ou autre récepteurs et sont des protéines sur lesquelles sont greffées de courtes chaines glucidiques, certaines sont ubiquitaires comme la fibronectine **(Hynes, 1990).**

II.3. Les protéoglycannes

Composées de longues chaines protéiques linéaires et sulfatées qui se fixent généralement de manière covalente à une protéine pour former les protéoglycannes.

II.4. Les endopeptidases

La MEC est une structure extrêmement dynamique qui est en perpétuel renouvellement, alternant la synthèse et la dégradation de ses composants.

Le remodelage de la MEC est assuré par un grand nombre d'enzymes protéolytiques, incluant les *protéases à aspartate*, les *protéases à cystéine*, les *sérines protéases*et les *métalloprotéines matricielles ou MMPs***(Birkedal, 1995 ; Glegg*et al.*, 1997 ; Toto *et al.*, 2006).**

Les MMPs sont considérées comme étant les enzymes majeurs responsables de la dégradation **(Nagas *et al.*, 2006)** et de renouvellement **(Goss*et al.*, 1962 ; Kerrigan*et al*, 2000**) des composants de la MEC, aussi bien dans les conditions physiologiques que dans les conditions physiopathologiques, d'où l'appellation dans certains cas de matriximes**(Huxley *et al.*, 2007).**

- *Les serines protéases*jouent un rôle fondamental dans l'activation du plasminogène en plasmine (enzyme activatrice des collagénases) et ont la capacité de dégradation des protéoglycannes.

- *Les cystéines protéases*(de la famille des cathépsibnes) permettent le clivage des collagènes et la fragmentation des protéoglycannes.

- *Les protéases à aspartate*assurent la dégradation des protépglycanes, du collagènes type II et de la zone d'ancrage de l'acide hyaluronique**(Guenec, 2003).**

- *Les métalloprotéines matricielles(MMPs)*elles ont été décrites pour la première fois en 1962 quand **Gross et Lapier** ont identifié une enzyme isolée de la queue de têtard, capable de dégrader le collagène **(Cross *et al.*, 1962).**

Elles doivent leur nom à la nécessité de la présence d'un ion métallique pour leur activité enzymatique et à leur capacité à dégrader les composants de la matrice extracellulaire à pH physiologique (protéases neutres) **(Rawdanowicz*et al*., 1994 ; Mabbaix*et al.*, 1996).**

Ce n'est qu'en 1970 que la collagénase fut obtenue sous forme pure à partir de peau humaine et de l'utérus du rat Wistar**(Bauer *et al.*, 1970 ; Jeffrey *et al.*, 1970**).

Les MMPs sont sécrétées par différents types de cellules épithéliales, les macrophages, les neutrophiles, les fibroblastes et les cellules endothéliales sous forme inactive latente (pro-MMPs).

Les pro-MMPs sont activées à l'extérieur de la cellule par clivage en présence d'autres protéases (y compris d'autres classes de MMPs) permettant l'ouverture de leur site actif **(Salamonsen, 1997 ; Nagase*et al*., 1999 ; Gibson *et al.*, 2009).**

Les MMPs ont une action extracellulaire, certaines sont solubles dans le milieu extracellulaire et d'autres sont ancrées à la membrane plasmique de certaines cellules. Des études récentes affirment que certaines MMPs sont intracellulaires et peuvent avoir une action dans la cellule **(Nagase*et al*., 2006).**

Il existe chez l'homme plus de vingt membres distincts de la famille des MMPs codés par un gène différents. Les MMPs répondent aux critères suivants :

- Une homologie structurale (40% à 80% d'homologie en acides aminés) indiquant qu'elles dérivent d'un gène ancestral commun ;
- Une activité dépendante du zinc et de biodisponibilité des ions Ca^{++} ;
- Une synthèse et une sécrétion sous forme de zymogène inactif (pro-MMP) **(Marbaix*et al.*, 1992) ;**
- Une capacité à dégrader les composants de la matrice extracellulaire à pH physiologique ;
- Une régulation à de multiples niveaux, transcriptionnelle et post traductionnelle ;
- Une interaction avec des inhibiteurs endogènes (TIMPs) et exogènes (α-macroglobuline) **(Creemers*et al.*, 2001 ; Beaudeux*et al*., 2004**).

Chaque MMP est dénommée par un numéro ou par un nom descriptif en rapport avec ces différentes classes seules les métalloprotéines membranaires (MT-MMPs) possèdent un domaine transmembranaire et restent ancrées a la membrane plasmatique .le autres sont sécrétées. **(Chantrain*et al*, 2002).**

1- Propriétés structurales des MMPs :

Les métalloprotéines matricielles regroupent l'ensemble des enzymes qui possèdent une structure et des motifs fonctionnels semblables, démontrant un mécanismes de protéolyse identique (**Birkedal-Hansen *et al*., 1993),** et dont l'activité catalytique nécessité un atome de zinc.

Dans leur structure, les MMPs sont caractérisées par plusieurs domaines, parmi ces derniers 03 sont communs à toutes les MMPs.

Les MMPs sont caractérisées dans leur structure par la présence :

- ✓ D'un *peptide signalou pro-domaine*équivalent à une vingtaine d'acides aminés, situé à l'extrémité amino-terminale.

- ✓ D'un *pro-domaine*composé d'environ 80 acides aminés, caractérisé par la présence d'une séquence **PRCG(V/N)PD**conservée dans la plupart des MMPs. Cette séquence contient un résidu cystéine décrit en 1990 par **Van Wart et Birkedal Hansen**, dont le radical **SH** maintenant les pro-MMPs sous la forme inactive **(Van Wart*et al.*, 1990**).

- ✓ D'un *domaine catalytique*composé d'environ 160 à 170 acides aminés et caractérisé par un site de liaison de l'atome zinc catalytique.

