

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**  
**UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU**  
**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**



## **MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue d'obtention du diplôme de Master en sciences biologiques

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

### **Thème**

**ETUDE HISTO-MORPHOMETRIQUE DE  
L'OVAIRE ET DE L'UTERUS CHEZ LA LAPINE  
VIDE ET GESTANTE**

**Promotrice : Mme ZERROUKI DAOUDI N. PROFESSEUR**

**Réalisé par :**

**Co-promotrice : M<sup>elle</sup> TLILI Thiziri**

**M<sup>elle</sup> GHIDES Naima**

**M<sup>elle</sup> DERBALI Sabrina**

**Devant le jury composé de :**

<b>Mme BENABDESSELAM Rosa</b>	<b>Professeure</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme GUENDOUDI Salima</b>	<b>Maitre assistante classe A</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mme KHALDOUN Hassina</b>	<b>Maitre de conférences A</b>	<b>USDB</b>	<b>Examinatrice</b>

**Promotion 2018/2019**

# Remerciements

Nos remerciements vont tout d'abord à dieu le tout puissant de nous avoir donné la force et la patience pour l'accomplissement de ce modeste travail.

Nous exprimons nos respectueuses gratitudees à notre promotrice madame **ZERROUKI-DAOUDIN**, professeur à l'université de Tizi Ouzou pour nous avoir dirigés tout au long de notre travail, pour son aide et ses conseils ainsi que pour tous les moyens nécessaires qu'elle a mis à notre disposition. On vous remercie très sincèrement pour votre patiente.

Nous tenons à remercier notre Co-promotrice mademoiselle **TLILI Thiziri** pour son soutien, ses encouragements et pour tout ce qu'elle nous a apporté par son implication afin de réaliser ce mémoire.

Nous remercions vivement :

Mme **BENABDESSELAM.R**, maitre de conférences à UMMTO, qui nous a fait honneur de présider le jury de soutenance.

Mme **GUENDOUZIS**, maitre assistante A à UMMTO, pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

Mme **KHALDOUNE.H**, maitre de conférences A à USDB, pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

On n'oublie pas de remercier **M<sup>r</sup> M. BOUHADOUN** propriétaire de l'élevage cunicole à Tizirt qui a mis a notre disposition les animaux afin de réaliser notre expérimentation.

Enfin, nous remercions également M<sup>me</sup> **F. BENSERAI** chef de service du laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU Nedir Mohammed Tizi Ouzou qui nous a permis de réaliser la partie histologique de notre étude. Un grand merci.

# *Dédicaces*

*Je* **dédie ce modeste travail :**

*A* **mes chers parents**

Pour leurs soutiens, leurs patiences et leurs encouragements  
durant toutes mes années d'études.

*A* **mon cher et unique frère *Zinedine***

Pour m'avoir aidé même par un simple geste quand j'en avais besoin et à qui je souhaite  
plus de succès durant son parcours scolaire.

*A* **tous mes proches : Oncles, tantes, cousins et cousines**

Qui m'ont toujours encouragé et soutenu lors de la réalisation de ce mémoire  
ainsi que dans les moments les plus durs.

*A* **mes amis (es)**

et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à l'aboutissement de ce modeste travail.

*A* **mon adorable amie, ma binôme *Naima***

Pour toutes les années partagées ensemble et avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à  
travailler

*A* **tous ceux que j'aime et qui m'aiment ...**

*Sabrina*

# Dédicaces

*Je* dédie ce modeste travail :

*A* mes chers parents :

Qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

*A* ma chère et unique sœur Nassima (sans oublier ses enfants et son mari)

Un grand merci pour ta présence et ton soutien moral permanent, pour tes précieux conseils tout au long de ma vie, je te souhaite le meilleur.

*A* mes chers frères Nassim, Nadir, Nordine et Kamel

Pour leur appui et leur encouragement.

*A* mes beaux-parents, mes beaux-frères Fayçal et Sibou

Pour leur soutien, gentillesse et sympathie.

*A* mon cher fiancé « Amir »

Pour son entente, son support dans les moments difficiles et sa patience infinie.

*A* ma chère binôme « Sabrina »

Pour tous les merveilleux moments qu'on a partagés durant ces années

*A* tous mes amis(e)s

Qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

*A* tous ceux que j'aime et qui m'aiment ...

**MERCI**

*Naïma*

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	01
-------------------	----

### I.PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Anatomie histologie de l'appareil reproducteur de la lapine .....	02
1.1. Anatomie des structures génitales .....	02
1.1.1. Ovaire .....	02
1.1.2. Cornes utérines .....	03
1.1.3. Vulve .....	03
2. Histologie des structures génitales .....	04
2.1. Ovaire .....	04
2.2. Utérus .....	05
3. Vascularisation et innervation de l'ovaire.....	06
4. Vascularisation et innervation de l'utérus .....	07
5. Différenciation sexuelle .....	08
6. Folliculogénèse et ovogenèse.....	08
7. Maturité sexuelle .....	09
8. Cycle œstral.....	11
9. Accouplement et ovulation.....	12
10. Fécondation .....	12
11. Gestation .....	13
12. Mise bas .....	13
13. Pseudogestation .....	14
14. Hormones hypothalamo-hypophysaires .....	14
15. Hormones ovariennes .....	16
16. Autres hormones .....	21

## II.PARTIE EXPERIMENTALE

### Matériel & Méthodes

Objectif.....	22
1. Animaux .....	23
2. Protocole expérimental .....	23
2.2. Etude histologique.....	24
3. Etude histomorphométrique .....	29
4. Etude statistique .....	29

### Résultats

1. Données pondérales.....	30
2. Nombre defollicules.....	31
3. Etude histologique .....	33
3.1. Ovaire .....	33
1.1.1. Croissance folliculaire.....	35
3.2. Cornes utérines .....	37
4. Etude morphométrique.....	39
4.1. Ovaire .....	39
4.1.1. Diamètre folliculaire et ovocytaire.....	39
4.1.2.Evolution follicule-ovocyte.....	40
4.2. Cornes utérines .....	41

### Discussion

1. Données pondérales.....	43
2. Nombre de follicules.....	43
3. Ovaire .....	44
3.1. Croissance folliculaire.....	44
3.2. Diamètre folliculaire et ovocytaire.....	44
3.3. Evolution follicule-ovocyte.....	46
4. Cornes utérines .....	47

CONCLUSION.....	50
-----------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	52
-----------------------------------	----

### RESUME/ABSTRACT

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Schéma de l'appareil génital de la lapine

**Figure 2 :** Sexage des lapins jeunes et adultes.

**Figure 3 :** Structure histologique d'un ovaire de mammifère.

**Figure 4 :** Folliculogénèse.

**Figure 5 :** Evolution du poids des deux ovaires chez la jeune femelle de 20 à 180 jours.

**Figure 6 :** Représentation graphique de l'évolution de la concentration du sérum en LH et en FSH dans les six heures suivant l'accouplement d'une lapine qui ovule.

**Figure 7 :** Couplage des récepteurs aux gonadotrophines.

**Figure 8 :** Action des hormones gonadotropes sur les deux types cellulaires stéroïdogènes de l'ovaire : cellules de la thèque interne et de la granulosa.

**Figure 9 :** Représentation graphique de l'évolution du taux de progestérone dans le plasma sanguin au cours de la gestation.

**Figure 10 :** Représentation graphique de l'évolution du taux de  $17\text{-}\beta$  œstradiol et d'œstrone dans le plasma sanguin au cours de la gestation.

**Figure 11:** Mode d'action des récepteurs nucléaires.

**Figure 12 :** Photographie d'un appareil de circulation de type Leica du laboratoire d'ANAPATH du CHU de Tizi Ouzou.

**Figure 13 :** Photographie d'un appareil à enrobage du laboratoire d'ANAPATH du CHU de Tizi Ouzou.

**Figure 14 :** Photographie d'une plaque refroidissante du laboratoire d'ANAPATH du CHU de Tizi Ouzou.

**Figure 15 :** Photographie d'un microtome du laboratoire d'ANAPATH du CHU de Tizi Ouzou.

**Figure 16 :** Photographie d'un ruban d'échantillon d'un tissu.

**Figure 18 :** Photographie des coupes fines disposées sur des lames porte-objet obtenues après microtomie.

**Figure 20 :** Photographie de la mise en place des lames dans des chariots noirs de coloration.

**Figure 21 :** Photographie d'un automate de coloration « Leica » laboratoire d'ANAPATH du CHU de Tizi Ouzou.

**Figure 22 :** Photographie de représentant des lames montées et identifiées.

**Figure 23 :** Coupes histologiques d'un ovaire de lapine colorées à l'Hématoxyline-Eosine observées sous microscope photonique à différents grossissements.

**Figure 24 :** Coupes histologiques des différents stades folliculaires colorées à l'Hématoxyline-Eosine observées sous microscope photonique au grossissement  $\times 400$ .

**Figure 25 :** Coupes histologiques de structures utérines de lapines vides et gravides colorées à l'Hématoxyline-Eosine observées sous microscope photonique à différents grossissements.

**Figure 26 :** Coupes histologiques myomètre utérin de lapines vide et gravides colorées à l'Hématoxyline-Eosine observées sous microscope photonique à différents grossissements.

**Figure 27 :** Coupes histologiques d'une corne utérine de la lapine pseudogestante colorées à l'Hématoxyline-Eosine observées sous microscope photonique à différents grossissements.

**Figure 28 :** Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen des ovocytes en fonction du développement des follicules chez la lapine vide.

**Figure 29 :** Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen des ovocytes en fonction du développement des follicules chez la lapine vide.

**Figure 30 :** Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen de l'endomètre chez la lapine vide et gravide.

**Figure 31 :** Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen des glandes chez la lapine vide et gravide.

**Figure 32 :** Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen de myomètre chez la lapine vide et gravide

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 :** Age de la puberté selon différentes races.

**Tableau 2 :** Poids vifs, poids des ovaires et de cornes utérines en grammes des lapines vides et gravides.

**Tableau 3 :** Nombre des follicules à différents stades chez les deux groupes (vides et gravides).

**Tableau 4 :** Diamètres moyens des follicules à différents stades en micromètre chez les deux groupes (vides et gravides).

**Tableau 5 :** Diamètres moyens des ovocytes des différents stades folliculaires en micromètre chez les deux groupes (vides et gravides).

**Tableau 6 :** Tableau comparatif des structures utérines en fonction de deux états (lapine gestante, lapine pseudogestante).

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ITELV** : Institut Technique des Elevage

**GnRH**: Gonadotropin Releasing Hormone

**FSH**: Follicle Stimulating Hormone

**LH**: Luteinizing hormone

**HCG**: Human Chorio-Gonadotropin

**TSH** : Thyroïd Stimulating Hormone

**RCPG** : Récepteurs Couplés aux Protéines G

**AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**PKA** : Protein Kinase A

**ER $\alpha$**  : Œstrogène Receptor  $\alpha$

**ER $\beta$**  : Œstrogène Receptor  $\beta$

**PRA** : Progesterone Receptor A

**PRB** : Progesterone Receptor B

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**DBD** : DNA-Binding Domain

**LBD** : Ligand Binding Domain

**HSP**: Heat-Shock Proteins

**HRE**: Hormone Responsive Element

**HE**: Hématoxyline-Eosine

**SEM**: Standard Error Mean

**EGF**: Epidermal Growth Factor

**AMH**: Anti- Mullerian Hormone

**IGF-1**: insulin-like growth factor-1

**IGF-2:** insulin-like growth factor 2

**IGFBP:** Insulin-like growth factor-binding protein

**IGFBP-rP:** insulin-like growth factor binding protein related protein

**IGFBP-1:** Insulin-like growth factor-binding protein-1

**IGFBP-3:** Insulin-like growth factor-binding protein-3

**MTOR:** Mechanistic target of rapamycin

**PI3K:** Phosphoinositide 3-kinase

**PGF2 $\alpha$  :** Prostaglandine F2 $\alpha$

**ANAPATH :** Anatomopathologie

**CHU :** Centre hospitalo-universitaire

**T.O :** Tizi-Ouzou

# **Introduction**

Le lapin *Oryctolagus cuniculus* est un mammifère herbivore utilisé comme animal de laboratoire et apprécié comme animal de compagnie, il est exploité pour sa chair, mais aussi pour son poil et sa fourrure (Bolet, 1998).

En Algérie, il existe différents types génétiques de lapins à savoir : population locale, blanche et la souche synthétique qui a été créé à partir de 2003 par l'institut technique d'élevage ITELV (Gacem et *al.*, 2009 ; Gacem et *al.*, 2008 ; Zerrouki et *al.*, 2014).

La lapine présente des caractéristiques reproductives intéressantes à savoir sa physiologie, son cycle biologique court (30 jours de gestation) et sa taille de portée qui peut aller de 1 à 14 lapereaux (Lebas et *al.*, 1996).

Elle est considérée pubère à un âge définit entre 16 et 18 semaines lorsqu'elle atteint 75% à 80% du poids adulte (Lebas, 2016).

Autre particularité de cette espèce réside dans le fait qu'elle peut conduire à la fois une gestation et une lactation qui est gouvernée par une régulation neuroendocrinienne qui permet la réalisation de ces deux fonctions à la fois (Bolet, 1998).

La gestation comme état ou stade physiologique entraîne des modifications histologiques des structures ovariennes et utérines. En ce sens, notre étude vise à rechercher les modifications touchant les ovaires et l'utérus chez une lapine gestante permettant le déroulement de cet état physiologique et sa réussite par une mise bas donnant naissance à des lapereaux vivants.

Notre travail se présente en deux parties. La première partie englobera une synthèse bibliographique sur des rappels anatomo-histologiques des ovaires et de l'utérus ainsi que la physiologie de la reproduction chez la lapine. En seconde partie, la partie expérimentale comprendra la méthodologie suivie, les résultats obtenus et leurs discussions. On finit par une conclusion.

# **Partie bibliographique**

## 1. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur de la lapine :

L'appareil génital femelle est formé par l'ensemble des organes chargés de la production des gamètes femelles (les ovules), l'accueil de spermatozoïdes, la fécondation, le développement du fœtus et de son expulsion à la naissance (Gayrard, 2007).

Il est constitué de deux ovaires, deux oviductes, deux utérus, deux conduits cervicaux, un vagin et une vulve (figure1) (Barone, 1973 ; Zerrouki, 2006).

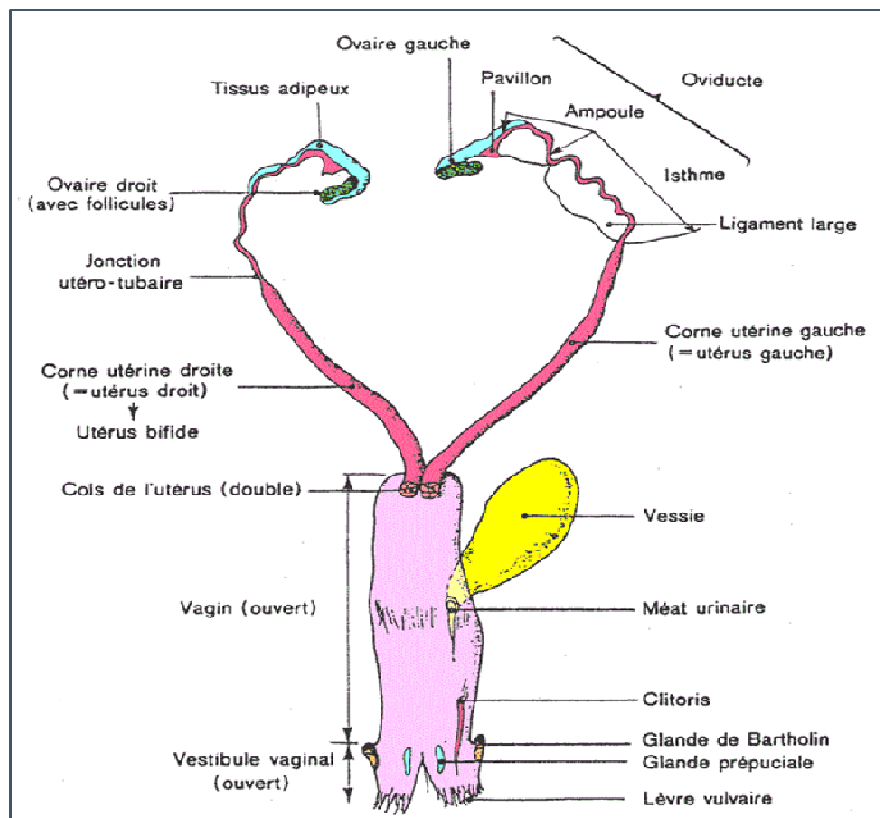


Figure 1 : schéma de l'appareil génital de la lapine (Lebas et *al.*, 1996)

### 1.1 Anatomie des structures génitales

#### 1.1.1 Ovaires

Les ovaires, siège de l'ovogénèse ou production des ovocytes ainsi que les hormones Sexuelles femelles, les œstrogènes et la progestérone. Ils sont de forme ovoïde, allongés et jaunâtres, mesurant de 1 à 2 mm de long sur 6 à 8 mm de large. Des follicules sont le plus souvent visibles à leurs surfaces. (Salissard, 2013). Les ovaires sont encapsulés dans un tissu conjonctif fibreux, l'albuginée. Leurs poids varient entre 0.10 g et 0.35 g et peuvent atteindre 80 à 90 g pendant la gestation (Hegelen et Thiriet, 2012).

Ils sont localisés dans la cavité abdominale de chaque côté de la région lombaire ventralement au rein en position dorsale au niveau de la 5ème vertèbre lombaire et reliés à la cavité par un ligament, le mésovarium. (Boussit, 1989 ; Barone, 1990). Sous les ovaires, le pavillon, l'ampoule et l'isthme constituent l'oviducte (Lebas et *al.*, 1996).

### 1.1.2 Cornes utérines

La lapine est une espèce polytoque caractérisée par la présence d'un utérus duplex et qui peut donc porter de 1 à 14 lapereaux. L'utérus de la lapine est composé de deux cornes utérines qui sont réunies dans leur partie postérieure en un seul corps (Lebas et *al.*, 1996 ; Lebas, 2016) Chaque corne s'abouche directement dans le vagin par son propre col. Elles mesurent généralement de 10 à 12 cm de long sur 4 à 7 mm de diamètre. Cependant, ces dimensions peuvent varier considérablement en fonction de l'âge et de l'état physiologique de la lapine (Boussit, 1989 ; Salissard, 2013).