- ✓ D'une *séquence charnière*permettant de relier le domaine catalytique des MMPs à leur domaine carboxy-terminal, excepté dans le cas des MMPs (MMP-7 et MMP-26) dont les structures primaires ne sont constituées que de pro-domaines et de domaine catalytique.

- ✓ D'un *domaine carboxy-terminal*de type hémopexine ou vintronectinelike composé de 210 acides aminés en forme de disque ellipsoïdal caractéristique de la plupart des MMPs**(Gomis*et al.*, 1996**). Ce domaine intervient dans la reconnaissance de substrat **(Birkedal*et al.*, 1993)** ; il est nécessaire aux collagénases **(Bode, 1995)** et pour l'activation des MMP-2 et MMP-14 à la surface cellulaire **(Brincherhoff*et al.*, 2002).**

- ✓ D'un *domaine hydrophobe*d'ancrage additionnel qui permet l'ancrage des MT-MMPs à la membrane plasmique **(Bourlier *et al.*, 2004).**

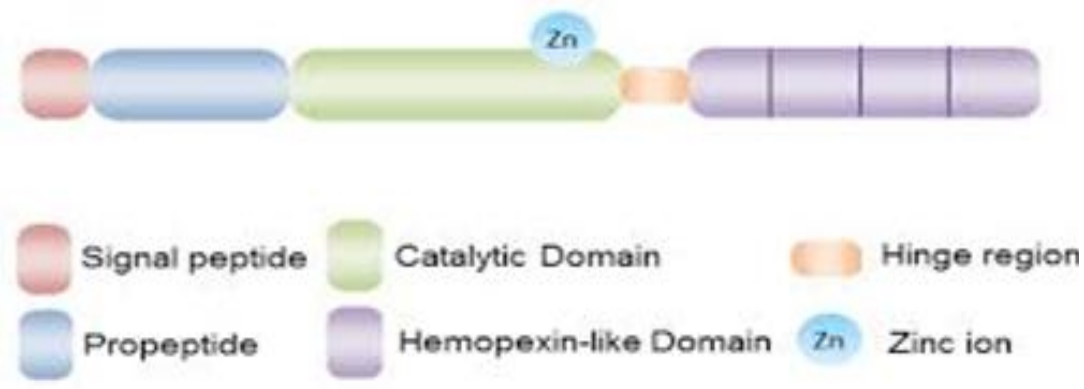


Figure 08 : Principaux domaines peptidiques caractéristiques des métalloprotéinases (Marbaix et al., 1992).

2- Différentes classes des MMPs :

Les MMPs sont classées en cinq familles distinctes d'après leurs spécificités structurales et leurs substrats de base **(Woessner, 1999 ; Kerrigan*et al.*, 20002. Sternlicht et Werb, 2001),** dont les plus importantes sont :

- *Les collagénases* sont les principales protéases ayant la capacité de cliver la triple hélice des collagènes natifs I, II et III sur des sites spécifiques, et dont les fragments générés se dénaturent spontanément à la température de 37°C en gélatine qui pourra être dégradée par les gélatinases**(Holvoet, 2003).** Cette classe comporte la **MMP-1**(PM de 55KDa) ; la **MMP-8**(PM de 75KDa) ; la **MMP-13**(PM de 60KDa et qui présente 50% d'homologie avec la MMP-1).

- *Les gélatinases*de type A et B assurant le clivage des fibres de collagène dénaturés et du collagène IV. Dans cette classe on note la **MMP-2**ou gélatinase A (PM de 72KDa) et la **MMP-9**ou gélatinase B (PM de 92KDa) **(Skinner *et al.*, 1999**), elle est activée par différents facteurs tels que le TNF, les endogènes et interleukines et inhibée par la TIMP-1 **(Giribaldi*et al.*, 2011).**

Les gélatinases sont considérés comme des marqueurs potentiel associés à plusieurs pathogènes et à la progression tumorale **(Wysocki*et al.*, 1993 ; Omachi*et al.*, 2011).**

- *Les stromélysines*qui dégradent puisement les protéoglycannes et divers éléments de la MEC (laminine, fibronectine, gélatine et collagène IV), cette classe comprend la **MMP-3**ou stromélysine-1 (PM de 52KDa) ; la **MMP-10**ou sromélysine-2 (PM de 57KDa) ces deux MMPs ont une structure très proche et agissent sur les mêmes substrat ; la **MMP-11**ou stromélysine-3 (PM de 51KDa) ; **MMP-7**ou maytilysine (PM de 28KDa) et la **MMP-12(Holboy*et al.*, 1997 ; Vaalamo*et al.*, 1998 ; Fu *et al.*, 2000).**

3- Fonctions des MMPs :

Au niveau cellulaire, ces enzymes jouent un rôle dans la migration cellulaire, la prolifération, l'apoptose et la différenciation de nombreux types cellulaires, notamment les neurones, les chondrocytes, les ostéocytes et les adipocytes **(Talvensaari*et al.*, 1998).**

Les MMPs essentiellement les gélatinases stimulent l'angiogenèse sous l'influence de plusieurs hormones **(Kim *et al.*, 2008**), elle inhibent la production de plusieurs facteurs tels que l'IGFBP-1 et l'IGF-1 **(Bin lieu *et al.*, 2008**), elles stimulent également l'implantation lors du développement embryonnaire **(Henzl*et al.*, 1972 ; Ishikawa *et al.*, 2006).**

Les MMPs sont associées également diverses pathologies, ce sont des modulateurs importants de l'inflammation, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, ainsi que leur importante dans la

progression des cancers.**(Singer et Clark, 1999 ; Parks*et al*., 2004 ; Martin et Leibovich, 2005).**

4- Régulation de l'activité des MMPs :

Pour éviter une protéolyse excessive et des dommages tissulaires, l'activité des MMPs est soumise à une régulation par multiples mécanismes de contrôle aussi bien au niveau de leur transcription, traduction et leur sécrétion.