### 1.1.3 Vulve

C'est la partie commune à l'appareil uro-génital, elle est délimitée par les lèvres (Foisseau et *al.*, 2013). Leurs couleurs varient selon l'état physiologique de l'animal :

- En temps normal : elles sont roses pales.
- En période de réceptivité sexuelle : elles deviennent rouges-violacée.

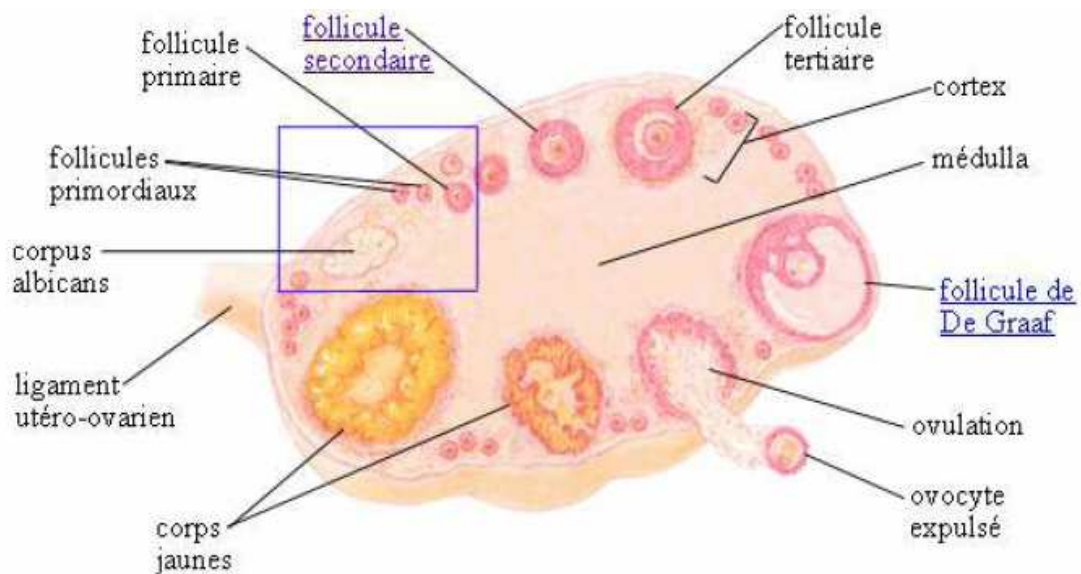
### 2. Histologie des structures génitales

De point de vue histologique, nous avons une structure similaire à celle des appareils reproducteurs des autres mammifères.

#### 2.1 Ovaire

L'ovaire est tapissé par un épithélium formé d'une couche de cellules cubiques simples. Cette couche est absente au niveau de l'hile, endroit où les vaisseaux sanguins sont entrés ou sortis de l'organe. Il comprend deux zones : la corticale (cortex) et la médullaire (médulla) (figure3).

- **Zone corticale** : Le cortex se situe à la périphérie de l'ovaire et contient :
  - Des follicules ovariens contenant les ovocytes à différents stades de développement ainsi que des follicules pré ovulatoires ou corps jaunes.
  - Le stroma ovarien dont les cellules stromales sont principalement des fibroblastes et des faisceaux de cellules musculaires lisses.
- **Zone médullaire** : La médulla se situe au centre de l'ovaire, formée d'un tissu conjonctif lâche richement vascularisé. Elle assure la pénétration des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Ahmed Mahdi Saleh, 2003 ; Al-Saffar et Almayahi Masarat S, 2018).



**Figure 3** : structures histologiques d'un ovaire de mammifères (Gayrard, 2007)

Dans l'ovaire, deux processus se produisent, l'ovogénèse et la folliculogénèse. Ils sont initiés pendant la vie fœtale et se poursuivent pendant toute la vie de la femelle (Monniaux et *al.*, 2009).

L'ovaire de la lapine non gravide est caractérisé par la présence de nombreux follicules primordiaux dans le stroma. Contrairement à celui de la lapine gravide qui est occupé presque en totalité par les corps jaunes (Othmani et Bennazoug, 2005).

### 2.2 Utérus

L'utérus est formé de la périphérie à la lumière :

-D'une séreuse de nature fibreuse enveloppant l'utérus et en continuité avec le ligament large (Vessaire, 1977).

-D'une musculuse : Le myomètre est composé de deux couches de fibres musculaires, une couche longitudinale externe et une couche circulaire interne. (Othmani-Mecif et Bennazoug, 2005). Entre ces deux couches se trouve une couche vasculaire comprenant des artères, des veines, des vaisseaux lymphatiques et des fibres élastiques (Vessaire, 1977).

-D'une muqueuse : l'endomètre est de type glandulaire et il est divisé en deux couches : une couche basale (profonde) et une couche fonctionnelle (superficielle). Son épithélium est composé de cellules prismatiques, de cellules ciliées et sécrétoires (Marly, 2010).

L'endomètre de la lapine non gravide présente de nombreux replis épithéliaux. Ces replis sont plus importants chez la lapine gravide avec de nombreuses villosités et une lumière réduite (Othmani-Mecif et Bennazoug, 2005)

### 3. Vascularisation et innervation de l'ovaire

Les vaisseaux sanguins, lymphatique et les nerfs, passent par le ligament large pour pénétrer dans l'ovaire au niveau de l'hile.

#### 3.1. Artère

Un vaisseau naissant de l'aorte entre au niveau du hile et qui est responsable de l'irrigation sanguine de l'ovaire : c'est l'artère ovarique. Celle-ci se divise avant sa

pénétration dans l'ovaire en branches pour former un plexus qui est à l'origine des vaisseaux irrigant le cortex (Barone, 1978).

### **3.2. Veine**

La veine ovarique naît d'un réseau formé par l'ensemble des veines de l'ovaire qui drainent la zone corticale vers la zone vasculaire.

### **3.3. Lymphatique**

De larges vaisseaux se forment autour des follicules mûrs. Ils se collectent, s'associent au plexus veineux et forment des nœuds lymphatiques (Barone, 1978).

### **3.4. Nerfs**

L'ovaire est innervé par des fibres sympathiques et parasympathiques. Le plexus ovarique est constitué de nombreux faisceaux anastomosés (Barone, 1978).

## **4. Vascularisation de l'utérus**

Les artères pénètrent dans les cornes utérines au niveau du myomètre entre la couche longitudinale externe et la couche circulaire interne du muscle. Celles-ci forment de nombreuses petites branches qui pénètrent dans la couche basale de la muqueuse utérine. Des artérioles et de longs capillaires apparaissent également dont certains passent radialement vers l'épithélium. Le drainage veineux suit un processus similaire mais un chemin inverse à celui des artères. Dans la région basale de la muqueuse se trouvent de nombreux vaisseaux de tailles assez grandes tandis que la couche superficielle est beaucoup moins vasculaire ne contenant que quelques petites artérioles et capillaires (Markee, 1932).

### **4.1. Vascularisation de l'utérus gravide**

Selon Markee et French (1934), L'utérus de la lapine gravide subit des modifications vasculaires tout au long de la gestation.

Du 1<sup>er</sup> au 4<sup>ème</sup> jour après le coït, les vaisseaux sanguins de l'endomètre deviennent grands et plus nombreux dans les régions profondes de la muqueuse. Un plexus de capillaires se forme dont certaines parties sont en contact avec l'épithélium.

Du 6<sup>ème</sup> au 8<sup>ème</sup> jour de la gestation, deux processus se produisent. Tout d'abord, la croissance et l'invagination des glandes utérines dont seulement un capillaire se trouve entre deux glandes adjacentes. Ensuite, de nouveaux vaisseaux apparaissent dans la région basale de l'endomètre qui sont principalement des veines, des veinules, des capillaires et des vaisseaux lymphatiques.

Du 10<sup>ème</sup> au 22<sup>ème</sup> jour de gestation, il y a une augmentation progressive du système vasculaire. De grands vaisseaux, des veinules dilatées, des capillaires apparaissent tout au long du stroma. Des vaisseaux lymphatiques sont également présents.

Durant le 23<sup>ème</sup> et le 27<sup>ème</sup> jour de gestation, la surface occupant les vaisseaux sanguins diminue. Les grands vaisseaux de la région basale de l'endomètre deviennent progressivement plus petits et moins nombreux. A partir du 28<sup>ème</sup> jour, les veinules et les capillaires s'élargissent occupant presque tout l'espace entre l'épithélium et le muscle. Les vaisseaux lymphatiques augmentent de taille et le stroma endométrial se présente sous forme de cavités de différentes tailles dépourvues de revêtement endothélial.

### **5. Différenciation sexuelle**

D'après Martinet, (1973) chez la femelle comme chez le male, la différenciation sexuelle a lieu au 16<sup>ème</sup> jour post-fécondation. Contrairement à la plupart des mammifères le stock de follicules primordiaux chez la lapine n'est pas déterminé durant la vie fœtale mais lors des premières semaines qui suivent la naissance.

À 14 jours la taille de la réserve folliculaire est déterminée, elle diminuera progressivement au cours de la vie de l'animal principalement par atresie ou par évolution en ovocyte au stade métaphase II.

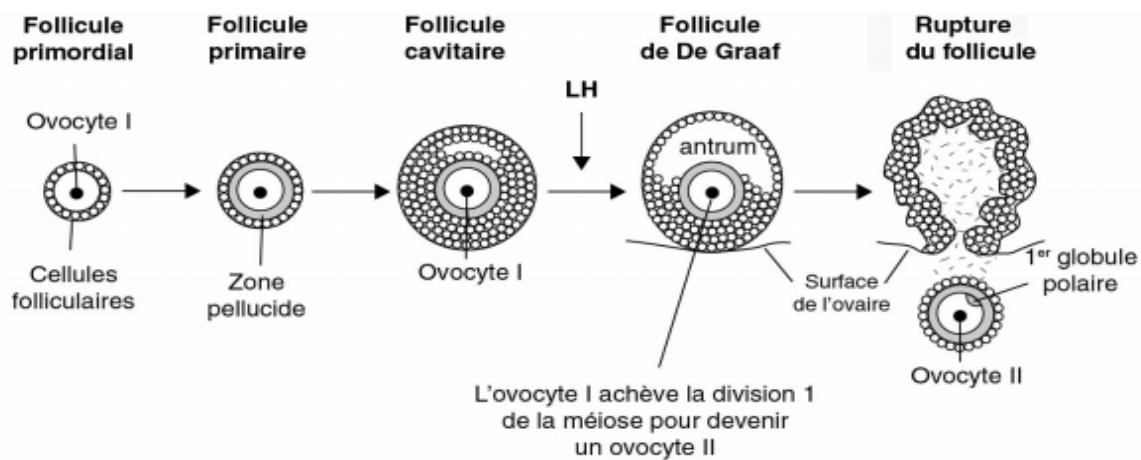
### **6. Folliculogénèse et ovogénèse**

L'ovogénèse chez la lapine commence dès le 21<sup>ème</sup> jour après la fécondation par une phase dite « phase germinale » qui se définit par une succession de divisions intenses de cellules germinales pour donner le stock d'ovogonies souches. Celles-ci se différencient pour donner les ovocytes primaires qui sont des cellules diploïdes qui après division chromosomique donnent des cellules haploïdes (Martinet, 1973).

La phase d'accroissement des ovocytes primaires qui augmentent de volume et s'enroulent de cellules nourricières ou cellules folliculaires pour donner des follicules primordiaux (Boussit, 1989).

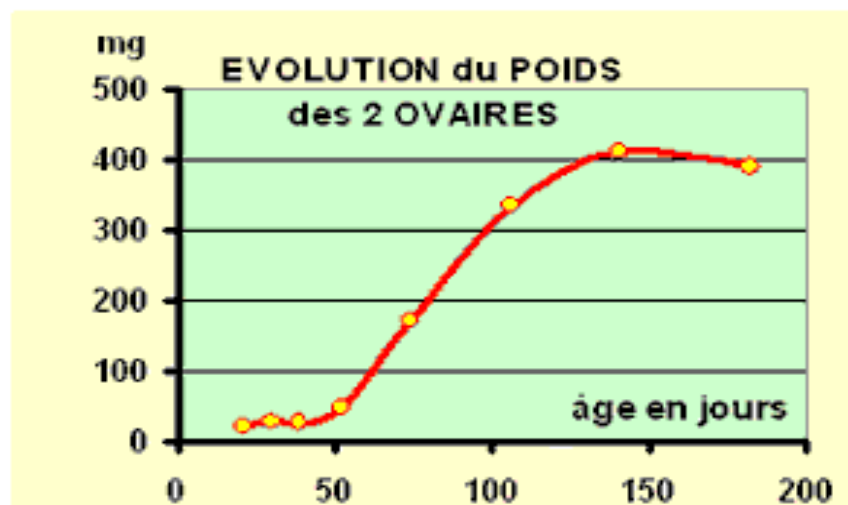
Les premiers follicules primordiaux apparaissent le 13<sup>ème</sup> jour de la vie de la lapine et vont donner alors des follicules cavitaires vers l'âge de 10 semaines (Mauléon, 1965).

À partir de la puberté, le follicule cavitaire évolue en follicule de Graaf et à la suite d'un accouplement, l'ovocyte primaire termine sa division méiotique pour donner l'ovocyte secondaire entouré de cellules folliculaires (figure 4).



**Figure 4** : folliculogénèse (Salissard, 2013)

Parallèlement, le développement des ovaires se poursuit mais nettement moins vite que le reste des organes. Cependant une accélération de ce développement est observée à partir de 50-60 jours période qui correspond aux dernières étapes de la division méiotique (figure 5) (Leba, 2016 ; Boussit, 1989).



**Figure 5** : Evolution du poids des deux ovaires chez la jeune femelle de 20 à 180 jours d'après Prud'hon (1973).

## 7. Maturité sexuelle

L'acceptation du mâle se manifeste à un âge précoce chez la lapine. C'est en général vers 10-12 semaines (Asdell et Hubbs, 1964) que les femelles peuvent accepter l'accouplement pour la première fois, ce qui ne consiste pas en soi un indice de la maturité sexuelle et donc de la puberté car il n'y a souvent pas d'ovulation à cet âge.

D'après (Boussit, 1989), la puberté représente l'âge auquel la lapine est apte à ovuler en réponse à l'accouplement. Il n'est pas possible de déterminer l'âge au premier œstrus on se base plutôt sur d'autres critères tel que :

- **Race**

Les races de petit ou moyen format sont les plus précoces, les races de grand format atteignent la puberté plus tardivement (Lebas, 2016). De façon schématique cela se présente comme suit :

**Tableau 1** : Age de la puberté selon différentes races (Tremblay, 2009)

<b>Race</b>	<b>Age de la puberté</b>
Petit format	4 à 6 mois
Moyen format	4 à 8 mois
Grand format	5 à 8 mois

Tandis que chez les races communes, la puberté serait atteinte entre cent et cent-dix jours (Campbell, 1965).

- **Développement corporel**

Le poids est en étroite corrélation avec la puberté. Celle-ci est d'autant plus précoce que les animaux ont une croissance rapide est régulière (Boussit, 1989). Ainsi, des femelles alimentées à volonté sont pubères 3 semaines plus tôt que des femelles de même souche ne recevant chaque jour que 75 % du même aliment. Il est intéressant de constater que leur développement corporel est également retardé de 3 semaines.

Le mieux est d'attendre que la lapine atteigne 80% de son poids adulte pour la mettre à la reproduction, bien que celle-ci soit pubère généralement dès qu'elle atteint les 70-75% de ce

poids (Lebas, 2016). En pratique les nullipares ne sont généralement pas mises à la reproduction avant l'âge de 16 à 17 semaines (Boussit, 1989).

- **L'alimentation**

Elle influe directement sur le développement corporel, une lapine sous-alimentée aura une puberté plus tardive (Salissard, 2013)

De plus Hulot et *al.*, (1982), affirment que le rationnement alimentaire a un effet transitoire sur le taux de femelles qui acceptent de s'accoupler (la réceptivité), mais que cet effet est indépendant du poids vif individuel des lapines.

- **Facteurs climatiques**

La saison, généralement analysée en fonction de la combinaison des effets d'éclairement et de température, a été mise en évidence par Questel (1984), qui a noté un effet significatif de ce facteur sur la fertilité (64% en été, 68% en automne). Dans les conditions tropicales, l'effet de la température semble dominant mais on ne peut pas exclure un effet de variation de la durée du jour, on observe :

Une réduction du taux de fertilité au cours de la saison humide quand la température est élevée et l'humidité ambiante forte (Lebas et *al.*, 1996).

En ce qui concerne l'effet de la photopériode, les travaux de Boussit (1989) ont montré que le taux d'acceptation du mâle est minimal sous 8 heures de lumière et maximal sous 16 heures. Par rapport aux influences de la température, selon Lebas et *al.*, (1996), ce sont surtout les brusques variations de la température qui ont un impact négatif sur la fertilité des lapines.

Enfin, une humidité relative trop basse (moins de 50%) se traduit par une réduction des performances de reproduction (Lebas et *al.*, 1996).

### **8. Cycle œstral**

Contrairement aux mammifères, le cycle œstral chez la lapine est dépourvu de chaleurs régulières au cours desquelles l'ovulation a lieu spontanément (Lebas, 2016), celle-ci nécessite l'intervention d'un stimulus (accouplement et coït) on parle alors d'ovulation provoquée (Boussit, 1989).

Cependant il existe des périodes alternées d'acceptation de l'accouplement (œstrus) et de refus du mâle (dioestrus), on utilise alors respectivement les termes de lapine réceptive et non-réceptive (Theau-clément et *al.*, 2011 ; Lebas, 2016).

Les follicules préovulatoires secrètent des œstrogènes proportionnellement à leurs masses ce qui entraîne de ce fait une augmentation importante de la sécrétion d'œstrogènes et donc de sa concentration sanguine ainsi quand le taux circulant d'œstrogène atteint un seuil-signal ce dernier est intégré par le système nerveux central qui agit sur le comportement sexuel de la lapine et le modifie : c'est alors qu'elle devient « réceptive » à l'accouplement. Cette période dure en théorie 7 à 14 jours et se caractérise par :

- L'acceptation du mâle
- Une certaine hyper-activité et chevauchement entre congénères du même sexe (Salissard, 2013).
- La lapine prend une position de « lordose » avec la croupe relevée (Lebas, 2016)
- La vulve devient rouge et humide et turgescence ce qui est donc une forte présomption d'œstrus mais pas une preuve (Lebas, 2016).

À la dégénération de la vague folliculaire, le taux d'œstrogènes diminue en dessous du seuil, la lapine n'est alors plus réceptive : c'est la phase de « diœstrus » qui dure en théorie 1 à 4 jours mais peut également être très variable (Salissard, 2013).

Au final, le cycle en absence d'accouplement ou de stimulation similaire, dure donc en théorie entre 8 et 18 jours : 7 à 14 jours de réceptivité suivis de 1 à 4 jours de non réceptivité à l'accouplement.

### **9. Accouplement et ovulation :**

Chez la lapine, l'ovulation provoquée par les stimuli associés au coït (Lebas, 1996) a lieu 10 à 12h après la saillie (Mounier *et al.*, 1983 ; Bolet, 1984).

Les stimuli de l'accouplement activent de nombreuses zones sensorielles et stimulent l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les stimuli de l'accouplement sont intégrés en signaux préovulatoires au niveau du tronc cérébral (Salissard, 2013) ce qui provoque une décharge préovulatoire d'hormone gonadolibérine GnRH libérée principalement dans le système porte hypothalamo-hypophysaire.

La GnRH va agir au niveau de l'adénohypophyse qui répond par la libération des deux gonadotrophines, FSH et LH. Ces dernières vont stimuler à leurs tours les ovaires dont la FSH permet la maturation des follicules et sécrétion des œstrogènes, La LH permet l'ovulation et la formation du corps jaune sécrétant la progestérone.

La concentration seuil des œstrogènes sécrétée par les follicules matures agit sur le comportement sexuel de la lapine, elle devient alors « réceptive » à l'accouplement.

L'accouplement induit également la sécrétion d'ocytocine et qui semble avoir comme rôle de permettre aux spermatozoïdes de franchir les cols utérins et de progresser dans l'utérus (Salissard, 2013).

### **10. Fécondation :**

La durée de remontée des spermatozoïdes jusqu'à la partie distale de l'ampoule est de 30 minutes à 8 heures après le coït (Lebas et *al.*, 1996). Les ovocytes libérés par les ovaires sont aspirés par le pavillon, leur fécondation a lieu 12 à 15 heures après le coït (Salveti, 2008). Sur les 150 à 200 millions de spermatozoïdes éjaculés, 2 millions (1%) seront présents dans l'utérus mais seulement un seul sera capable de traverser la membrane ovocytaire pour assurer la fécondation (Lebas et *al.*, 1996).

### **11. Gestation**

La gestation est un état physiologique caractéristique de la femelle, elle correspond à la période durant laquelle un ou plusieurs embryons se développent dans son utérus. Chez la lapine cet état dure 30 à 32 jours avec une moyenne de 30 jours, en générale avec une portée de 1 à 14 lapereaux (Lebas et *al.*, 1996).

L'embryon commence à se diviser pendant la traversée de l'oviducte, arrive dans l'utérus 48h après le coït sous forme d'un amas cellulaire indifférencié appelé morula (47-68h post coïtal) (Thibault, 1967). Puis, les cellules commencent à sécréter un liquide qui s'accumule au centre et constitue une cavité : le blastocœle et forment ainsi le blastocyste qui va s'implanter dans l'endomètre à 6-7 jours après le coït (figure6) (Lebas, 2002).

Le corps jaune est nécessaire tout au long de la gestation. la sécrétion hypophysaire de LH, des mécanismes propres à l'ovaire (notamment le taux d'œstrogènes) et les messages chimiques contrôlés par l'unité Fœto-placentaire interviennent dans le maintien du corps jaune. La fin de la gestation est marquée par l'inversion du rapport des taux d'œstrogènes et de progestérone (AERA, 1994).

### 12. Mise bas :

La mise-bas a lieu généralement tôt le matin, 68% des naissances arrivent entre 5h et 13h contre seulement 8% entre 21h et 5h. Si tout se passe bien, elle se déroule assez rapidement au maximum 30min et indépendamment de la taille de la portée (Salissard, 2013).

Le taux de progestérone diminue et n'est plus suffisant pour empêcher les contractions utérines. Les glandes surrénaliennes fœtales secrètent des corticoïdes qui passent dans le sang maternel et provoquent la libération d'ocytocine par la neurohypophyse maternelle, à l'origine des contractions utérines croissantes. Les prostaglandines PGF2 $\alpha$ , par leur rôle luteolytique (régression des corps jaunes) diminuent encore le taux de progestérone (Boussit, 1989).

Bien avant la mise bas, la femelle prépare un nid à l'aide de litière de paille, de foin ou de copeaux, ainsi que des poils qu'elle arrache du ventre ce qui permettrait également de dégager les mamelles pour faciliter leurs accès au jeunes (Périquet, 1998).

Dès la mise bas, la lapine est de nouveau fécondable et il n'existe pas d'œstrus de lactation, seulement une baisse de la réceptivité entre le 3<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> jour post-partum (AERA, 1994).

### 13. Pseudogestation

Au moment de l'insémination artificielle, les cas de pseudogestation peuvent atteindre 20 à 30% des lapines dans les élevages conduits en insémination artificielle (Boiti *et al.*, 2008), situation anormale pour des femelles dont l'ovulation est induite par injection d'un analogue de GnRH 11 jours après la mise bas.

En l'absence de fécondation, les corps jaunes ne se maintiennent que 15 à 19 jours et empêchent toute nouvelle ovulation. La sécrétion de progestérone augmente jusqu'au 12<sup>ème</sup> jour et provoque des modifications de l'utérus et de la glande mammaire identique à celles d'une lapine gestante. Cependant, l'absence d'unité fœto-maternelle entraîne la régression de l'endomètre dès le 16<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour (Boussit, 1989).

Les pseudogestations peuvent être fréquentes lorsque les lapines sont élevées en cage collectives si la femelle dominante chevauche les autres lapines. Dans ces conditions, les lapines dominées en œstrus peuvent ovuler et développer une pseudogestation (Scott et Rennie, 1970 ; Browning *et al.*, 1980 ; Boiti *et al.*, 1999).

### 14. Hormones hypothalamo-hypophysaires

#### 14.1. GnRH (Gonadotrophin releasing hormone)

Le fonctionnement gonadique est sous le contrôle d'une gonadolibérine, la GnRH (gonadotropin releasing hormone).

C'est un neuropeptide formé de 10 acides aminés, elle est sécrétée par les neurones situés dans l'hypothalamus. Sa sécrétion est pulsatile, elle se fait dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et stimule ainsi la synthèse et la sécrétion des deux gonadotrophines, FSH (Follicle stimulating hormone) et LH (Luteinizing hormone) par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse en se liant aux récepteurs membranaires spécifiques de ces cellules. (Thibault et Levasseur, 2001).

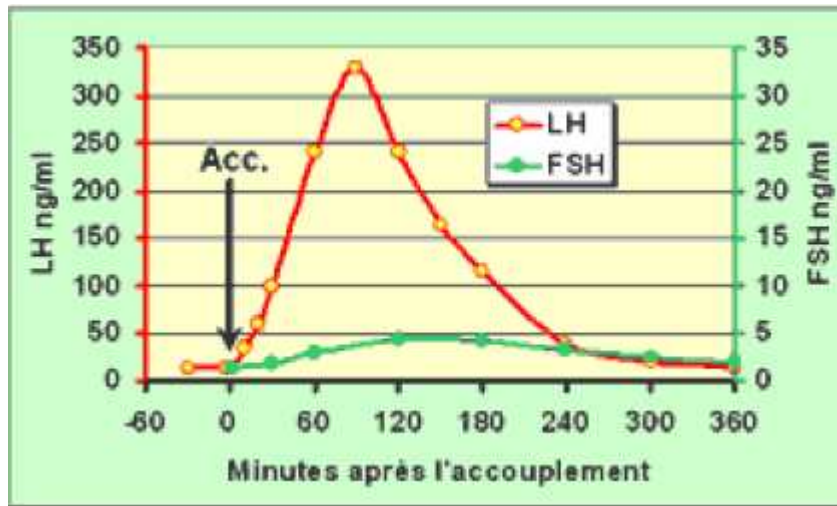
#### 14.2. Gonadotrophines: FSH (Follicle stimulating hormone), LH (Luteinizing hormone)

Sont des glycoprotéines hypophysaires formées d'environ 200 acides aminés (Lebas, 2016 ; Joana biomédical, 2013). Elles sont constituées de deux sous-unités différentes alpha et bêta ; liées par des liaisons covalentes. La sous-unité alpha est commune aux 4 hormones : FSH, LH, HCG et TSH, la sous-unité bêta est spécifique. Elles sont synthétisées et sécrétées par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse sous l'action pulsatile de l'hormone hypothalamique GnRH (Quang Nhuan, 2003).

Les gonadotrophines jouent un rôle central dans la régulation du système hypothalamo-hypophyso-ovarien (Thibault et Levasseur, 2001). Elles agissent sur des récepteurs spécifiques localisés au niveau de la membrane des cellules cibles et principalement par stimulation de l'adényl cyclase cellulaire (Misrahi et *al.*, 1999).

L'absence de cycle œstral chez la lapine montre que les sécrétions et les variations des gonadotrophines sont déterminées par l'accouplement. En effet, leurs taux sanguins augmentent entre la demi-heure et les 5 heures qui suivent l'accouplement avec un pic de LH dans les 90 minutes après l'accouplement (figure 6) (Meunier et *al.*, 1983 ; Bolet, 1984).

Une modeste libération de la FSH est également observée environ 120 min après l'accouplement et son rôle est le déclenchement de la reprise de la méiose jusqu'au stade métaphase II (Salissard, 2013).

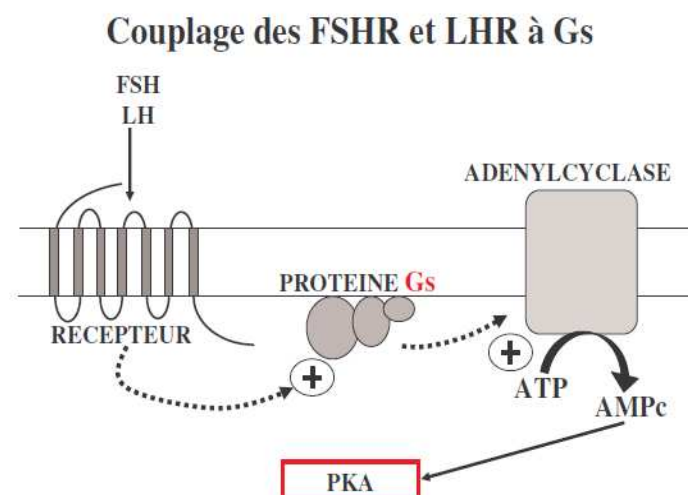


**Figure 6 :** Représentation graphique de l'évolution de la concentration du sérum en LH et en FSH dans les 6 heures suivant l'accouplement d'une lapine qui ovule (Duffy Barbe *et al.*, 1973 ; Meunier *et al.*, 1983)

#### 14.2.1. Mode d'action des gonadotrophines

Les récepteurs des gonadotrophines sont des récepteurs couplés à la protéine G (RCPG) qui possèdent 3 domaines : un domaine extracellulaire, site de liaison à l'hormone, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire lié à la protéine G (Dubest et Pugeat, 2005).

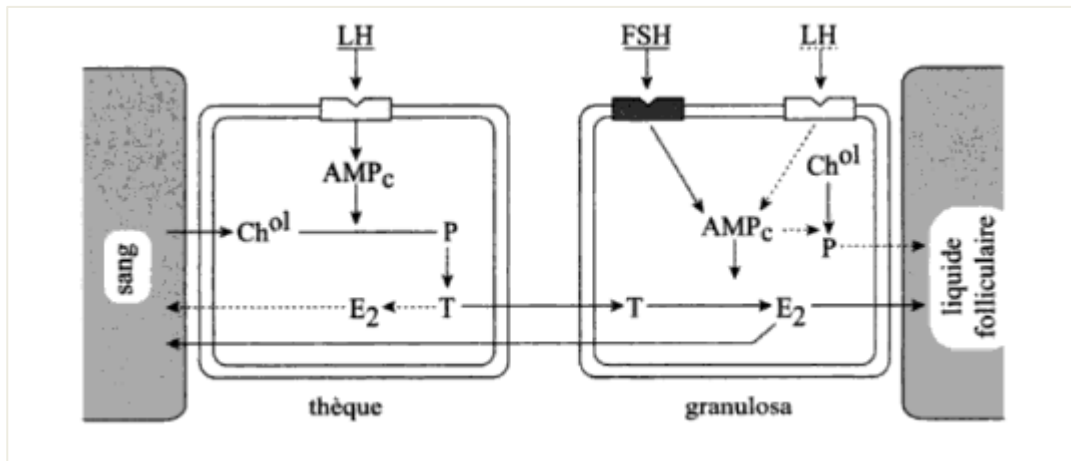
L'interaction de l'hormone avec son récepteur va activer l'adényl cyclase grâce à la protéine G (Dubest et Pugeat, 2005). L'adényl cyclase ainsi activée synthétise l'AMPC (adénosine monophosphate cyclique) à partir de l'ATP et agit en stimulant une protéine kinase A (PKA) qui va ensuite phosphoryler de nombreuses protéines activant l'expression des gènes (figure 7) (Thibault et Levasseur, 2001 ; Dubest et Pugeat, 2005).



**Figure 7 :** Couplage des récepteurs aux gonadotrophines (Plantavid, 2007)

### 15. Hormones ovariennes :

Le follicule ovarien possède deux types de cellules stéroïdogènes : les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa. Les cellules de la thèque assurent la conversion du cholestérol en progestérone et en testostérone. Les cellules de la granulosa assurent la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes (figure 8) (Thibault et Levasseur, 2001).



**Figure 8 :** Action des hormones gonadotropes sur les deux types cellulaires stéroïdogènes de l’ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa. Chol=cholestérol, P=progestérone, T=testostérone E2 = œstradiols (Thibault et Levasseur, 2001).

La LH exerce son action en se fixant sur des récepteurs de la LH situés sur les cellules de la thèque où elle stimule la conversion du cholestérol en prégnolone. La FSH se fixe sur son récepteur situé sur les cellules de la granulosa et joue un rôle dans le contrôle de l’activité aromatasase. Elle induit le récepteur de la LH dans la granulosa du follicule préovulatoire, la LH stimule ainsi la sécrétion de progestérone qui devient importante après l’ovulation et la transformation des cellules de la granulosa en cellules lutéales (Thibault et Levasseur, 2001).

#### 15.1. Stéroïdes

Les œstrogènes et la progestérone sont des stéroïdes synthétisés à partir du cholestérol et sécrétés par les ovaires et le placenta suite à une stimulation par les gonadotrophines, FSH et LH (Monniaux et *al.*, 2009). Ils interviennent dans la régulation de la fonction reproductrice durant toute la vie de la femelle (Thibault et Levasseur, 2001).

### 15.1.1. Œstrogènes

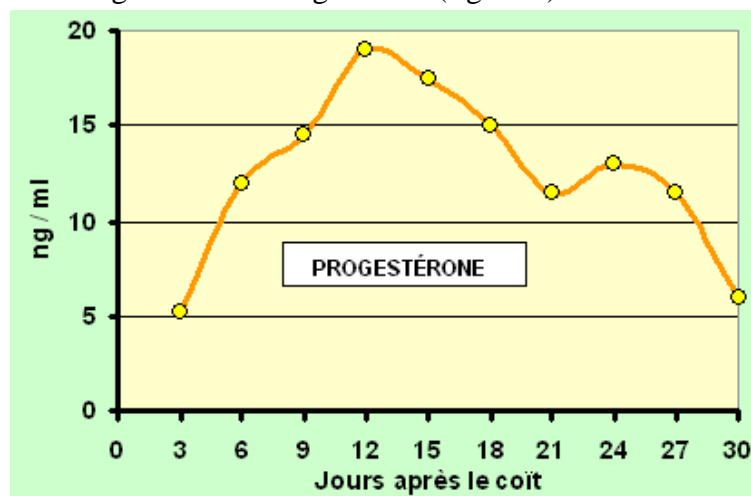
Sont des stéroïdes sécrétés principalement par les cellules de la thèque interne des follicules ovariens sous forme de 17- $\beta$  œstradiol et œstrone lors de l'accouplement et par le placenta, oestriol, lors de la gestation (Lebas, 2016). Ils possèdent deux types de récepteurs ER $\alpha$  et Er $\beta$  qui sont exprimés au niveau des glandes mammaires et de l'utérus (Couse et Korach, 1999 ; Nilsson *et al.*, 2001). Les ovaires et l'hypophyse, ne contiennent que le récepteur des œstrogènes ER $\alpha$  (Couse et Korach, 1999).

Un taux élevé d'œstrogènes semble nécessaire pour le déclenchement du comportement d'œstrus : acceptation de l'accouplement (Lebas, 2016).

Ce rôle a été démontré dans une étude de la relation entre la croissance folliculaire, l'apparition du comportement d'œstrus et l'évolution des concentrations en stéroïdes dans le liquide folliculaire chez la lapine vierge pubère. Cette étude a montré la présence de grands follicules, un faible taux d'atrésie folliculaire et des concentrations élevées d'œstrone et d'œstradiol chez les lapines en œstrus que chez les lapines en anœstrus (Lefèvre et Caillol, 1978).

### 15.1.2. Progestérone

Hormone stéroïdienne principalement sécrétée par les cellules du corps jaune des ovaires et par le placenta à partir de la mi-gestation. Les récepteurs de la progestérone existent aussi sous deux formes PRA et PRB qui se lient avec la progestérone de manière similaire (Fujimoto *et al.*, 1998) et stimule la différenciation cellulaire de l'épithélium utérin, provoquant l'apparition de la dentelle utérine et le développement de la glande mammaire en interaction avec les œstrogènes en fin de gestation (figure 9).



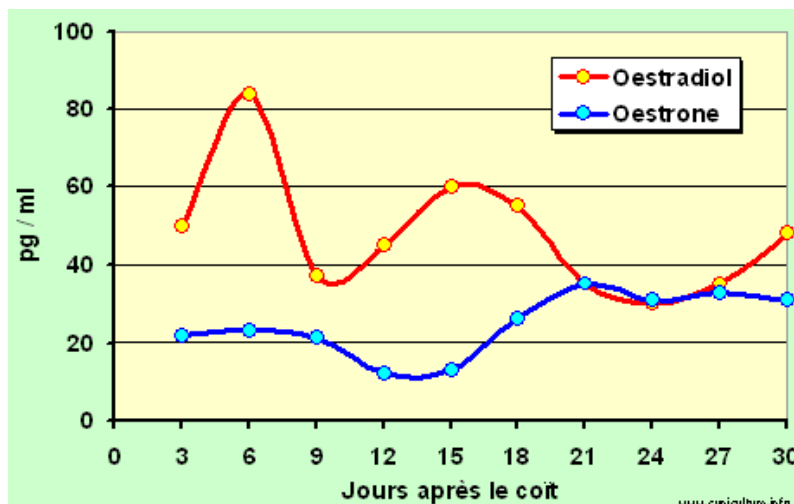
**Figure 9 :** Représentation graphique de l'évolution du taux de progestérone dans le plasma sanguin au cours de la gestation (Challis *et al.*, 1973).