L'activité des MMPs va dépendre directement de l'équilibre entre inhibition et activation, ces protéases matricielles sont produites sous une forme inactive, appelée pro-MMP dont l'activation nécessite le clivage protéolytique du pro-domaine, généralement induit à l'extérieur de la cellule par d'autresMMPs, des dérivés mercuriques ou des protéases à sérine comme la plasmine.

Les principaux substrats des MMPs sont les constituants de la MEC, de plus, ils peuvent dégrader des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion cellulaire, des cytokines, des chémokines, des ligands apoptotiques, des facteurs angiogéniques mais également des zymogènes qu'elles activent, tels que les pro–MMPs**(Folgueras*et al* ; 2004).**

Pour assurer une bonne régulation, les inhibiteurs des MMPs interviennent, ces derniers sont endogènes et se nomment les TIMP (tissue inhibitors of matrix métalloprotéines) forment un complexe équimoléculaire avec les formes actives des MMPs.

L'inhibiteur en se fixant sur la partie catalytique de la MMP va empêcher la liaison et l'accès du substrat et le complexe ainsi formé est stable et irréversible.

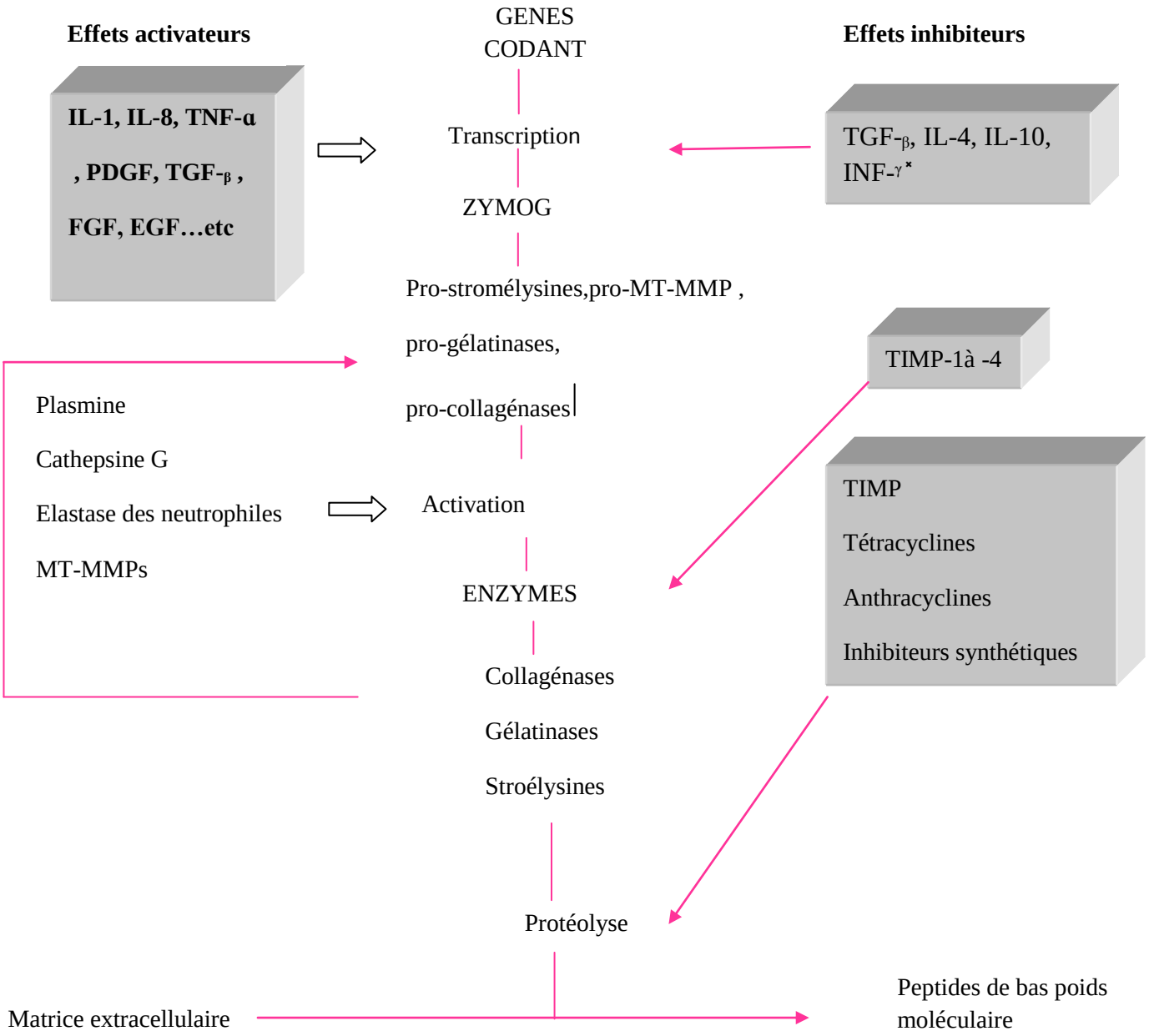


Figure 9 : Schéma présentant la régulation et l'activation des métalloprotéines matricielles MMPs

CHAPITRE I *RAPPELS BIBILIOGRAPHIQUES*

MATERIEL & METHODES

I. Modèles animaux et biotopes

Nos modèles animaux sont deux rongeurs de la famille des Gerbillidae : *Psammomysobesus* et *Mériones libycus,* espèces de la région semi-aride de M'sila (35°00'N4° 00'E).

I.1 *Psammomysobesus*

I.1.1 Descriptif de l'animal

Le rat des sables est une espèce diurne et nidicole, c'est un genre de rongeurs paléarctique sahélo-indien appartenant à la famille des Gerbillidés. Depuis une trentaine d'années, ce rongeur est couramment utilisé comme animal de laboratoire pour des études en physiologie.

Psammomysobesus, dont l'aire de répartition dépasse les limites du Sahara, se distingue des autres Gerbillidés par des mœurs strictement diurnes et un régime alimentaire exclusivement à base de Chénopodiacées **(Petter, 1961).**

Cette espèce est caractérisée par une longueur (tète-corps) de 13 à 19 cm, un pelage fauve-roux, et une queue de 11-15cm entièrement poilue se termine par un court pinceau de poils. Les oreilles sont petites arrondies et de couleur jaune ou blanchâtre.

Le dessus du corps est brun-rougeâtre, jaunâtre ou chamois ; le dessous est jaunâtre ou blanchâtre. L'animal pèse à l'âge adulte entre 80 et 200g et atteint une longévité de trois ans.

Ce rongeur se distingue des rats du genre *Mériones* par ces incisives lisses, sans sillon longitudinal à la face antérieure. Les soles palmaires sont nues, les soles plantaires à moitié velues.

I.1.2 Systématique

Embranchement : Vertébrés.

Classe : Mammifères.

Ordre : Rodentia.

Super-famille : Muredea (**Alston, 1876**).

Famille : Gerbillidae (**Gray, 1821**).

Genre : Psammomys (**Cretzschmar, 1828**).

Espèce: obesus (**Cretzschmar, 1828**).

Nom usuel : rat des sables.



I.1.3 Répartition géographique

Psammomysobesus est un rongeur diurne décrit pour la première fois en 1826 par **Cretzchman**.C'est une espèce saharo-sindienne **(Pitter, 1972)** qui fréquente les régions arides, semi-arides à sols salés, on le trouve au Maroc, en Tunisie, en Egypte, au Niger, au Tchad et en Algérie.

I.1.4 Régime alimentaire

Le rat des sables se nourrissent de toute espèce de semences et de racines, et surtout de céréales, ils causent dans les champs de très grands dégâts. Ces rongeurs se nourrissent aussi d'insectes(**Verne, 2013).**

Psammomysobesus est un spécialiste inféodé aux feuilles des*Chénopodiacées*, plantes halophytes abondantes**(Zaime et Pascal, 1988)**du genre*Traganumnudatum*, *Salsolafoetida*et *Suaeda mollis*, cette dernière est la plus consommée par le rat des sables **(Frenkel*et al.*, 1972 ; Daly, 1973**).

Ces plantes sont très riches en eau 80% et en sels, en particulier le sodium**(Schmidt, 1964)** ;Pour assurer l'apport calorique nécessaire, et équilibrer sa balance hydrique, l'animal doit ingérer des quantités importantes de ces plantes **(Petter, 1951 ; 1961)**

L'alimentation de *Psammomysobesus* et son adaptation à son biotope ont une influence importante sur certaines fonctions physiologiques et sur la diurèse.

I.1.6 Biotope

Les terriers généralement établis sous un buisson, ont une profondeur de 60 cm à un mètre et communiquent avec l'extérieur par des galeries. La température à l'intérieur des terriers varie entre 19°C et 22°C.

Le terrier est souvent très complexes, il comporte plusieurs étages de galeries circulaires avec un système complexe et des chambres spécialisées (réserves, nid, élevage**…) (Harrisson, 1972 ; Mendelsshon et Yom-Tov, 1999 ; Nowak, 1999).**

I.1.7 Reproduction

Les mâles et les femelles ne cohabitent qu'au moment de l'accouplement, la gestation dure 25 jours, avec plusieurs portées par an et de 2 à 5 jeunes nidicoles qui pèsent à la naissance environs 04g, et qui n'ouvrent pas les yeux qu'à l'âge de 16 jours **(Choumowitch, 1954 ; Kowalski et Rzebik, 1991).**

Le développement post natal est rapide pendant les deux premières semaines. La maturité sexuelle est atteint au bout de 36 jours, et ils sont adultes à partir de 63 jours et sont donc autonomes lorsque survient l'été.

Les périodes d'activité sexuelle de l'animal varient en fonction de la saison et dues à des variations saisonnières de l'activité endocrine des testicules**(Khammar et Brudieux, 1984).**

La reproduction du rat des sables se fait surtout entre la période d'octobre et mai, quand les conditions climatiques sont favorables.

Le cycle reproducteur chez le rat des sables est globalement parallèle à celui de l'activité cortico-surrénalienne **(Amiratetal., 1980).**

I.2 Mériones libycus

1.2.1 Descriptif de l'animal

Mériones libycus est un rongeur de la famille des Gerbillidae, c'est une gerbille de la famille des Muridés appelée en français mérione de Libye.

La taille de l'animal à l'âge adulte est d'environ 13 à 17.5 cm ; il est caractérisé par une queue unicolore aussi longue que le corps d'environ 14 à 15cm qui se termine par un pinceau de poils terminal de couleur noire. Il est caractérisé également par des petites oreilles recouvertes de poils charmoies, son dos est de couleur fauve et sa face inferieure est blanche. Son poids à l'âge adulte est d'environ 75 à 130g.

Une caractéristique qui distingue le corps du Jird libyen de toute autre espèce de gerbille est que chez *Mériones libycus* , la tête peut être plus étroite à un degré moindre **(Veen , 1999 ; Nowak , 1999 . Barker , 1999) .**

I.2.2 Systématique



Embranchement : Vertébrés

Classe : Mammifères

Super famille : Muredea

Famille : Gerbillidae (**Alston, 1846**).

Genre : Mériones

Espèce : Mériones libycus (**Lichtenstein, 1823**).