La diminution du taux de la progestérone dans les derniers jours de la gestation est le premier signe de préparation de la mise bas. (Préparation du nid en particulier) (Lebas, 2016).

### 15.1.3. Œstradiol

C'est un 17- $\beta$ -stéroïde, principale hormone sexuelle oestrogénique. Il est synthétisé à partir de la testostérone et sécrété par les ovaires. Le 17- $\beta$ -œstradiol est en partie transformé en œstrone dans le sang (Lebas, 2016).

Le 17- $\beta$ -œstradiol est présent même après l'ovulation et joue un rôle dans le déroulement de la gestation (Challis et *al.*, 1973 ; Lebas, 2002). Un faible taux d'œstradiol à mi-gestation serait à l'origine d'une mortalité embryonnaire élevée (figure 10) (Vicente et *al.*, 2012).

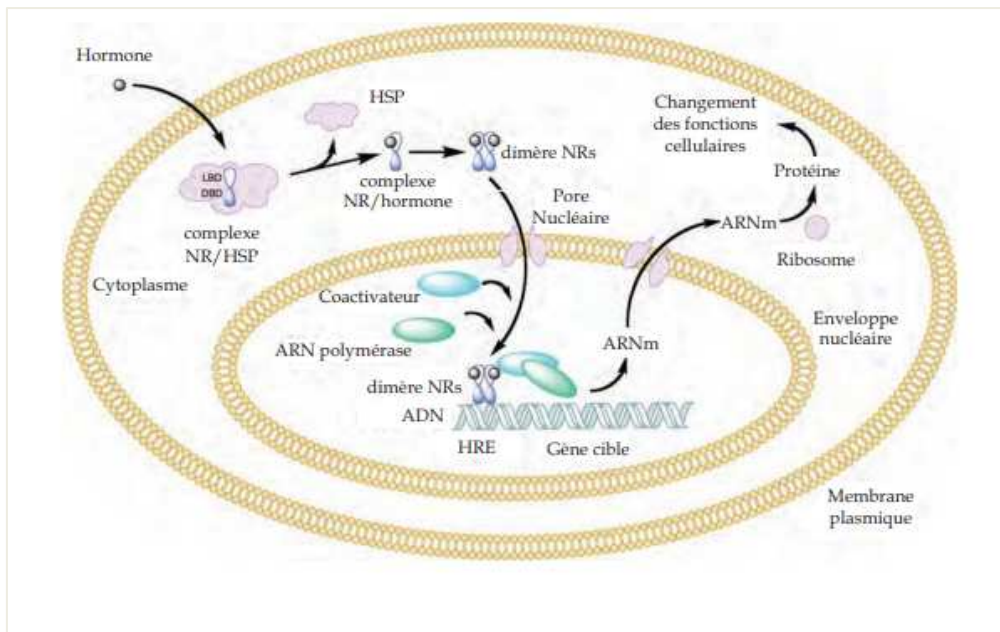


**Figure 10** : Représentation graphique de l'évolution du taux de 17- $\beta$ -œstradiol et d'œstrone dans le plasma sanguin au cours de la gestation (Challis et *al.*, 1973).

### 15.1.4. Mode d'action des hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes sont des molécules lipophiles, elles peuvent traverser la membrane plasmique et agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques (Le Grand, 2010).

Ces récepteurs stéroïdiens sont des protéines intracellulaires qui peuvent être retrouvées dans le noyau ou le cytoplasme (figure 11) (Guiochon-Mantel et Milgrom, 1999).



**Figure 11 :** Mode d'action des récepteurs nucléaires (Boghog *et al.*, 2007)

Ils possèdent 3 domaines importants : un domaine N-terminal impliqué dans la transactivation du ligand, un domaine de fixation à l'ADN (DBD) et un domaine de fixation du ligand (LBD), C-terminal. En l'absence du ligand, les récepteurs sont inactifs et associés à des protéines chaperons : HSP (complexe inhibiteur). La liaison du ligand à son récepteur entraîne la dissociation du complexe inhibiteur et translocation du complexe hormone-récepteur dans le noyau pour se fixer à une séquence d'ADN spécifique appelée élément de réponse à l'ADN (HRE). Cette fixation permet un recrutement de cofacteurs de transcription et donc l'expression des gènes cibles (Brook et Dattani, 2012).

### 15.2. L'inhibine et l'activine :

Sont des facteurs peptidiques synthétisés par les gonades et par l'hypophyse. L'inhibine est synthétisée dans l'ovaire par les cellules de la granulosa et les cellules de la thèque interne. Au niveau hypophysaire, elle inhibe la synthèse et la sécrétion de FSH.

L'activine est également synthétisée dans l'ovaire, au niveau des cellules de la granulosa ou elle diminue l'activité aromatasase mais inhibe la sécrétion de progestérone. Au niveau hypophysaire, elle a une action stimulante sur la sécrétion de FSH (Dubest et Pugeat, 2005).

### 16. Autres hormones

Chez la lapine et les autres mammifères, en plus des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (stéroïdes et gonadotrophine), d'autres hormones importantes sont impliquées dans la fonction de reproduction telles que, l'ocytocine, la leptine et la mélatonine (Thibault et Levasseur, 2001 ; Theau-Clément, 2008).

#### 16.1. Leptine

La leptine parfois dite « hormone de la satiété » est une hormone digestive sécrétée principalement par le tissu adipeux blanc et aussi par certains organes de l'appareil reproducteur comme les ovaires ou l'endomètre (Boiti, 2004 ; Theau-clément, 2005).

Cette hormone dont l'effet sur la reproduction est avéré influence sur la fonction ovarienne (Fortun-lamothe, 2003 ; Boiti, 2004 ; Zerani et *al.*, 2004) à travers de nombreux mécanismes physiologiques.

La présence des récepteurs à la leptine au niveau de l'ovaire, l'hypothalamus et l'hypophyse suggère que la leptine peut avoir une action à différents niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (Theau-clément, 2005).

Les découvertes récentes des récepteurs de la leptine dans différentes structures ovariennes de la lapine, y compris des follicules à différents stades de développement, suggère que la leptine intervient dans la régulation de la stéroïdogénèse (Bercchia et *al.*, 2006).

Chez la lapine, lorsque l'apport alimentaire n'est pas proportionnel aux besoins de la gestation et principalement à la première lactation, cela engendre un effet dépressif sur l'œstrus et les performances de reproduction (Brecchia et *al.*, 2012).

#### 16.2. Mélatonine :

Hormone sécrétée la nuit par une petite glande située dans le cerveau appelée « glande pinéale ». la journée, lorsque la lumière touche la rétine sécrétion est inhibée. Elle joue un rôle clé dans la synchronisation des fonctions circadiennes et saisonnières avec les variations cycliques de l'environnement (Chemineau et *al.*, 1993)

Chez les animaux saisonniers, elle intervient dans la régulation de la physiologie de la reproduction (Malpaux et *al.*, 1999 ; Nilufar et SK Asraf, 2011). Elle est sécrétée en masse en obscurité et module l'activité hypothalamo-hypophysaire par son action sur la production de

GnRH ou sur la production de LH (Nilufar et SK Asraf, 2011). Chez la lapine dont les performances de reproduction sont optimales durant les jours longs, une inhibition de la fonction de reproduction est observée en jours courts, elle est due à une élévation de la réduction de la mélatonine suite à une hyperactivité de l'épiphyse.

### **16.2. Ocytocine**

Hormone post-hypophysaire sécrétée par un réflexe neuroendocrinien intervenant dans la lactation et les contractions de l'utérus en se liant à ses récepteurs spécifiques au niveau de ces organes (Lollivier et *al.*, 2006).

L'ocytocine possède des récepteurs localisés dans de nombreux organes reproducteurs : les ovaires, l'endomètre, le myomètre et la glande mammaire. L'une des principales fonctions physiologiques de cette hormone est de provoquer l'éjection du lait par la contraction des cellules myoépithéliales de la glande mammaire (L'ollivier et *al.*, 2006).

Juste après l'accouplement, une première décharge d'ocytocine est observée chez la lapine, elle permet et facilite la fécondation (Fuch et *al.*, 1981). Une autre décharge est enregistrée après mise bas, son rôle dans ce cas est l'éjection du lait au cours de la lactation (Fuch et *al.*, 1984).

1.

# **Partie expérimentale**

### Objectif

Notre travail s'inscrit dans le cadre du projet de recherche de l'équipe du laboratoire des ressources naturelles, dirigées par le professeur ZERROUKI DAOUDI.N et qui porte sur les ressources génétiques animales.

Cette étude vise à rechercher les modifications touchant les structures ovariennes et utérines existantes chez une lapine gestante de souche synthétique, créée dans le cadre d'un programme de coopération entre l'INRA (Toulouse) et l'ITELV.

### 1. Animaux

Notre expérimentation est menée au niveau du laboratoire de physiologie animale de l'UMMTO. Six (6) lapines adultes de souche synthétique ITELV2006 qui a été créée en 2003 pour améliorer le potentiel génétique des lapins destinés à la production de viande en Algérie. Elle a été obtenue par un croisement initial entre la population locale et la souche INRA2666, trois (3) lapines vides et (3) lapines gravides à 24 jours de gestation âgées de quatre (4) mois qui proviennent d'un élevage privé situé dans la région de Tigzirt, plus exactement à Agni Rehan, route de Tifra, village situé à 43km au nord du chef-lieu de la wilaya de Tizi-Ouzou. Les lapines sont placées séparément selon leurs états physiologiques dans des cages, sous une alimentation ad libitum.

Selon Lebas *et al.*, (1984), la position taxonomique du lapin *Oryctolagus cuniculus* est comme suit :

- Règne : **Animal**
- Embranchement : **vertébrés**
- Classe : **Mammifères**
- Super ordre : **Glires**
- Ordre ; **Lagomorphes**
- Famille : **Léporinae**
- Genre : **Oryctolagus**
- Espèce : ***Oryctolagus cuniculus***

### 2. Protocole expérimental

#### 2.1. Sacrifice et prélèvement des organes

Les animaux ont été sacrifiés et disséqués le matin au niveau du laboratoire de Biologie et physiologie Animale de l'UMMTO, Les organes ont été ensuite prélevés (ovaires et cornes utérines), pesés puis plongés directement dans une solution de fixation le formaldéhyde 10% contenus dans des piluliers identifiés avec soin.

### 2.2. Etude histologique

L'étude histologique est l'ensemble des étapes successives qui permettent l'obtention des coupes observables au microscope qui ont été réalisées au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Tizi Ouzou.

#### 2.2.1. Fixation

La fixation est un traitement destiné à immobiliser à l'aide d'un fixateur les structures cellulaires et tissulaires dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, mais aussi de protéger les cellules des attaques bactériennes ou encore de l'autolyse.

Un bon fixateur doit avoir une pénétration rapide et homogène. Le formol est le plus utilisé, car il réunit à la fois les propriétés d'un liquide fixateur et d'un liquide conservateur.

#### 2.2.2. Déshydratation

Cette étape consiste à se débarrasser complètement de l'eau contenue dans l'organe afin de permettre une bonne pénétration de la paraffine dans les tissus.

Cette déshydratation est obtenue par un passage successif dans une série de trois bains d'alcool éthylique de degré croissant (70°, 75°, 96°) pendant deux heures pour chaque bain.

Afin de compléter la déshydratation et préparer l'imprégnation des échantillons dans la paraffine, trois autres bains successifs de xylène ont été réalisés pendant deux heures pour chaque bain (figure12).



**Figure 12 :** Appareil de circulation de type Leica du laboratoire d'anatomo-pathologie de CHU de Tizi Ouzou.

### 2.2.3. Imprégnation

Après la déshydratation, les échantillons passent dans trois bains successifs de paraffine pendant deux heures chacun à 60°C.

Cette étape a pour objectif de remplacer l'eau contenue dans les tissus par la paraffine.

### 2.2.4. Inclusion

Cette étape a pour but d'enrober l'échantillon déshydraté préalablement, celui-ci est placé dans un moule qu'on remplit de paraffine sur lesquels on dépose une cassette identifiant chaque échantillon. Puis on fait couler de la paraffine une seconde fois jusqu'à immersion totale de l'échantillon (figure 13). Le moule est ensuite déposé sur une plaque refroidissante jusqu'à durcissement du bloc (figure 14).



**Figure 13 :** photographie d'un appareil à enrobage du laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU de T.O.



**Figure 14 :** photographie d'une plaque refroidissante du laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU de T.O.

### 2.2.5. Réalisation des coupes

A l'aide d'un microtome de type Leica du laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU de Tizi Ouzou (figure 15), et en tournant régulièrement et lentement le volant de celui-ci, les mouvements alternatifs du bloc sur le tranchant du rasoir (figure 16).



**Figure 15** : photographie d'un microtome du laboratoire du CHU de T.O



**Figure 16** : photographie d'un ruban d'échantillon d'un tissu

Des rubans de coupes fines de 2 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur sont obtenues et disposés sur une eau tiède afin d'obtenir un ruban lisse et faciliter sa récupération sur des lames porte-objet (figure 17).



**Figure 17** : photographie des coupes fines disposées sur des lames porte-objet obtenues après microtomie.

Ces lames ont été ensuite incubées pendant 20mn à 60°C dans une étuve afin de déparaffiner les échantillons et faciliter ainsi leurs colorations.

### 2.2.6. Réhydratation

Inversement à la déshydratation, la réhydratation s'effectue en plaçant d'abord les lames dans des chariots puis faire un passage dans trois bains successifs d'alcool éthylique de degrés décroissants (96°,75°,70°) et finir par un bain d'eau distillé (figure 18).



**Figure 18** : Photographie de la mise en place des lames dans les chariots noirs de coloration.

### 2.2.7. Coloration topographique (HE)

Cette technique de coloration, donne une vue d'ensemble de la structure du tissu ou de l'architecture d'une lésion. C'est une technique aisée et rapide. L'hématoxyline-éosine (HE) est une coloration qui se compose d'un colorant nucléaire (violet), l'hématoxyline et d'un colorant cytoplasmique (rose), l'éosine (figure19).



**Figure19** : Photographie d'un automate de coloration « Leica » du laboratoire d'ANAPATH du CHU de T.O.

### 2.2.8. Montage

Celui-ci est destiné à faciliter l'examen au microscope et surtout à conserver les coupes pendant de nombreuses années. Elle consiste à imbiber la lame qui contient l'échantillon d'une goutte de résine et la recouvrir d'une fine lamelle en verre dite lamelle couvre-objet.

Les lames ont été ensuite identifiées à l'aide d'un crayon diamant (figure22).



**Figure 20** : Photographie représentant des lames montées et identifiées.

### 3. Etude histomorphométrique

Les lames obtenues par la technique de coloration histologique hématoxyline-éosine ont été observées sous microscope photonique de type viola MC20i version 19.12.17 à différents grossissements (x40, x100 et x400) pour l'étude histomorphométrique afin de rechercher toute modification histologique chez la lapine gestante.

Le microscope photonique est équipé d'une tablette avec une caméra et un appareil photo numérique qui nous a permis de transcrire des images d'histologie en images digitales puis les transférer vers un ordinateur pour les analyser.

Les mesures ont été obtenus grâce un logiciel « AxioVision 4.8.2 » qui nous a permis de mesurer :

- Le diamètre des follicules et de leurs ovocytes à différents stades de développement chez la lapine vide et gestante.
- Le diamètre des différentes structures qui caractérisent les cornes utérines de ces lapines.

### 4. Etude statistique

Pour chaque groupe de lapines vides et gravides, plusieurs paramètres ont été analysés à savoir : nombre de follicules, diamètre des follicules et de leurs ovocytes, diamètre de l'endomètre et des glandes endométriales ainsi que celui du myomètre. La moyenne et l'erreur standard liée à la moyenne (ESM) de chaque paramètre ont été calculés.

Une analyse statistique en utilisant le test « t. de student » pour deux échantillons indépendants par groupe ou le test non paramétrique « Mann- Whitney » ont été réalisés à l'aide d'un logiciel « STATISTICA 10 » qui permet de comparer entre les moyennes obtenues pour chaque paramètre étudié chez les deux groupes

- Si  $P \geq 0.05$  : la différence est non significative.
- Si  $P \leq 0.05$  : la différence est significative
- Si  $P \leq 0.01$  : la différence est très significative.
- Si  $P \leq 0.001$  : la différence est hautement significative.
- Si  $P \leq 0.0001$  : la différence est très hautement significative.

**Résultats  
&  
Discussion**

### Résultats

Les résultats rapportés dans ce travail concernent l'étude histomorphométrique des follicules ovariens accompagnés de leurs ovocytes et des cornes utérines en fonction de l'état physiologique de la lapine : vide et gestante, dans le but de rechercher toutes les modifications touchants les structures ovariennes et utérines chez une lapine gestante.

#### 1. Données pondérales

**Tableau 2** : Poids vifs, poids des ovaires et de cornes utérines des lapines vides et gravides

Etat	Poids (g)	Corporel	Ovaires		Cornes utérines	
			G	D	G	D
Vide 1		2700	0,1	0,2	1,8	2,3
Vide 2		2900	0,2	0,2	1,6	1,8
Vide 3		2650	0,2	0,1	3,1	4,2
<b>Moyenne</b>		<b>2750</b>	<b>0,16</b>	<b>0,16</b>	<b>2,16</b>	<b>2,7</b>
Gravide 1		2800	0,5	0,3	8	3,9
Gravide 2		3200	0,3	0,3	12,6	8,3
Gravide 3		3400	0,3	0,3	11,8	25,2
<b>Moyenne</b>		<b>7133</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>10,8</b>	<b>12,46</b>

Les lapines vides de la souche synthétique présentent un poids corporel moyen de 2750 grammes et confirment qu'elle est de format moyen. En présence de gestation ce poids augmente de 383,33g. Le poids des ovaires ne semble pas être affecté par l'état de gestation, le poids varie entre 0,1g et 0,5g. Cependant le poids des cornes utérines vides qui varient entre 1,6g et 4,2g atteint une valeur de 25,2g en cas de gestation et qui augmente de manière parallèle avec le nombre de fœtus dans les cornes.

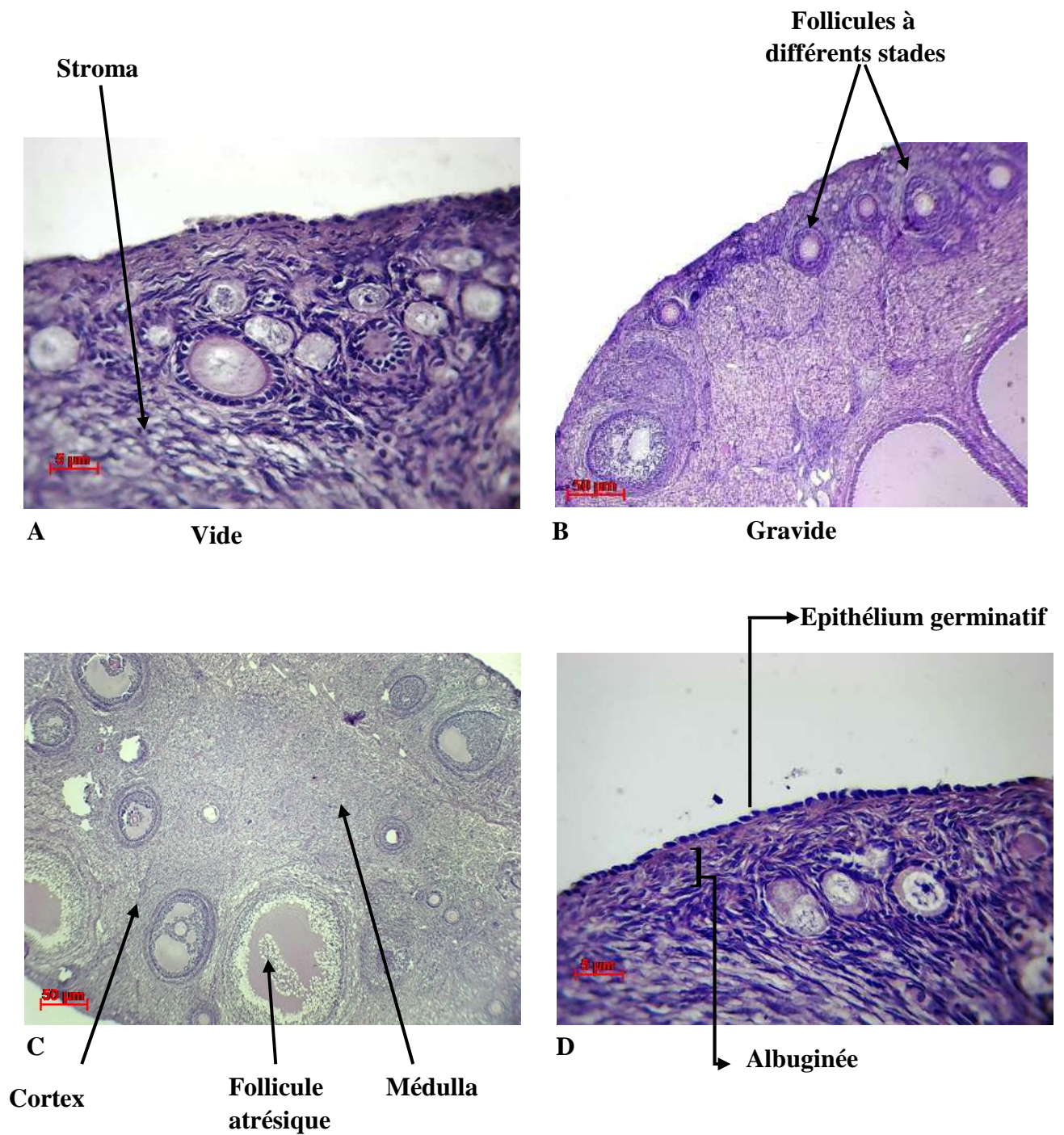
### 2. Nombre de follicules

**Tableau 3 :** Nombre des follicules à différents stades chez les deux groupes (vides et gravides)

Etat \ Stade	Follicules primordiaux	Follicules primaires	Follicules secondaires	Follicules tertiaires
Vide1	295	75	22	10
Vide2	190	45	20	9
Vide 3	195	33	18	7
<b>Moyenne</b>	<b>227</b>	<b>51</b>	<b>20</b>	<b>8</b>
Gravide 1	100	45	8	5
Gravide 2	70	28	14	8
Gravide 3	55	20	12	7
<b>Moyenne</b>	<b>75</b>	<b>31</b>	<b>11</b>	<b>7</b>

Pour chaque stade folliculaire, le nombre moyen des follicules et l'erreur standard liée à la moyenne (moyenne  $\pm$  ESM) ont été calculés chez les deux groupes.

Nos résultats montrent que le nombre des follicules diminue chez les deux groupes en passant d'un stade de développement à un autre. On constate également que le nombre moyen des follicules primordiaux est très élevé chez les vides (vides :  $227 \pm 34,20$  ; gravides :  $75 \pm 13,23$ ) arrivant au stade tertiaire avec un nombre moyen de  $9 \pm 0,88$  chez les vides et de  $7 \pm 0,88$  chez les gravides.



**Figure 23 :** Coupes histologiques d'un ovaire de lapine colorée à l'Hématoxyline-Eosine observées sous microscope photonique à différents grossissements.

### 3. Etude histologique

La technique de coloration histologique hématoxyline-éosine permet de mettre en évidence grâce aux colorants utilisés les différentes structures d'un tissu : l'hématoxyline colore les noyaux en violet, l'éosine colore les cytoplasmes en rose.

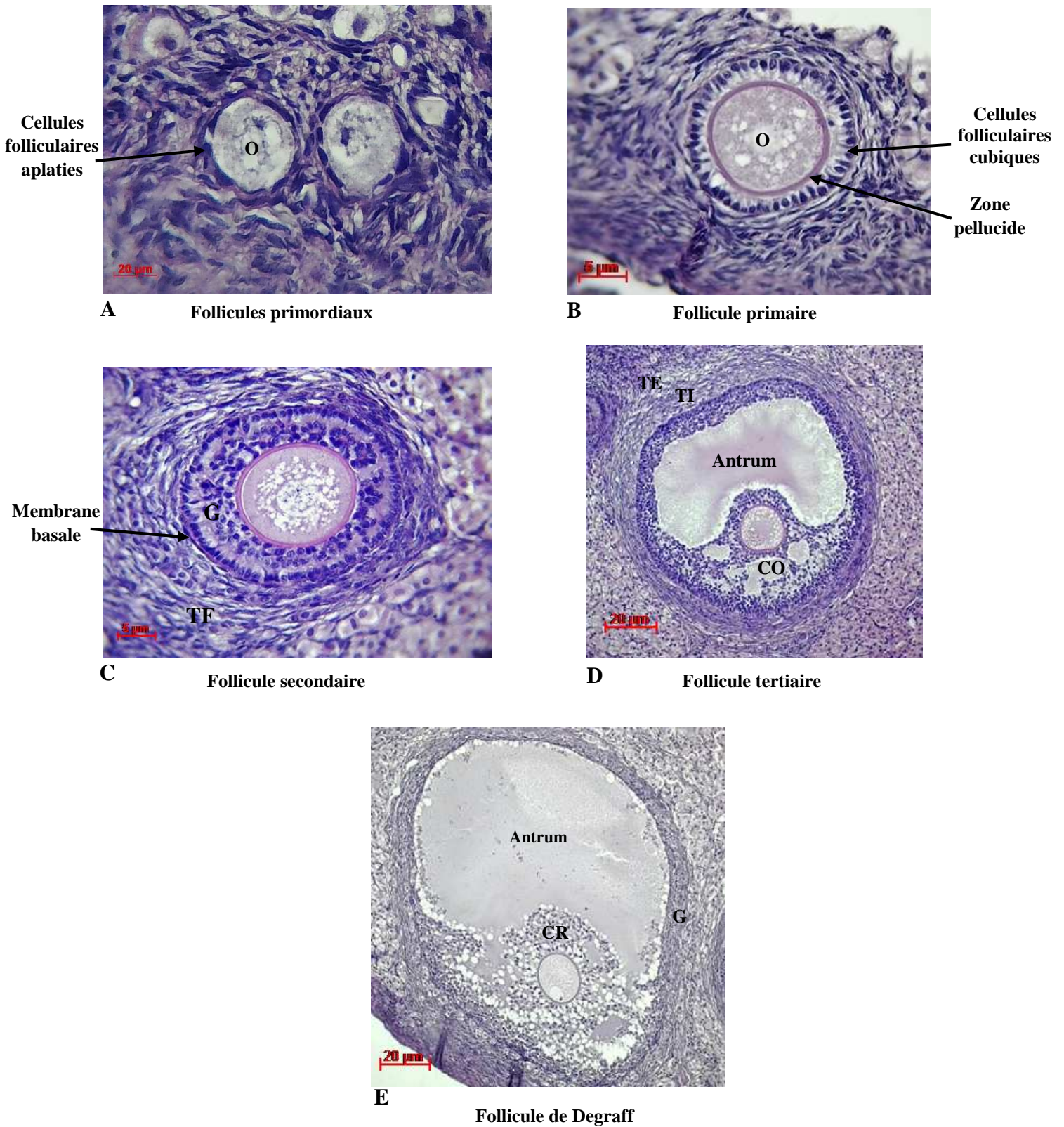
#### 3.1. Ovaire

Chaque coupe d'ovaire de lapine vide et gravide âgée de 4 mois a été observée sous microscope photonique (VioLA MC2Oi version 19.12.17) aux grossissements x 40 et x 400 (figure23).

Les photographies (A) et (B) montrent la présence de nombreux follicules à la périphérie de l'ovaire (le cortex) de la lapine vide et gravide, ainsi que des cellules du stroma qui sont principalement des fibroblastes et des faisceaux de fibres musculaires lisses. Cependant les follicules primordiaux sont beaucoup plus importants chez la lapine vide.

Sur la photographie (C) On remarque que les follicules (vides ou gravides) sont de tailles variables et à différents stades de développement, notons également la présence de follicules atresiques.

Sur la photographie (D), l'ovaire (vide ou gravide) est entouré par une capsule conjonctive fibreuse, l'albuginée A. Il est revêtu par un épithélium formé d'une couche de cellules cubiques simples appelé épithélium germinatif. Le centre de l'ovaire (médulla) est formé d'un tissu conjonctif lâche richement vascularisé.



**Figure 24 :** Coupes histologiques des différents stades folliculaires colorées à l'hématoxyline-éosine observées sous microscope photonique au grossissement  $\times 400$

### 3.1.1. Croissance folliculaire

Les follicules se développent de manière similaire chez les deux groupes de lapines (Vides et gravides). Les différents stades du développement folliculaires sont observés sous microscope photonique aux grossissements x100 et x400 (Figure24).

La photographie (A) représente une partie de l'ovaire observée au grossissement x400. Elle montre la présence de follicules qui ne sont pas encore développés qui se présentent sous forme de follicules primordiaux au niveau du cortex. Chaque follicule primordial contient un ovocyte **O** entouré d'une seule couche de cellules folliculaires aplaties

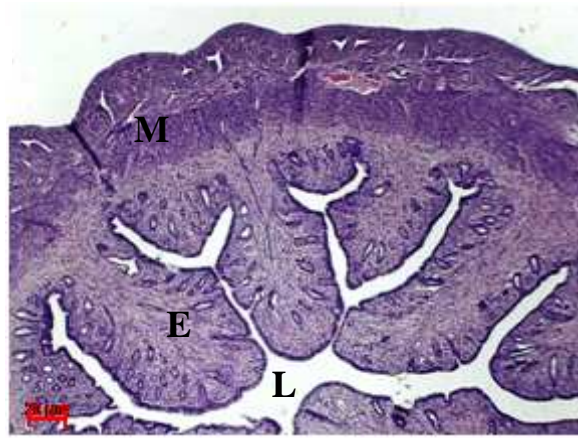
La photographie (B) est un follicule primaire observé au grossissement x400. L'ovocyte devient beaucoup plus volumineux et entouré d'une couche de cellules folliculaires cubiques : cellules de la granulosa **G**. Une épaisse couche homogène se forme entre l'ovocyte et les cellules folliculaires appelées zone pellucide **ZP**.

La photographie (C) représente un follicule secondaire observé au grossissement x400. On remarque que les cellules folliculaires s'organisent en deux couches autour de l'ovocyte.

Une nouvelle couche de cellules se forme autour du follicule appelé : thèque folliculaire **TF**, séparée des cellules de la granulosa par une membrane basale. A ce stade la zone pellucide est bien visible.

La photographie (D) est obtenue au grossissement x100 et montre un ovocyte entouré de plusieurs couches de cellules folliculeuses creusées d'une cavité antrale : L'antrum folliculaire et le follicule est appelé follicule tertiaire. A ce stade l'ovocyte a presque atteint sa taille mature et il est excentré dans une zone épaisse de la granulosa appelée cumulus oophorus **CO**. La thèque folliculaire se divise en deux couches : une thèque interne **TI** constituée de cellules rondes et une thèque externe **TE** moins bien définie et en continuité avec le stroma ovarien.

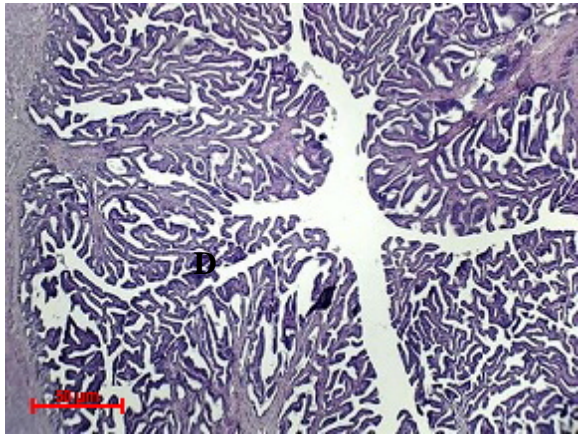
La photographie (E) est un follicule de Degraff observé au grossissement x100. On remarque que l'antrum folliculaire devient plus grand et la granulosa forme une couche d'épaisseur constante entourant le follicule. Le cumulus oophorus diminue et l'ovocyte est entouré d'une couche de plusieurs assises cellulaires, la corona radiata **CR** (Figure24).



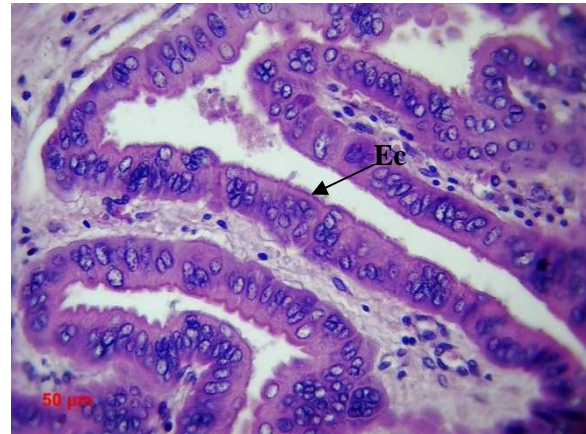
A Vide



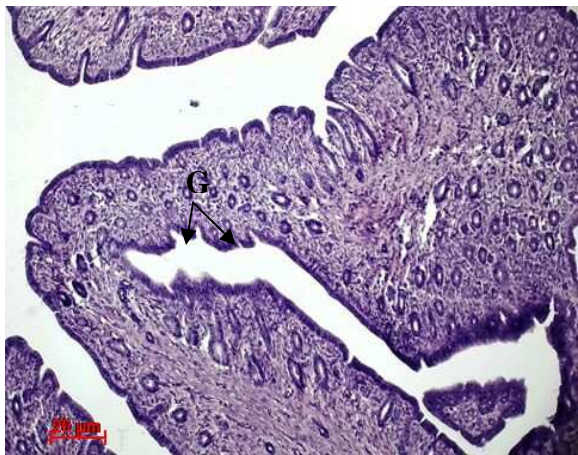
B Vide



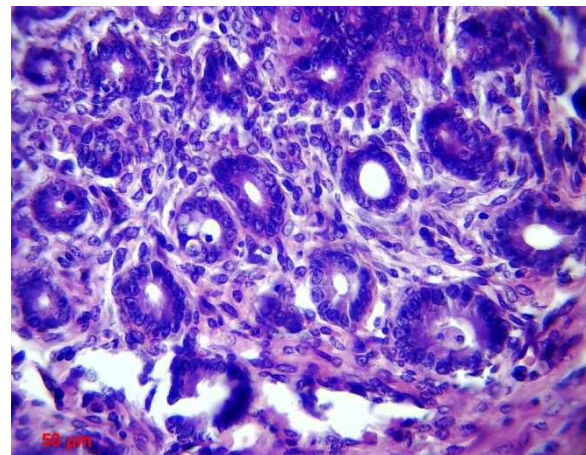
C Gravide



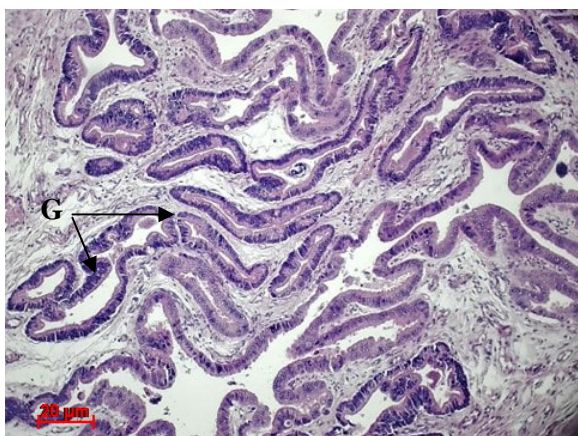
D Gravide



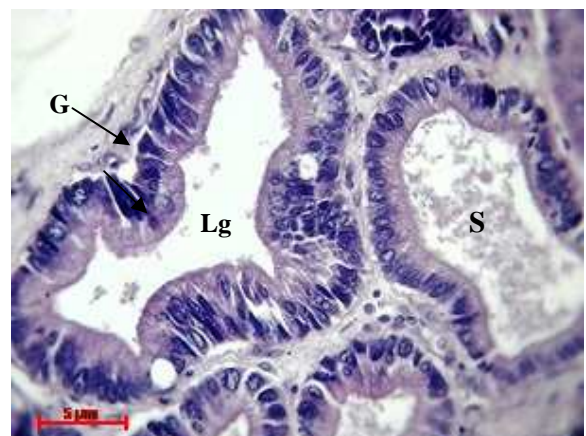
E Vide



F Vide



G Gravide



H Gravide

**Figure 25 :** Coupes histologiques de structures utérines de lapines vides et gravides colorées à l'Hématoxyline-Eosine observées sous microscope photonique à différents grossissements.