Nom usuel : jird de Libye

I.2.3 Répartition géographique

Mériones libycus présente une large répartition, il fréquente les zones arides et semi-arides, ainsi que les zones rocheuses et salées caractérisées par leurs richesses en végétations. Il s'adapte bien aux conditions climatiques **(Belhocine, 1994 ; Young *et al.*, 2000 ; Schradin, 2008).**

En Afrique, il est retrouvé dans tout le nord de l'Afrique, du Maroc à la Libye, et du Mauritanie au Tchad **(Granjon*et al,* 1999)**. Arrivée récente au Sénégal interprétée comme une extension de distribution vers le sud, liée à la désertification **(Duplantier.,*et al* 1991**).

En Algérie *Mériones libycus*est retrouvé dans la région désertique et semi désertique (**Granjon*et al,* 1992 ; Duplantier*et al.* 1991**) et possédé unevaste aire de répartition, on le trouve notamment à Djelfa et à Biskra.

I.2.4 Régime alimentaire

Ce rongeur se nourrit essentiellement de végétaux : graines, fruits et feuilles, il vit seul ou en famille.

I.2.5 Reproduction

La reproduction chez cette espèce se déroule selon un cycle saisonnier marqué par une courte période de reproduction située au printemps et début de l'été **(Belhocine, 1998)** et une longue phase de repos débutant à la fin de l'été et se poursuivantes ont été observées dans les vésicules séminales **(Thevenot, 1990).**

La durée de la gestation est de 24 jours, il y a plusieurs portées par an, qui comprennent 2 à 7 petits.

Les poils apparaissent le 4^{eme} jour, les oreilles se dépilent du 4^{eme} au 6^{eme} jour, les incisives percent la gencive du 7^{eme} au 9^{eme} jour, les yeux s'ouvrent du 12^{eme} au 17^{eme} jour **(Petter , 1963)** . Chez les mâles les testicules peuvent descendre dans les bourses avant la fin du premier mois, la maturation sexuelle est atteinte à 23 jour, les naissances sont nombreuses au printemps **(Petter, 1953).**

Au cours du cycle saisonnier de reproduction de *Mériones libycus*, la vésicule séminale montre d'importantes modifications histologiques observées aux niveaux de ses trois composantes histologiques : la partie épithéliale, la fraction mésenchymateuse et la zone fibre musculaire **(Belhocine*et al,* 2006).**

II. METHODES

II.1 Sacrifice des animaux, prélèvement des organes et conservation

Deux lots d'animaux sont recommandés dans cette étude :

1- Le premier lot de X animaux mâles, adultes et en période d'activité sexuelle.
2- Le deuxième lot de X' animaux mâles, adultes et en période de repos sexuel.

(X et X' représentent l'effectif des animaux lors de la chasse)

Après avoir designer :

- ✓ L'effectif exact des individus récupérés ;
- ✓ La région exacte de la chasse ;
- ✓ La température ambiante le jour de la chasse ;
- ✓ La température moyenne mensuelle de la région de la chasse ;

Les animaux sont pesés et sacrifiés après anesthésie à l'uréthane à 25% à raison de 01 ml pour 100g de poids corporel ; les organes de l'appareil reproducteur male à savoir les testicules, les vésicules séminales et les épididymes (proximaux et distaux) sont déparasses de leurs tissus adipeux. Ils sont pesés et conservés :

- ❖ Dans une solution de ***formol à 10%*** pendant ***24 à 48h*** au maximum pour ***fixer les tissus*** afin de réaliser le coupes histologiques.

- ❖ Dans des cryotubesau froid à -20°C pour l'analyse des protéines solubles.

II.2 Techniques des coupes minces :

Nous n'avons pas eu l'occasion de réaliser cette technique de laboratoire qui été la base de notre étude, dans le texte ci-après on propose le principe et les étapes de déroulement de cette technique comme elle est faite au laboratoire de recherche pour l'étude structurale de la cellule.

II.2.1 Principe de la technique

Pour un examen morphologique des cellules et des échantillons biologiques au microscope optique, des procédés préparatoires de l'échantillon sont nécessaires.

II.2.2 Les étapes de la technique des coupes histologiques (voir annexes)

Dans le but d'obtenir des coupes suffisamment fines et facilement traversées par les photons du microscope optique par transmission, l'échantillon doit être traité de la façon suivante :

1-Fixation: de manière à conserver toutes les structures (organites, protéines, ribosomes, biomembranes….) dans un état morphologique aussi proche que possible de l'état vivant.

La fixation se fait à l'aide de procédés chimiques en utilisant le tétroxyde d'osmium, le formol dilué etc.…ou bien par des procédés physiques, comme la congélation brusque, le mode de fixation reste un choix en fonction de l'objectif de l'étude en question.

2-Rinçage: plusieurs rinçages successifs par l'eau de robinet permettent d'éliminer les traces du fixateur.

3-Déshydratation: dans cette étape, les tissus sont mis dans des solutions d'alcools à degré croissant de pureté, 70°, 80°, 90°, 100°.

La paraffine n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine :

- ✓ Alcool 70° : 02 bains, le 1ér bain over-night, le 2^{éme} bain de 24h.
- ✓ Alcool 95° : 02 bains de 15 min chacun.
- ✓ Alcool 99° : 03 bains de 10min chacun.

4-Substitution: la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool, c'est pour cela qu'on utilise un agent de compensation hydrophobe qui est le solvant de la paraffine (xylène ou toluène).

Pour les étapes 3 et 4 on procède donc à une double substitution :

- *On remplace l'eau par de l'alcool (Déshydratation)*
- *On remplace l'alcool par le toluène (Substitution)*
-

5-Inclusion: la coupe ne peut être pratiquée que pour une structure assez dure ; c'est pourquoi on imprègne les tissus dans une substance d'enrobage, la paraffine.

Dans ce cas l'alcool n'étant pas parfaitement miscible avec la paraffine, on plonge le tissu déshydraté dans un solvant organique intermédiaire miscible à l'alcool et la paraffine, le xylène, puis dans la paraffine maintenue liquide dans une étuve (à une T° de 50 et 60°C).