### 3.2. Cornes utérines

#### 3.2.1. Endomètre

La photographie (A) montre une partie de corne utérine vide à faible grossissement ( $\times 40$ ), dans la partie supérieure du champ on observe la paroi musculaire, le myomètre **M** qui entoure une muqueuse appelée endomètre **E** et au centre une lumière **L**. Sur la photographie (B), l'endomètre relativement peu épais paraît tapissé d'un épithélium prismatique simple avec des noyaux relativement gros et un cytoplasme volumineux.

Au niveau des cornes utérines des lapines gestantes sur la photographie (C), on observe une organisation de tunique similaire à celle observée chez les vides, mais des changements ont été notés au niveau de l'architecture utérine on a remarqué une augmentation de la prolifération de l'endomètre qui a doublé de volume et formation d'une dentelle utérine **D**.

Au plus fort grossissement ( $\times 400$ ), sur la photographie (D) l'épithélium cilié **Ec** pseudostratifié est constitué de cellules hautement colonnaires dans toutes les sections examinées. On observe également la formation de cryptes qui augmentent la complexité de plissement de la lumière qui devient de plus en plus réduite.

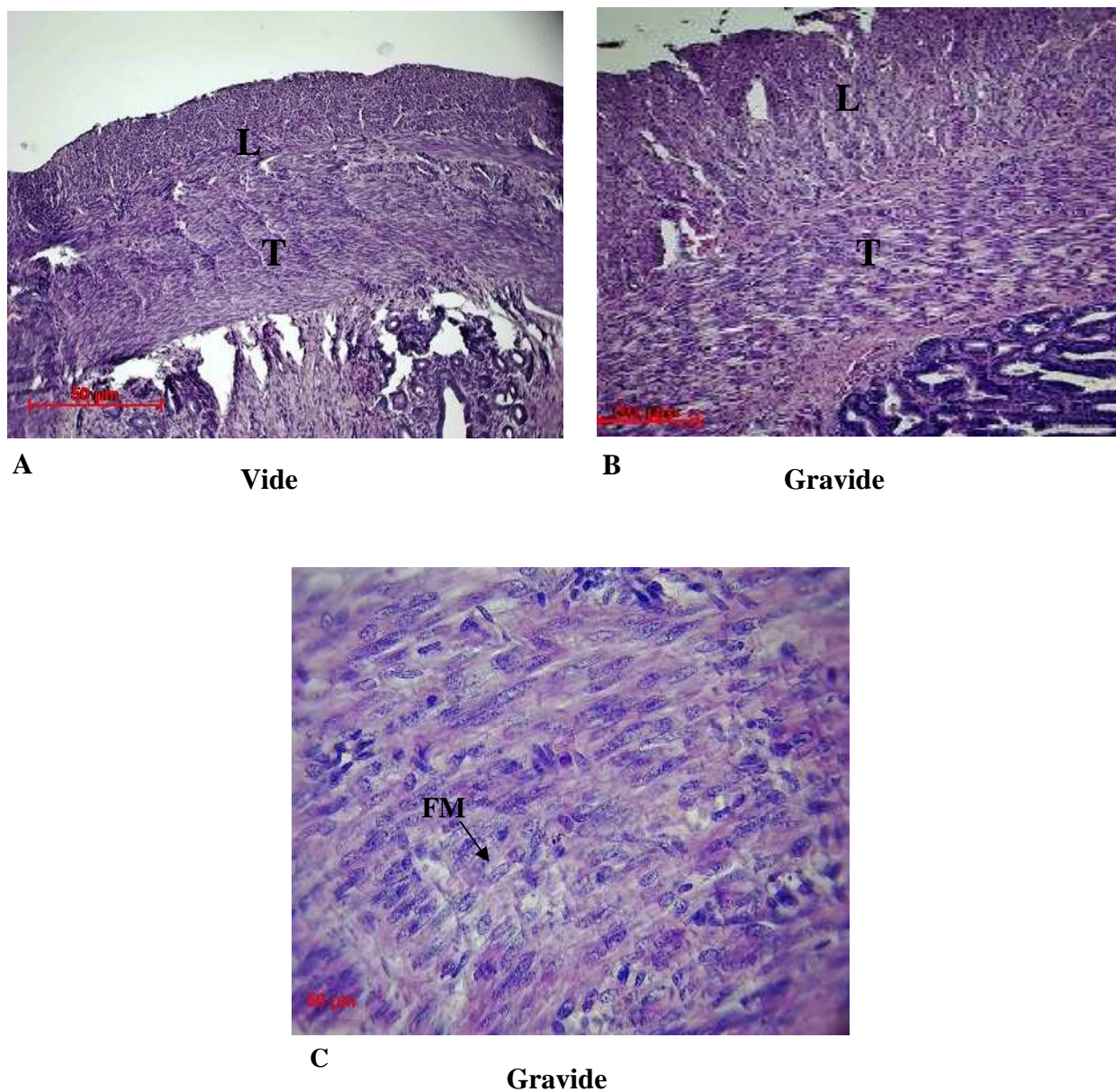
En absence de gestation les glandes endométriales **G** que l'on observe à grossissement moyen ( $\times 100$ ) sur la photographie (E) sont de petites tailles, peu nombreuses et dispersées. La photographie (F) à grossissement fort ( $\times 400$ ) montre un épithélium glandulaire cubique simple sans aucune vacuole de sécrétion.

Chez les gravides, sur la photographie (G) les glandes sont propagées dans tout le stroma, on voit bien leur forme allongée et tubuleuse droite.

À un grossissement supérieur ( $\times 400$ ), sur la photographie (H), on observe l'épithélium glandulaire en prolifération qui devient pseudostratifié constitué de cellules à noyaux basaux, ovales et contiennent des vacuoles contenant des sécrétions **S** riches en glycogène et en glycoprotéines qui sont libérées dans la lumière glandulaire **Lg** selon un mode de sécrétion apocrine (figure25).

### 3.2.2. Myomètre

L'étude histologique d'un utérus vide ou gravide a montré un myomètre composé de faisceaux entrecroisés de longues fibres ténues disposées en couches bien définies. Ceci s'observe facilement sur la photographie (A) et (B) qui montre des faisceaux de fibres musculaires en coupe transversale **T**, longitudinale **L**. Les fibres musculaires **FM**, rares et petites avant la conception, au cours de la gestation elles augmentent de taille principalement par hypertrophie et en nombre par hyperplasie. Ces fibres présentent une striation évidente et une disposition serrée que l'on observe au fort grossissement sur la photographie (C) (figure 26).



**Figure 26 :** Coupes histologiques du myomètre utérin de lapines vides et gravides colorées à l'hématoxyline-éosine observées sous microscope photonique à différents grossissements.

### 4. Etude morphométrique

#### 4.1. Ovaire

##### 4.1.1. Diamètres folliculaires et ovocytaires

L'analyse des valeurs des diamètres moyens folliculaires et ovocytaires montre qu'il n'existe pas de différence ( $P > 0.05$ ) entre les deux états vides et gravides concernant la croissance des follicules et de leurs ovocytes. Le diamètre moyen (moyenne  $\pm$  ESM) allant du follicule primordial au follicule tertiaire et de leurs ovocytes chez les deux groupes sont résumés dans les tableaux ci- dessous :

**Tableau 4 :** Diamètres moyens des follicules à différents stades en micromètre chez les deux groupes (vides et gravides)

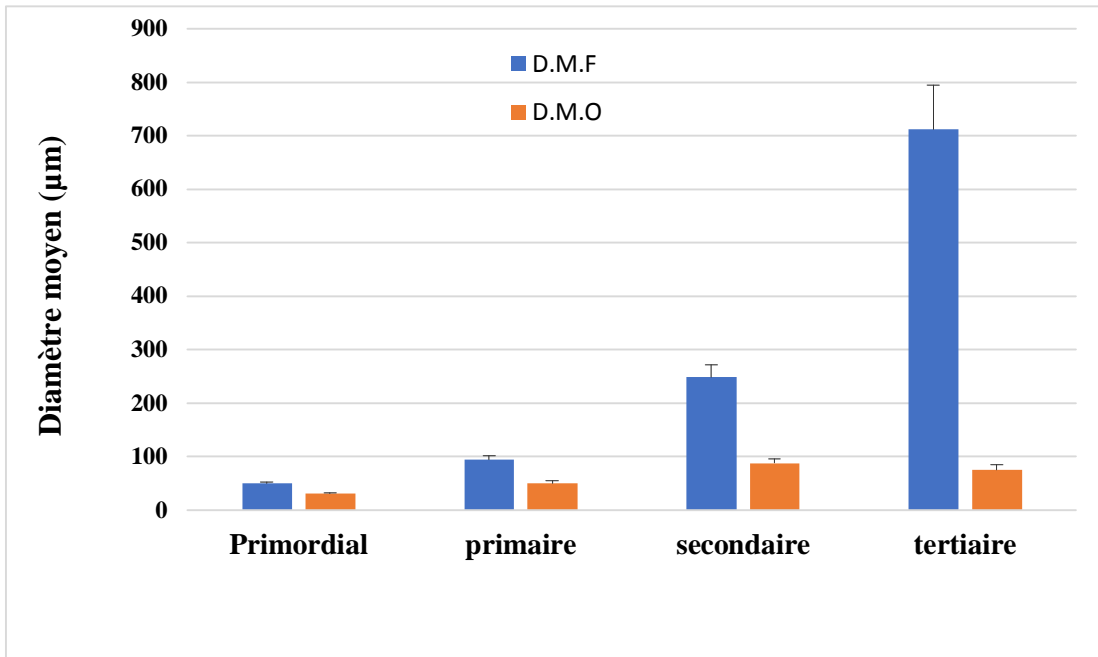
Etat \ Stade	F. primordial	F. primaire	F. secondaire	F. tertiaire
	Vide	45,5 $\pm$ 2,19	114,46 $\pm$ 9,95	222,34 $\pm$ 13,94
Gravide	50,34 $\pm$ 2,70	94,9 $\pm$ 6,23	249,47 $\pm$ 22,71	712,19 $\pm$ 28,04
<b>Signification statistique</b>	<b>N.S</b>	<b>N.S</b>	<b>N.S</b>	<b>N.S</b>

**Tableau 5 :** Diamètres moyens des ovocytes des différents stades folliculaires en micromètre chez les deux groupes (vides et gravides)

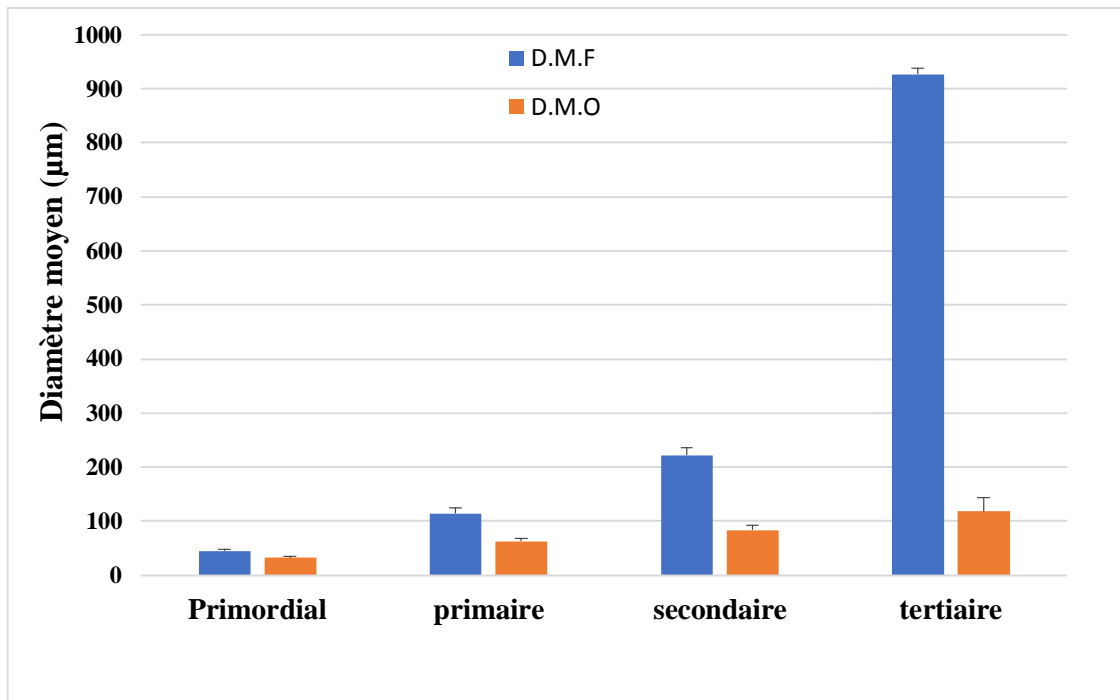
Etat \ Stade	O.F. Primordial	O.F. Primaire	O.F. Secondaire	O. F. Tertiaire
	Vide	33,13 $\pm$ 1,65	63,51 $\pm$ 5,06	83,75 $\pm$ 8,55
Gravide	31,68 $\pm$ 0,81	50,28 $\pm$ 4,77	87,99 $\pm$ 7,74	75,79 $\pm$ 9,13
<b>Signification statistique</b>	<b>N.S</b>	<b>N.S</b>	<b>N.S</b>	<b>N.S</b>

### 4.1.2. Evolution follicule-ovocyte.

L'étude de l'évolution des diamètres moyens des ovocytes en fonction du développement des follicules chez les deux groupes (figure 27 et 28) ont révélé que le diamètre des ovocytes augmente de façon proportionnelle au diamètre des follicules jusqu'à la formation de l'antrum.



**Figure 27** : Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen des ovocytes en fonction du développement des follicules chez la lapine vide.

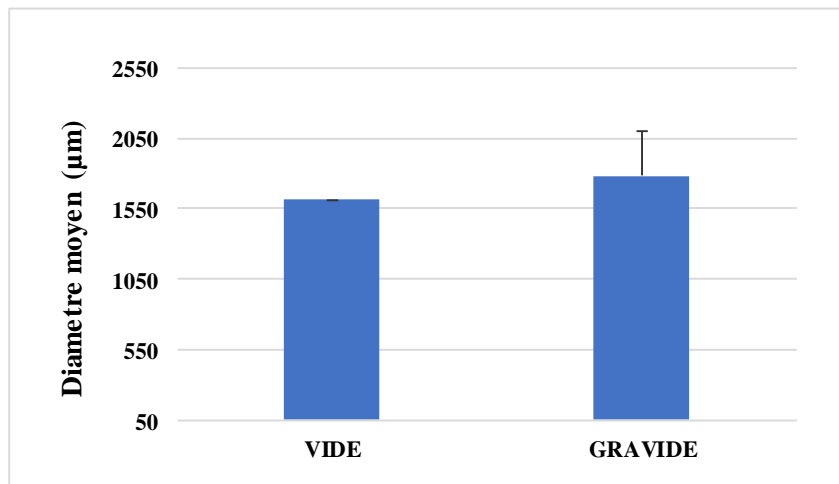


**Figure 28** : Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen des ovocytes en fonction du développement des follicules chez la lapine gravide.

### 4.2. Cornes utérines

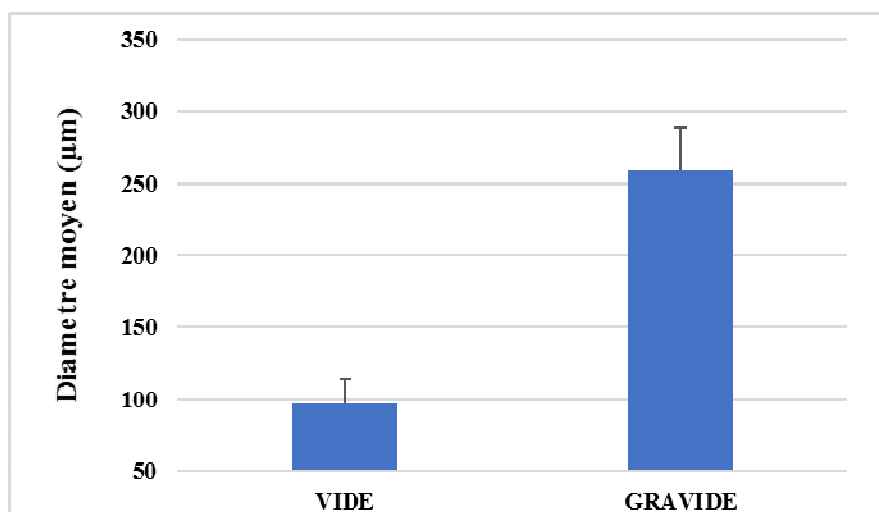
#### 4.2.1. Endomètre

Une comparaison entre les diamètres moyens de l'endomètre entre des cornes vides et gravides a montré une différence significative ( $P < 0,05$ ) entre ces deux états physiologiques, sachant que le diamètre moyen de l'endomètre était de  $(1616,64 \pm 316,96 \mu\text{m})$  dans les cornes vides et de  $(1785,98 \pm 192,90 \mu\text{m})$  dans les cornes gravides (figure 29).



**Figure 29** : Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen de l'endomètre chez la lapine vide et gravide.

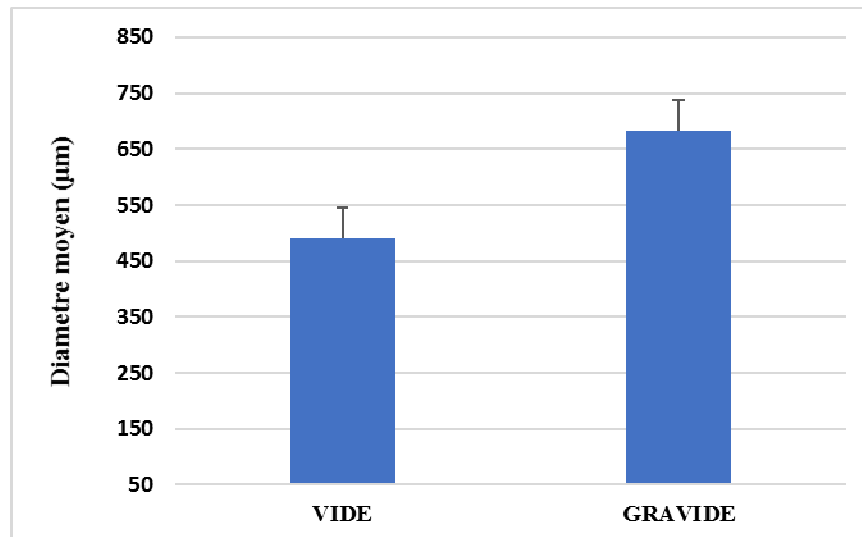
Concernant les glandes endométriales, chez les gravides le diamètre moyen est plus important par rapport au diamètre moyen des cornes vides, avec une différence hautement significative ( $P < 0,001$ ) en fonction de l'état physiologique (lapines vides  $96,41 \pm 17,35 \mu\text{m}$ ) vs (lapines gravides  $258,84 \pm 30,03 \mu\text{m}$ ) (figure 30).



**Figure 30** : Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen des glandes chez la lapine vide et gravide

### 4.2.2. Myomètre

Une différence significative ( $P \leq 0,05$ ) est notée, concernant le diamètre moyen du myomètre en fonction du stade physiologique (lapine gravide  $491,1 \pm 54,3 \mu\text{m}$  vs lapines vides  $682,81 \pm 53,21 \mu\text{m}$ ) (figure 31).



**Figure 31** : Représentation graphique de l'évolution du diamètre moyen de myomètre chez la lapine vide et gravide

### Discussion

Avant d'aborder la discussion de nos résultats, on notera que l'effectif sur lequel on a travaillé est faible (6 lapines dont 3 sont gestantes et 3 vides) pour discuter les résultats pondéraux. Il s'agit d'un travail préliminaire, dans le cadre du projet de thèse de doctorat.

#### 1. Données pondérales

Les lapines de souche synthétique avec le poids moyen de 2750 grammes comparé aux données de la bibliographie relevées sur cette souche (Zerrouki et al., 2014) confirment qu'elle est de format moyen. L'écart entre les lapines gravides et les lapines vides concernant le poids moyen est de 386 grammes.

#### 2. Nombre de follicule

Au 14<sup>ème</sup> jour après la naissance, le stock d'ovocyte est défini et plus aucune ovogonie n'est observée sur les coupes histologiques. A ce jour, la taille de la réserve folliculaire est donc déterminée et diminuera progressivement au cours de la vie de l'animal (Rodriguez et al., 1987). La diminution du nombre des follicules chez les deux groupes de lapines à savoir : vides et gravides survient principalement par atresie folliculaire (> 99,9% des follicules) ou par évolution des ovocytes au stade métaphase II qui seront ovulés (Monniaux et al., 2009).

D'après les résultats obtenus par Cui et Yu, (1999), une insuffisance des hormones gonadotropes FSH, LH et des œstrogènes ou un excès de LH, d'œstrogènes et de progestérone peuvent provoquer cette atresie folliculaire.

La diminution progressive du nombre de follicules dans l'ovaire de la lapine au cours de gestation pourrait s'expliquer par une perte de réceptivité aux gonadotrophines FSH et LH (Bahr et al., 1980). Cependant, il est probable que les follicules de plus petite taille qui s'accumulent au cours de la gestation, sécrètent suffisamment d'œstrogènes afin de maintenir la sécrétion de progestérone par le corps jaune (Setty et Mills, 1987).

Comme chez les autres espèces, la sécrétion de LH et de FSH est diminuée pendant la lactation ce qui peut expliquer cette réduction du développement folliculaire. Par ailleurs La prolactine injectée ou naturellement présente à des concentrations sanguines élevées pendant la lactation inhiberait directement la croissance folliculaire. (Dorrington et Gore-Langton, 1981).

### 3. Ovaire

Nos résultats obtenus sont en accord avec ceux de Othmani-Mecif et Benazzoug (2005) qui lors de leurs observations d'une coupe d'ovaire de la lapine vide montre au faible grossissement, la présence de nombreux follicules primordiaux dans le stroma. Cela s'explique par le fait que la lapine possède un cycle polyoestral et donc plusieurs follicules se développent en même temps au niveau de l'ovaire (Girod et Czyba, (1969).

Contrairement à l'état gravide, l'ovaire est caractérisé par la rareté des follicules primordiaux et primaires par rapport à l'état normal, la persistance des corps jaunes au niveau de l'ovaire et la production de progestérone qui permet le maintien de la gestation (Keyes et *al.*, 1994).

#### 3.1. Croissance folliculaire

Nos résultats corroborent avec ceux obtenus par Hutt et *al.*, 2006 qui ont proposé une classification des ovocytes et des follicules à partir de leur observation chez la lapine Néo-Zélandaise. Elle est basée sur le nombre, la forme des cellules entourant l'ovocyte et la présence de l'antrum :

Les follicules primordiaux sont constitués d'une couche de cellules aplaties. Dans le follicule primaire, l'ovocyte est entouré par une couche de cellules d'aspects cubiques. Les follicules secondaires montrent des ovocytes qui sont entourés de deux ou de plusieurs couches de cellules de la granulosa de forme cubique bien définie. Les follicules tertiaires sont constitués d'un ovocyte entouré par de nombreuses couches composées de cellules de la granulosa creusées d'une cavité antral contenant du liquide folliculaire et des cellules de la thèque sur la partie périphérique du follicule.

Les follicules préovulatoires ou follicules de Degraff sont constitués d'un ovocyte entouré par une couche de cellule de la granulosa : corona radiata et une grande cavité antrale contenant le liquide folliculaire (Pedersen et Peters ,1968).

#### 3.2. Diamètre folliculaire et ovocytaire

L'évolution de la croissance et le développement folliculaire et ovocytaire montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux états physiologiques ( $p > 0.05$ ).

Dans cette étude, le diamètre moyen du follicule primordial (une couche de cellule de la granulosa aplatie) était de  $45,58 \pm 2,19 \mu\text{m}$  avec un ovocyte de  $33,13 \pm 1,65 \mu\text{m}$  et celui du follicule primaire (une couche de cellules de la granulosa cubiques) était de  $114,46 \pm 9,95 \mu\text{m}$

avec un ovocyte de  $63,51 \pm 5,06 \mu\text{m}$  chez les vides. Le diamètre moyen du follicule primordial était de  $50,34 \pm 2,70 \mu\text{m}$  et d'un ovocyte de  $31,68 \pm 0,81 \mu\text{m}$  et celui du follicule primaire était de  $94,90 \pm 6,23 \mu\text{m}$  avec un ovocyte de  $50,28 \pm 4,7 \mu\text{m}$  chez les gravides.

D'après les travaux de Gosden et Teffer (1987), qui se sont basés sur la comparaison du développement folliculaire chez 22 espèces de mammifères, ils ont montré que la taille des follicules primordiaux augmente avec le poids de l'animal et il était relativement important chez la chatte et la lapine.

Les résultats obtenus concernant les diamètres moyens des ovocytes inclus dans les follicules primordiaux et primaires sont supérieurs à ceux obtenus chez la souris dont le diamètre moyen des ovocytes inclus dans les follicules primordiaux était de  $13 \mu\text{m}$  (Brambell, 1928).

Le diamètre moyen des follicules secondaires (deux couches de cellules de la granulosa) était de  $222,34 \pm 13,94 \mu\text{m}$  et de  $83,75 \pm 8,55 \mu\text{m}$  pour l'ovocyte chez les vides. Chez les gravides, le diamètre moyen du follicule était de  $249,47 \pm 22,71 \mu\text{m}$  et celui de l'ovocyte était de  $87,99 \pm 7,74 \mu\text{m}$ .

Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus dans des études menées chez la souris dont le diamètre moyen d'un follicule secondaire était de  $50 \mu\text{m}$  à  $125 \mu\text{m}$  (Brambell, 1928). Les ovocytes inclus dans ces follicules sont nettement inférieurs à ceux obtenus par Bristol-Gould et woodruff (2006) chez la chatte.

Les follicules antraux observés au cours de notre étude mesuraient  $926,99 \pm 112,0 \mu\text{m}$  en moyenne et de  $118,44 \pm 24,70 \mu\text{m}$  pour les ovocytes chez les vides. Chez les gravides, les follicules mesuraient  $712,19 \pm 82,04 \mu\text{m}$  en moyenne et l'ovocyte mesurait  $75,79 \pm 9,13 \mu\text{m}$ .

D'après Griffin et al (2006), les diamètres moyens des follicules antraux et de leurs ovocytes étaient supérieurs à ceux obtenus chez le hamster et la truie.

Le plus grand follicule que nous avons observé chez la lapine vide mesurait  $1206,61 \mu\text{m}$  et  $1263,61 \mu\text{m}$  chez la gravide, nous avons constaté que ces mesures représentaient la taille du follicule préovulatoire.

D'après Gosden et Teffer (1987), il existe une relation allométrique entre la surface du follicule préovulatoire et le poids moyen des espèces. En effet, la taille du follicule préovulatoire augmente avec le poids de l'animal.

### 3.3. Evolution follicule- ovocyte

Dans nos résultats concernant la relation qui existe entre les diamètres moyens des ovocytes inclus dans leurs follicules, nous avons remarqué que le diamètre des ovocytes augmente de façon proportionnelle au diamètre des follicules depuis le stade primordial jusqu'au stade tertiaire chez les deux groupes étudiés.

Cette évolution du follicule primordial en follicule tertiaire s'explique par l'initiation de la folliculogénèse basale qui se déroule en absence de stimulation hormonale par la FSH. Ce résultat a été observé expérimentalement après hypophysectomie chez le rat et la brebis (Monniaux et al., 2009). Selon Driencourt et al (2001), ces hormones modulent probablement la capacité de synthèse et de maturation des cellules de la granulosa.

La croissance ovocytaire est régulée par de nombreux facteurs de croissance, d'origine ovocytaires ou somatiques qui contrôlent cette étape et agissent essentiellement selon un mode paracrine de régulation (Monniaux et al, 2009).

Au début de la folliculogénèse basale, les cellules de la granulosa prolifèrent et synthétisent de nombreux facteurs de croissance tels que : EGF, AMH et des cytokines (Visser et Themmen, 2005). Les récepteurs de la FSH apparaissent dans la granulosa des follicules primaires, leur nombre augmente et devient stable dans les follicules à antrum puis diminue au stade préovulatoire. La formation de la thèque interne permet également l'expression des facteurs de croissance, des récepteurs de LH ainsi que des enzymes essentiels de la stéroïdogénèse (Monniaux et al., 2009).

Les follicules tertiaires entrent en croissance, c'est le recrutement. Certains seront sélectionnés et poursuivent leurs croissances jusqu'à la formation du follicule de Degraff (Drion et al, 2003) c'est la folliculogénèse terminale. Elle est contrôlée essentiellement par les hormones gonadotropes FSH, LH, par de nombreux facteurs de croissance et des stéroïdes (McGee et Hsueh, 2000).

Au cours de cette étape, les cellules de la granulosa perdent leur activité de prolifération et de synthèse d'AMH et se différencient en cellules stéroïdogènes qui induisent l'augmentation de l'expression des gènes CYP19A1, STAR, HSD3B2 et surtout CYP19A1 qui code pour l'enzyme aromatase responsable de la synthèse d'œstradiol à partir des androgènes d'origine thécales (Monniaux et al., 2009).

L'ovocyte exprime également certains gènes qui codent les facteurs de croissance tels que : BMP15, GDF9 et les composants de la zone pellucides (Zheng et Dean, 2007).

### 4. Cornes utérines

#### 4.1. Endomètre

Nos résultats sont conformes à plusieurs études qui ont montré que les modifications morphologiques et physiologiques de l'endomètre se produisent sous l'influence des stéroïdes qui ont une activité morphogénique sur les ovaires et l'utérus (Bai et *al.*, 2000). Le stimulus d'amorçage pour cette activité est probablement les œstrogènes libérés sous l'influence des gonadotrophines de la maturation folliculaire, et principalement l'œstradiol chez le lapin.

Selon Hilliard et Eaton (1971), chez la lapine l'œstradiol est libéré de l'ovaire avec un pic dans la veine ovarienne environ une heure et demie à quatre heures après le stimulus coïtal ou ovulatoire sachant que le niveau d'œstrogènes est essentiellement nul au moment de l'ovulation.

Comme chez la rate, les œstrogènes se sont probablement rapidement liés aux cellules de l'endomètre grâce à leurs récepteurs spécifiques (Eisenfeld et Axelrod, 1965). Une augmentation de leur concentration induit une prolifération cellulaire des tissus reproducteurs. Cela a été confirmé par des études qui ont montré qu'au début du stade de la reproduction de la jeune biche, les dimensions des organes génitaux augmentent principalement au stade transitoire avant la puberté (Argon et *al.*, 2010).

La production de la progestérone par les ovaires augmente au cours de la gestation, il est donc raisonnable de supposer que les événements morphologiques du repliement de l'endomètre durant la gestation dépendent de la progestérone. Parallèlement, la production de l'œstradiol est également élevée (Hilliard et Eaton, 1971), Là est une bonne preuve que les œstrogènes sont synergiques avec la progestérone dans le maintien d'un endomètre progestatif chez la lapine (Hafez et Tsutsumi, 1966).

La possibilité que le 20 $\alpha$ -OH qui est un intermédiaire métabolique endogène de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol puisse également être une partie du stimulus d'amorçage doit être prise en considération. Comme dans le cas de l'œstradiol, la production du 20 $\alpha$ -OH est pratiquement nulle au moment de l'ovulation. Il est

libéré par l'ovaire dans le sang en très grandes quantités après le coït (Hilliard *et al.*, 1963) et son niveau maximal est atteint environ six heures plus tard.

Des études ont montré que ce stéroïde peut agir comme un « feedback positif » pour maintenir la production d'hormones lutéinisantes à partir de l'hypophyse (Hilliard *et al.*, 1967).

### 4.2. Myomètre

Le muscle lisse utérin subit d'importantes adaptations physiologiques au cours de la gestation : une hyperplasie et une hypertrophie myocytaires dues à une augmentation du taux de protéines cellulaires et sont associées à une augmentation de l'épaisseur des couches du muscle utérin, ainsi qu'à des modifications importantes de la masse et de la composition de la matrice extracellulaire, composants de l'utérus sous tension (Harkness & Harkness 1954, Gabella 1990, Shynlova *et al.*, 2004).

Malgré la nature remarquable de la croissance utérine pendant la grossesse, il existe peu d'informations sur les mécanismes qui initient et régulent l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules myométriales.

Les gènes du facteur de croissance analogue à l'insuline IGF y compris leurs protéines associées IGFBP-rP sont d'importants régulateurs de la croissance et de la prolifération cellulaire. De plus, les protéines de liaison IGFBP non seulement modulent les actions de l'IGF mais peuvent agir comme des régulateurs de la croissance cellulaire indépendamment de l'IGF (Ferry *et al.*, 1999).

Les membres de cette famille des gènes dont l'expression accrue au niveau du myomètre des femmes enceintes ont été étudiés, L'IGF2 favorise la synthèse de l'ADN, la prolifération et la différenciation cellulaire. L'IGFBP-1 qui peut à la fois stimuler ou inhiber les actions de l'IGF Jones et Clemmons, 1995), et l'IGFBP-3 qui a généralement des effets inhibiteurs sur la mitogène régulée par l'IGF (Blat *et al.*, 1993).

L'importance de l'IGF-1 pour le développement du myomètre a été clairement montrée chez des souris nulles en IGF-1 qui ont eu une hypoplasie utérine sévère. Ainsi l'augmentation de l'IGF et l'IGF-1 pendant la gestation peut agir dans la régulation de la croissance du fœtus et dans la préparation de la musculature utérine afin qu'elle s'adapte à la croissance foetoplacentaire (Baker *et al.*, 1996).

En plus des facteurs de croissance, une augmentation de l'expression de la prolactine a été observée dans les myomètres des femmes enceintes, elle peut jouer le rôle de facteur de croissance autocrine dans les cellules myométriales humaines en culture (Nowak *et al.*, 1999).

Il a été également démontré que la prolactine avait un niveau accru d'expression dans le myomètre de l'utérus gravide chez le babouin (Frasor *et al.*, 1999) suggérant qu'il pourrait jouer dans la croissance du myomètre au cours de la gestation.

D'après Jaffer *et al.*, 2009, l'activation de la voie de signalisation IGF1 / PI3K / MTOR dans les myocytes utérins par l'œstrogène jouant un rôle dans l'homéostasie cellulaire avec une fonction de régulation de la croissance et du cycle cellulaire est responsable de l'induction d'une hyperplasie du myomètre au cours de la gestation. Cependant, peu de mécanismes potentiels régulant l'hypertrophie myométriale ont été proposés dans la littérature. Il a été signalé que les hormones ovariennes, œstrogènes et progestérone, pouvaient induire une hypertrophie du myomètre (Martin *et al.*, 1973 , Koseki et Fujimoto, 1974).

Au cours des 30 dernières années, le rapport protéine : ADN était un marqueur couramment utilisé pour identifier l'hypertrophie cellulaire dans différents tissus (Johansson, 1984 ). Csapo *et al.*, (1965) ont utilisé cette méthodologie pour estimer l'étendue de la croissance du myomètre dans les cornes utérines de lapines vides ovariectomisées gonflées avec un ballon rempli de solution saline. Plus tard, une augmentation du rapport protéine: ADN a été mise en évidence dans ces cornes indiquant l'induction d'une hypertrophie (Douglas *et al.*, 1988). Conformément à nos résultats, Goldspink & Douglas (1988) ont montré, à l'aide de rats en gestation unilatérale, que les cornes gravides étirées favorisaient l'hypertrophie utérine les 14<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> jour de gestation, tandis que les cornes non gravides de ces rats ne présentaient aucune croissance.

# CONCLUSION

Au terme de notre travail portant sur l'étude histomorphométrique de l'ovaire et de cornes utérines chez les lapines de la souche synthétique en fonction de leurs états physiologiques (vides et gestantes), on peut conclure que :

-Le stade physiologique (gravide) entraîne des modifications structurales permettant d'assurer le déroulement d'une gestation.

-Durant la gestation, les modifications sont plus observées au niveau des cornes utérines qui sont le siège de l'implantation et du développement des futurs embryons.

-Ces modifications sont notées au niveau du myomètre qui subit un épaissement due à l'augmentation de la taille et du nombre des cellules musculaires lisses qui le composent.

- Une prolifération spectaculaire est notée au niveau de L'endomètre qui se traduit par la formation d'une importante dentelle utérine et de cryptes essentielles à la nidation, l'épithélium devient pseudostratifié constitué majoritairement de cellules ciliées hautes.

- Le stroma richement vascularisé renferme des glandes allongées et tortueuses contenant des sécrétions riches en glycogènes et en glycoprotéines nécessaires à la survie de l'œuf.

-La particularité de cette espèce réside dans le fait qu'elle ne présente aucune modification des structures ovariennes qui semblent ne pas être affectées par l'état physiologique (gestation).