La mise en ploc des échantillons a été réalisée en disposant les barres de Leukart sur une plaque en verre et la paraffine fondue est versée.

Une étiquette contenant les données qui caractérisent l'échantillon doit être placé à l'extrémité opposée de l'échantillon.

6-Coupe: le bloc de paraffine est découpé en tranches fines à l'aide de microtome qui sont des appareils permettant de débiter les blocs de paraffine en coupes de quelques microns à quelques dizaines de microns.

Le ruban de coupes sériées est recueille sur des lames de verre (porte objets) enduites d'une solution d'ovalbumine qui les colle sur la lame.

7-Réhydratation: les coupes collées sur lame de verre sont déparaffinées à l'aide d'un solvant organique et ramenées à l'eau par des bains d'alcools de concentrations décroissantes.

Cela permet de les colorer, vu que la majorité des colorants sont solubles dans l'eau ou dans l'alcool.

8-Montage: c'est la dernière étape de préparation des lames et correspond à recouvrir l'étalement par une lamelle, l'ensemble lame-lamelle sont collé on utilisant la baume de canada.

9-Coloration: les échantillons biologiques coupés et examinés par transparence ne sont pas ou peu colorés, et ils offrent très peu de contraste, donc de visibilité, et aucun détail ne peut être perçu. Il faut renforcer le contraste de couleur des différents organites ou mieux les colorer, les lames sont misent dans une solution de coloration en fonction de la technique de coloration choisie.

On dispose nombreux colorants, qui se fixent sur des structures cellulaire par affinité, par exemple, le vert de méthyle colore en vert la chromatine ; l'hématoxyline colore les noyaux cellulaires en bleu violacé ; l'éosine colore le cytoplasme en rose…etc.

10-Observation des lames et prise des photos.

II.3 Analyse des protéines solubles de l'homogénat tissulaire des organes reproducteurs males (testicules, épididymes et vésicules séminales) chez *P.O* et *M.L* en période d'activité sexuelle et en période de repos sexuel :

Dans cette partie on passe à l'étude de l'aspect biochimique, on faisant une étude comparative entre le protéome des différents organes reproducteurs males chez *Psammomysobesus* et *Mériones libycus* en période d'activité sexuelle et le comparer au protéome des mêmes organes chez les même espèces en période de repos sexuel, ceci nous permettra d'avoir une idée claire sur l'impact du taux de la testostérone sur la composition biochimique (en terme de protéines) des organes ciblés.

On propose de la façon générale les étapes de cette partie :

- D'abord on procède à une ***extraction des protéines*** : les protéines solubles des organes ciblés sont extraites après broyage des organes dans certaines conditions en présence de réactifs.

- Dans une deuxième étape on réalise un ***dosage des protéines solubles***par la méthode de Bradford (1976).

- Dans une troisième étape on procède à une ***séparation des protéines solubles***par électrophorèse sur gel de polyacrylamide dans les conditions dénaturantes ou SDS-PAGE selon le protocole décrit par Laemmli en 1970.

DISSCUSSION

Discussion :

Dans leur milieu naturel, la plupart des mammifères sauvages sont soumis aux variations des facteurs de l'environnement. Pour y faire face, des stratégies adaptatives ont été développées, l'adaptation de la fonction de reproduction, s'exprime par l'ajustement des naissances à différentes périodes de l'année.

Les zones arides ou semi-arides sont caractérisées par de fortes contraintes climatiques et trophiques liées à des températures ambiantes extrêmes, une faible humidité relative, la rareté des précipitations, la précarité des ressources en eau et une forte compétitivité alimentaire.

Au Sahara, les périodes de reproduction observées dans la nature ont été rapportées chez de nombreux rongeurs, les naissances du Goundi*CtenodactylusGundi* ont lieu de fin-février à fin-juin en Algérie et de janvier à mars en Tunisie **(Gouat, 1985).**

Chez les Gerbillidés, les périodes de reproduction sont spécifiques, la reproduction est nulle en hiver chez *Mérioneshurrianae***(Prakach, 1969)** et *Tateraindica***(Jain, 1970);** une période de quiescence entre mai, juin et juillet caractérise la reproduction saisonnière de *Tateraindicacuveiri***(Govinda, 1987).***Gerbillusgerbillus* se reproduit de la période entre janvier et juin **(Khammar, 1987),***Gerbillushenlevyi* présente deux périodes de reproduction, au printemps et tard en été **(Shenbrot*et al*. 1994)** alors que la reproduction est limitée au printemps chez *Mériones crassus***(Belhocine et Gernigon, 1994).**

Les rongeurs de la famille des Gerbilidés représentent un modèle de rongeurs adaptés aux conditions des régions désertiques, arides et semi-arides **(Bridelance, 1989).** Les systèmes d'adaptation sont exprimés par des variations physiologiques observés essentiellement au niveau des fonctions nutritionnel et reproductrice.

Psammomysobesus et *Mériones libycus* sont deux modèles de rongeurs de la famille des Gerbilidés qui sont caractérisés par leur reproduction saisonnière.

Psammomysobesus, rongeur diurne **(Harrison, 1972 ; Mendelsshon et Yom-Tov, 1999 ; Nowak, 1999)** caractérisé par une période de reproduction assez longue et une phase de repos sexuel relativement courte qui dépend des conditions climatiques, et essentiellement de la température externe.

Le rat des sables présente un cycle saisonnier de reproduction, les parturitions sont observées de l'automne jusqu'au début du printemps, une absence de mise bas a été signalé dès le début juin et aucune femelle en gestation n'a été récoltée en juin-juillet **(Amirat*et al*., 1975 ; Khammar, 1987)**. Le repos saisonnier peut affecter un seul ou les deux sexes d'une espèce et la fonction gonadique est la cible principale du mécanisme de mise en repos.

Chez *Psammomysobesus*, l'installation de la phase de repos sexuel se fait progressivement à la fin du printemps (avril-mai) **(Choumowitch, 1954).**

Chez *Mériones Libycus*, rongeur saharien nocturne, le cycle reproducteur est inversé par rapport au cycle reproducteur du rat des sables avec une phase d'activité courte (printemps et début de l'été) **(Belhocine*et al,* 2007).**

Chez les rongeurs déserticoles la reproduction dépend des conditions climatiques, cette dépendance se traduit par des variations hormonales **(Khammar, 1987),** dont les répercussions au niveau histologique et biochimique ont été montrées par les travaux antérieurs de **Gernigon et collaborateurs en 1994.**

Au niveau du tractus génital male, les testicules, les épididymes et les vésicules séminales subissent des modifications histologiques remarquables au cours du cycle reproducteur et montrent que leur développement et leur régression sont androgéno-dépendantes **(Cunha *et al*., 1987 ; 1992),** grâce à la présence de récepteurs spécifiques aux androgènes au niveau cellulaire **(Cunha et al., 1992 ; Miche et al., 1992).**

Les androgènes sont des facteurs intervenant dans l'évolution, les secrétions épithéliales et dans l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales lors du passage de la période d'activité vers la période de repos sexuel **(Kyprianou et Isaacs, 1988 ; Hu *et al*., 1998).**

Ces changements morphologiques excessifs sont modulés également par d'autres facteurs tels que les activateurs de plasminogènes, les métalloprotéines ainsi que les hormones hypophysaire FSH et LH **(Wilson *et al.*, 1992).**

L'analyse des protéines solubles, caractérisant les organes reproducteurs males au cours du cycle reproducteur *Mériones libycus* et du rat des sables, permet de montrer les variations qui s'observent au niveau du protéome des testicules, des épididymes et des vésicules séminales en période d'activité et en période de sexuel.

L'objectif de notre étude, qui malheureusement a été interrompue par les conditions actuelles, été de montrer et d'observer l'impact des changements climatiques sur l'aspect histologique et biochimique des tissus des organes reproducteurs males, pour prouver réellement que la température externe à un impact sérieux sur le taux de testostérone qui influence à son tours sur le développement ou régression des organes reproducteurs.

CONCLUSION

Conclusion

Les rongeurs déserticoles des zones arides et semi-arides se reproduisent selon un cycle saisonnier caractérisé par une alternance d'une période d'activité sexuelle et une période de repos sexuel en réponse à des variations climatiques et environnementales, ces variations saisonnières se manifestent par une fluctuation importante de la testosteronémie pendant le cycle reproducteur.

L'étude histologiques et l'analyse biochimiques des organes reproducteurs males en période de reproduction et en période de repos sexuel chez deux rongeurs déserticoles a cycle reproducteur inversé (*Psammomysobesus* et *Mériones libycus*), aurai été un bon moyen pour mieux observer l'impact des variations environnementales sur la fonction de la reproduction chez ces espèces, et de nous permet de comprendre chez les mêmes espèces le développement des mécanismes et des systèmes d'adaptation aux condition extrêmes.

Références bibliographiques

Référence bibliographiques :

A

- **Almahbobi G, Kretser D.M, 1988**- A quantitative morphological study of age – related changes in the donkeytestis in the period between puberty and senium. Andrologica 29 (3), pp. 149-161.
- **Aumuller K, 1979**- effect of seasonal changes in Leydig cell number on the volume of smooth endoplasmic reticulum in Leydig cells and intratesticular testosterone content in stallions. J ReprodFertil, pp.227-232.
- **Adebayo A.O., Olurode S.A.,2010**- The morphology and morphometry of the epididymis in thegreater cane rat (ThryonomysswinderianusTemmincks). FoliaMorphol, Vol. 69, No. 4, pp. 246–252.
- **AHmimM** ,.LES MAMMIFERES SAUVAGES D'ALGERIE ,Répartition et biologie de la conservation ,2019,page 158-200.

B

- **BENNETT R A, MULLEN, HS**. Soft tissue sugery. In: QUESENBERRY K, E, CARPENTER J.W.Ferret, rabbit and rodent- clinical medicine and surgery. Second edition. St Louis: saunders, 2004: 316-328.
- **Bielinski M, 1992-** Environment and changes in reproductive activity in sheep and goats. 8 thConf, Eur. Soc. Comp. Bio chem, 31 aout-2 septembre 1986, Strasbourg, France, pp.1-175.
- **Bihun B., 2004**- Anatomie et physiologie de l'appareil génital de Rangeur. ENVA, Maisons-Alfort, Short RV. J. Reprod. Fert,pp. 365-370.

C

- **Cockerham, K. et Hsu, V**. J., *Collagen-baseddermal fillers: past, present, future*, *Facial Plastic Surgery*, 2009.
- **Chantrain, C, et DeClerck, Y**. A (2002).les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthètique dans la progression tumorale. Médecine/science, 18(5), 565-575.
- **Christophe Ch et Yves A** , Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale , Med Sci (Paris) 2002 ; 18 : 565–575.
- **Clermont Y 1958** Contractile elements in the limiting membrane of the seminiferous tubules of the rat. Exp Cell Res **15** 438-440.
- **Clermont, Y. (1972).** Kinetics of spermatogenesis in mammals : seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal Physiol. Rev. 198-236.

D

- **Dadoune JP, Démolin A**. structure et fonction du testicule. In « la reproduction chez les mammifère et l'homme », 1991 ; 221-250.

- DADOUNE JP, SIFFROI JP, HADJIISKY P, VENDERELY E, Histologie, collection de la biologie à la clinique $2^{éme}$ édition, Médecine-science. Flammation, 2000. P 229-231.

F

- **Fawcett P, Jégou L, 1992**-l'appariel génital mâle des mammifères domestiques. Documents de cours de l'Unité d'anatomie, Vetagro-sup, Campus vétérinaire, pp.1-54.
- **Fredérick , L'ADAMTS2 -** une métalloprotéase contenant un domaine désintégrine et des motifs thrombospondines de type I - dans la fibrose, la cicatrisation et l'angiogenèse tumorale,universite de liege ,faculté de medecine. , 13-20.

H

- **Holstein, A.F., W. Schulze, and M. Davidoff,** *Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment.* ReprodBiolEndocrinol, 2003. 1: p. 107.

K

- **Krester D.M, Kerr, 1988**-Uberneue, lebendeRadiolarien des Mitlmeeres, Monatsberichte der Kdniglichen,pp. 794-817.

L

- **Lee, C. H., Singla, A. et Lee, Y.,** *Biomedical applications of collagen [archive]*, *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 221(1), 1-22.
-
- **Lbaccaro M, Sultan, 1992-** L'Etat des ressources zoogénétiques pour l'alimentation et l'agriculture dans le monde, pp393-410.
- **Luo CW, Lin HJ, Chen YH**. A novel heat-labile phospholipid –binding protein, SVS VII, in mouse seminal vesicle as a sperm mobility enhancer. J Biol Chen ; 2001, 276(10) : 6913-6921.

M

- **Mann W, Lutwak E, 1981**- Utilisation des marqueurs moléculaires pour l'étude de la diversité génétique végétale. International Plant Genetic Institute for genomicdiversityresources Institute, pp.1-245.
- **Murer V**, Spetz JF, Hengst U, Altrogge LM, de Agostini A, Monard D. Male fertility defects in mice lacking the serine protease inhibitor protease nexin-1. Proc Natl Acad Sci U S A ; 2001, 98(6): 3029-3033.
- **Marie-Paule Jacob** ; Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire ;MedSci (Paris) 2006 ; 22 : 273–278.

O

- **Overall CM**, *Lopez-Otin C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. Nat Rev Cancer*2002;**2**:657–*72.*

Références bibliographiques

P

- **Pietz B.** Effects of seminal vesicle fluid components on sperm motility in the house mouse. J ReprodFertil ; 1988, 83'1) : 169-176.
- PETTER, F. (1961).- Répartition géographique et écologique des rongeurs désertiques (du Sahara occidental à l'Iran oriental). *Mammalia,* **25**, numéro spécial, 222 p.
- **Puente XS**, *Sanchez LM, Overall CM, Lopez-Otin C. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. Nat Rev Genet*2003*;***4***:*544*–58.*

R

- **Russell, L.D., Griswold, M. D.,***Form, dimension, and cytology of mammalian Sertoli cells*. In: The Sertolicell. 1993, Clearwater: Cache River Press. 2-37.

S

- **Saez D, 1995** – Management of the stallion for maximum reproductionefficiency. II. Animal reproduction and biotechnology laboratory bulletin. Vol No. 05. Colorado state university : Fort Collins,pp.1-235.
- **Setchell B, Maddocks S & Brooks D 1994** Anatomy, vascularisation, innervation, and fluids Of the male reproduction tract. The physiology of reproduction **I**1063-1175.

T

- **Tinar, D(2010).** Etude de la dynamique de chaine des proteine de la matrice extracellulaire par spectroscopies mécanique et diélectrique (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III- Paul Sabatier)

V

- **Verne, J (2013).** Veinte mil leguas de viajsubmarino. DEBOLS, LLO, p. 99

Y

- **Yoshida K, Kawano N, Yoshiike M, Iwamoto T, Morisawa M**. Physiological roles of semenogelin I and zinc in sperm motility and semen coagulation on ejaculation in humans. Mol Hum Reprod ; 2008, 14(3) : 151-156.

Z

- **ZAIME, A. et PASCAL, M .(1 988**). - Etude de la répartition spatiale des Micromammifères d'unezone pastorale en milieu saharien (Guelmim, Maroc) .Marnmalia, sous presse.

ANNEXES

QUELQUES FIGURES MANTRANT LES PRINCIPALES ETAPES DE LA TECHNIQUE DES COUPES MINCES HISTOLOGIQUE



Figure 1 : étape d'inclusion et confection de bloc de paraffine en utilisant les barres de Leukart.



Figure 2 : plaque chauffante, utilisée pour l'étape de déparaffinage qui précède l'étape de réhydratation et coloration



Figure 3 : ruban de coupes de tissu

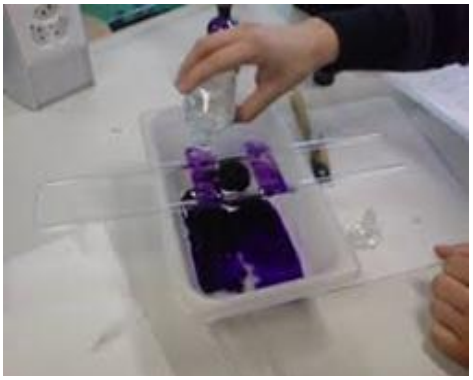
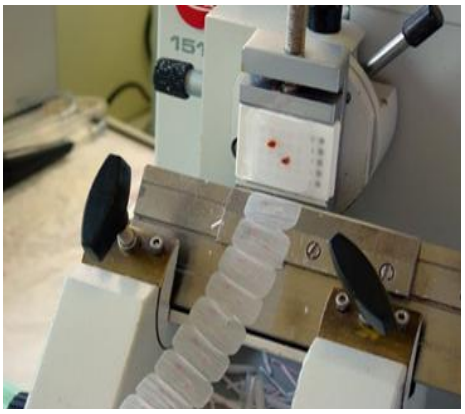


Figure 4 : étape de coloration des lames



Figure 5 : image d'un microtome avec le bloc de paraffine inclus l'échantillon.



Figue 6 : étape de coupes du bloc avec l'échantillon à l'aide de microtome.