-L'étude morphométrique des ovaires a révélé une diminution du nombre des follicules chez les deux groupes avec un nombre moins importants de follicules primordiaux chez les gestantes. Cette diminution pourrait être expliquée par une involution ou une atrésie qui est le devenir de la majorité des follicules ovariens des mammifères suite à un dérèglement (insuffisance ou excès) dans la synthèse et la sécrétion des hormones hypothalamo-hypophyso-ovariennes.

-Concernant les diamètres moyens des follicules et de leurs ovocytes, nos résultats prouvent que l'état physiologique a un effet non significatif ( $P > 0.05$ ) sur la croissance folliculaire et ovocytaire. Ces derniers, leurs diamètres augmentent de façon proportionnelle à ceux des follicules jusqu'au stade tertiaire. Ces résultats se traduisent par le déroulement des deux étapes de la folliculogénèse (basale et terminale) et qui semblent avoir un rôle essentiel aboutissant à la production d'un ovocyte indissociable de la croissance du follicule ovarien,

siège d'interaction cellulaire et moléculaire capable d'être ovulé et fécondé induisant ainsi une gestation.

-l'état physiologique semble affecter mais de manière non significative ( $P > 0,05$ ) l'endomètre des cornes utérines. Cette différence qui n'est pas conforme aux modifications observées lors de l'étude histologique s'explique par la présence d'une lapine pseudogestante dont les structures utérines spécialement l'endomètre sont aussi bien développées que chez les lapines gravides et qui ont modifié les résultats en faveur de l'état physiologique vide.

-Cependant, le diamètre des autres structures : myomètre et glandes endométriales semble être sensiblement affecté par l'état de gestation avec une différence significative ( $P \leq 0,05$ ) et hautement significative ( $P < 0,001$ ) respectivement.

# **Références Bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

1. **Aéra. (1994).** La reproduction chez le lapin. Association pour l'Etude de la Reproduction Animale. Maison Alfort : 4-11
2. **Ahmed MS. (2003).** Histological study of ovary through last periods (Oryctolagus Cuniculus) of pregnancy in domestic rabbit Kufa Journal for Veterinary Medical Science, 4(1): 11-19p.
3. **Al-Saffar F.J. and Almayahi Masarat S. (2018).** Histomorphological postnatal developmental study of the ovaries of the local rabbits (Oryctolagus Cuniculus). Basrah Journal of Veterinary Research, 17(2): 124-146p
4. **Aragón H. J., Suárez S. J. and Pérez-Martínez M. (2010).** Morphometric characteristics of female reproductive organs of New Zealand rabbits with different body weight in peripuberal period of transition. Vet. Mex, 41(3): 211-8.
5. **Asdell S. A. and Hubbs. C. L. (1964).** Patterns of mammalian reproduction. Ithaca, New York: Cornell University Press. N°04 : 251p.
6. **Bahr J., Gardner R., Schenck P. and Shahabi N. (1980).** Follicular steroidogenesis: effects of reproductive condition. Biol. Reprod. 22: 817-26.
7. **Bai W., Oliveros-Saunders B., Wang Q., Acevedo-Duncan M. and Nicosia S. V. (2000).** Estrogen stimulation of ovarian surface epithelial cell proliferation. In Vitro Cell Dev. Biol. Anim, 36(10): 657-66.
8. **Baker J., Hardy M.P., Zhou J., Bondy C., Lupu F., Bellve A.R. and Efstratiadis A. (1996).** Effects of an Igf1 gene null mutation on mouse reproduction. Mol. Endocrinol. 10: 903-918.
9. **Barone R. (1973).** Atlas d'anatomie du lapin. 2<sup>nd</sup> éd. Masson : 91-95.
10. **Barone R. (1978).** Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome3 : Splanchnologie, Fascicule2, appareil urogénital : 89-447p.
11. **Barone R. (1990).** Lapin In : Anatomie compare des mammifères domestiques. Tome4. Paris :896-905.
12. **Blat C., Delbe J., Villaudy J., Chatelain G., Golde A. and Harel L. (1989).** Inhibitory diffusible factor 45 bifunctional activity. As a cell growth inhibitor and as an insulin-like growth factor I-binding protein. J. Biol. Chem.264: 12449-1245.
13. **Boiti C. (2004).** Underlying physiological mechanisms controlling the reproductive axis of rabbit does. Proceedings of the 8th World Rabbit Congress, Puebla (Mexico), Vol 1: 86- 206.
14. **Boiti C., Canali C., Brechchia G., Zanon F. and Facchin E. (1999).** Effects of induced endometritis on the life-span of corpora lutea in pseudopregnant rabbits and incidence of spontaneous uterine infections related to fertility of breeding does. Theriogenology 52, 1123-1132.
15. **Bolet G. (1984).** Contrôle de la sécrétion de FSH et de LH après l'accouplement chez la lapine : effet du blocage de l'ovulation, de l'inhibition de la synthèse de progestérone ou de l'immunisation passive contre l'œstradiol 17 $\beta$ . Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) : 19p.
16. **Bolet G. (1998).** Problèmes liés à l'accroissement de la productivité chez la lapine reproductrice. INRA Production Animales, 11(3), 235-238.

## Références bibliographiques

---

17. **Bonnet O. (2006)**. Elaboration d'un protocole de visite d'élevage des rongeurs et lagomorphes de compagnie. Thèse Médecine-Pharmacie, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon : 176p.
18. **Boussit D. (1989)**. Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Lempdes. Association française de cuniculture : 234p.
19. **Brambell FWR. (1928)**. The development and morphology of the gonads of the mouse. Proc. Roy. Soc. Lond. 103: 258-272.
20. **Brecchia G., Bonanno A., Galeati G., Federici C., Maranesi M., Gobetti A., Zerani M. et Boiti C. (2006)**. Hormonal and metabolic adaptation to fasting: Effects on the hypothalamic– pituitary–ovarian axis and reproductive performance of rabbit does. Domest. Anim. Endocrinol. 31: 105–122.
21. **Brecchia G., Menchetti L., Cardinali R., Polisca A., Troisi A., Maranesi M. and Boiti C. (2012)**. Effects of fasting during pregnancy in rabbit does. Proceedings 10<sup>th</sup> World Rabbit Congress. Sharm El- Sheikh, Egypt: 341- 345.
22. **Bristol-Gould S. and Woodruff T.K. (2006)**. Folliculogenesis in the domestic cat (*Felis catus*). Theriogenology.66: 5-13.
23. **Brook Charles G.D. and Dattani Mehul T. (2012)**. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology.2<sup>nd</sup> edition: 256p.
24. **Browning J.Y., Keyes P.L. and Wolf R.C. (1980)**. Comparison of serum progesterone, 20 alphas- dihydroprogesterone, and estradiol-17 beta in pregnant and pseudopregnant rabbits: evidence for post implantation recognition of pregnancy. Biol Reprod.23 : 1014-1019.
25. **Challis, J. R., Davies, I. J. and Ryan, K. J. (1973)**. The Concentrations of Progesterone, Estrone and Estradiol-17 $\beta$  in the Plasma of Pregnant Rabbits. Endocrinology.93(4) : 971-976.
26. **Chemineau P., Berthelot X., Malpoux B., Guerlin Y., Guillaume D. et Pelletier J. (1993)**. La maîtrise de la reproduction par la photopériode et la mélatonine chez les mammifères d'élevage. Cahiers Agricultures.2 : 81-92.
27. **Couse J.F. and Korach K.S. (1999)**. Reproductive phenotypes in the oestrogen receptor-alpha. Knockout mouse. Ann Endocrinol (Paris).60: 143-148.
28. **Csapo A., Erdos T., De Mattos CR., Gramss E. and Moscowitz C. (1965)**. Croissance utérine induite par étirement, synthèse et fonction des protéines. Nature.207 : 1378-1379.
29. **Cui Y. and Yu S.J. (1999)**. Ovarian morphology and follicular systems in yaks of different ages. The Veterinary Journal.157: 197-205.
30. **Dorrington J. and Gore-Langton R.E. (1981)**. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. Nature.290: 600-602.
31. **Douglas AJ., Clarke EW. and Goldspink DF. (1988)**. Influence de l'étirement mécanique sur la croissance et le renouvellement protéique de l'utérus de rat. *Journal américain de physiologie*.254 : 543-548.
32. **Driancourt M.A., Gougeon A., Monniaux D., Royere D. et Thibault C. (2001)**. Folliculogenesis et ovulation. In : Thibault C., Lévasseur M.C édition, La reproduction chez les mammifères et l'homme. Ellipse. Paris: 316-347.

## Références bibliographiques

---

33. **Dubest C. and Pugeat M. (2005).** Gonadotropic pituitary hormones: physiology and functional test, 2(4): 231-240.
34. **Eisenfeld A. J. and Axelrod J. (1965).** Selectivity of estrogen distribution in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*150: 469-475.
35. **Ferry R.J., Jr Cerri R.W. and Cohen, P. (1999).** Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm. Res.*51: 53-67.
36. **Foisseau J., Selin I. et Vergonzonne G. (2013).** Reproduction des animaux d'élevage. 3<sup>ème</sup> édition. Leborgne M. et Tanguy J éditeurs, France : 466p
37. **Fortun-Lamothe L. (2003).** Bilan énergétique et gestion des réserves corporelles de la lapine : mécanismes d'action et stratégies pour améliorer la fertilité et la longévité en élevage cunicole. 10<sup>èmes</sup> Journées de Recherche Cunicole. Paris. France.
38. **Frasor J., Gaspar C.A., Donnelly K.M., Gibori G. and Fazleabas A.T. (1999).** Expression of prolactin and its receptor in the baboon uterus during the menstrual cycle and pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 3344-3350.
39. **Fuchs A.R., Cubile L., Dawood M.Y. and Jorgensen F.S. (1984).** Release of oxytocin and prolactin by suckling in rabbits throughout lactation. *Endocrinology.* 114: 462-469.
40. **Fuchs A.R., Cubile L. et Dawood M.Y. (1981).** Effects of mating on levels of oxytocin and prolactin in the plasma of male and female rabbits. *Endocrinol.*90: 245-253.
41. **Fujimoto J., Hirose R., Ichigo S., Sakaguchi H., Li Y. and Tamaya T. (1998).** Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumor Biol.* 19: 126-31.
42. **Gabella G. (1990).** Hypertrophie du muscle lisse viscéral. *Anatomie et embryologie* 182409 424
43. **Gacem M., Zerrouki N., Lebas F. et Bolet G. (2008).** Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: creation and selection of a synthetic strain. 9<sup>th</sup> World Rabbit Congress. Verona, Italy: 85-89.
44. **Gacem M., Zerrouki N. et Lebas F. (2009).** Comparaison des performances de production d'une souche synthétique de lapin avec deux populations locales disponible en Algérie. 13<sup>ème</sup> Journées de la Recherche Cunicole, 17-18 novembre. France.
45. **Gayrard V. (2007).** Physiologie de la reproduction des mammifères, Ecole Nationale Vétérinaire. Toulouse : 198p.
46. **Girod C. et Czyba J.C. (1969).** Cours sur la biologie de la reproduction. Simep Edition: 252p.
47. **Goldspink DF. et Douglas AJ. (1988).** Rotation des protéines dans les cornes gravides et non gravides de l'utérus chez les rates gravides. *Journal américain de physiologie.*254: 549-554.
48. **Gosden R.G. and Teffer E. (1987).** Scaling of follicular sizes in mammalian ovaries. *J. Zool.* 211: 157-168.

## Références bibliographiques

---

49. **Griffin J., Emery R.B., Huang I., Peterson C.M. and Carrell D.T. (2006).** Comparative analysis of follicle morphology and oocyte diameter in four mammalian species (mouse, hamster, pig and human). *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.*, 3 (2).
50. **Guiochon-Mantel A. et Milgrom E. (1999).** Récepteurs stéroïdiens et mécanismes d'action des stéroïdes sexuels. *Journal de la Société de Biologie*, 193 (3) : 269-273.
51. **Hafez E. S. E. and Tsutsumi T. (1966).** Changes in the endometrial vascularity during implantation and pregnancy in the rabbit. *Am. J. Anat*, 1(18): 249-282.
52. **Harkness ML. and Harkness RD. (1954).** Le contenu en collagène de l'appareil reproducteur du rat pendant la grossesse et l'allaitement. *Journal of Physiology*.123 : 492-500.
53. **Hilliard J. and L. W. Eaton, Jr. (1971).** Estradio1-17f3, progesterone and 20 $\alpha$ -hydroxypregn4-en-3-one in rabbit ovarian plasma. 11. From mating through implantation. *Endocrinology*, 89: 522-527.
54. **Hilliard J., Archibald D. and Sawyer C.H. (1963).** Gonadotrophic activation of preovulatory synthesis and release of progestin in the rabbit. *Endocrinology*.72: 59-66.
55. **Hilliard J., Penardi R. and Sawyer C.H. (1967).** A functional role for 20 $\alpha$ -hydroxypiegn-4-en-3- one in the rabbit. *Endocrinology*.80: 901-908.
56. **Hulot F. et Matheron G. (1981).** Effets du génotype, de l'âge et de la saison sur les composantes de reproduction chez la lapine. *Annales de Génétique et de Sélection Animale*.13 : 131-150.
57. **Hutt K.J., Mclaughlin E.A. and Holland M.K. (2006).** Primordial follicle activation and follicular development in the juvenile rabbit ovary. *Cell Tissue Res* 326: 809-822.
58. **Jaffer S., Shynlova O. and Lye SJ. (2009).** mTOR mediates estrogen-induced myometrial proliferation during pregnancy. *Endocrinology* 150 4672–4680. Johansson B 1984 Different types of smooth muscle hypertrophy. *Hypertension* 6 364–368.
59. **Joanabiomédical. (2013).** Disponible sur : <http://www.joanbiomédical.ca/FSH-Lh.html>.
60. **Johansson B. (1984).** Différents types d'hypertrophie du muscle lisse. *Hypertension* 6 III 64-III 68.
61. **Jones J.I. and Clemmons D.R. (1995).** Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr. Rev.* 16: 334p
62. **Keyes L., Kostyo J.L. and Towns R. (1994).** The autonomy of the rabbit corpus luteum. *J. Endocrin.*,143, 423-431.
63. **Keyes L., Kostyo J.L. and Towns R. (1994).** The autonomy of the rabbit corpus luteum. *J. Endocrin.*143: 423-431.

## Références bibliographiques

---

64. **Koseki Y. and Fujimoto GI. (1974).** Progesterone effects contrasted with 17betaestradiol on DNA synthesis and epithelial nuclear proliferation in the castrate rabbit uterus. *Biology of Reproduction*.10: 596–604.
65. **Le Grand A. (2010).** Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes : Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein. Thèse Doctorat, Université de Bretagne-Sud : 290p.
66. **Lebas F. (2002).** Biologie du lapin. <http://www.cuniculture.info>.
67. **Lebas F. (2016).** Biologie du lapin [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-07-3.htm#1>. (Consulté le 24/01/2016).
68. **Lebas F., Coudert P., De Rachambeau H. et Thébault R.G. (1996).** Le lapin, élevage et pathologie (nouvelle édition révisée). FAO éditeur, Rome : 227p.
69. **Lefèvre. and Caillol. (1978).** Relationship of estrous behaviour with follicular growth and sex steroid concentration in the follicular fluid in the domestic rabbit. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys*, 18(6): 1435-1441.
70. **Lollivier V., Marnet P. G., Delpal S., Rainteau D., Achard C., Rabot A. and Ollivier-Bousquet M. (2006).** Oxytocin stimulates secretory processes in lactating rabbit mammary epithelial cells. *The Journal of Physiology*, 570(1): 125-140.
71. **Malpaux B., Thierry J.C. and Chemineau P. (1999).** Melatonin and the seasonal control of reproduction. Review article. *Reprod. Nutr. Dev.*39: 355-366.
72. **Marine H. et Alizée T. (2012).** Atlas photographique de l'anatomie clinique des Nac (petits mammifères à l'exception du furet). Thèse Doctorat Vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil : 181p.
73. **Markee J.E. (1932).** Rhythmic vascular uterine changes. *Physiologie*, Vol 100 : 32p.
74. **Markee J.E. and French H.M. (1934).** The vascular changes in intraocular endometrial and myometrial transplants in pregnant rabbits. *Anat. Rec. Suppl.* vol 58 : 79p.
75. **Markee J.E., Sawyer C.H., Hollinshead W.H. (1948).** Adrenergic control of the release of luteinising hormone from the hypophysis of the rabbit. *Recent Progr. in Hormone Res.*2: 117p.
76. **Marly C. (2010).** Le mucomètre chez les carnivores domestiques : Etude bibliographique. Thèse Doctorat Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort : 88p.
77. **Martin L., Finn CA. and Trinder G. (1973).** Hypertrophy and hyperplasia in the mouse uterus after oestrogen treatment: an autoradiographic study. *Journal of Endocrinology*.56: 133–144.
78. **Martinet I. (1973).** Physiologie de la Reproduction du lapin. Session d'information sur la reproduction et la sélection du lapin de chair. LT. AVL, Toulouse, France, 10.
79. **Mauléon. (1965) Cité par Boussit D. (1989).** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Lempdes : Association française de cuniculture. 234 p.
80. **McGee E.A. and Hsueh A.J. (2000).** Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Rev.* 21 : 200-214.

## Références bibliographiques

---

81. **Meunier M., Hulot F., Poirier J.C. and Torres S. (1983).** A comparison of ovulatory gonadotropic surge in two rabbit strains: no evidence for a relationship between LH or FSH surge and factors of prolificacy. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, 23(4) : 709-715.
82. **Misrahi M., Beau I. Atger M., Loosfelts H., Ghinea N., Hai M.V. et Miligrom E. (1999).** Les récepteurs des gonadotrophines. *Médecine/Science*.15 : 175-182.
83. **Monniaux D., Caraty A., Clément F., Dalbiès-train R., Dupont J., Fabre S., Gérard N., Mermillod P., Monget P. et Uzbekova S. (2009).** Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. *INRA Prod. Anim.*, 22(2): 59-76.
84. **Nilsson S., Makela S., Treuter E., Tujague M., Thomsen J., Andersson G., Enmark E., Pettersson K., Warner M. and Gustafsson J.A. (2001).** Mechanisms of oestrogen action. *Physiol Rev.*81: 1535-1565.
85. **Nilufar H. and Sk Asraf H. (2011).** Melatonin: it's role in seasonality and breeding in farm animals- a review. *Wayamba Journal of Animal Science* Number 1315923969: 140-148.
86. **Nowak, R.A., Mora, S., Diehl, T., Rhoades, A.R. and Stewart, E.A. (1999).** Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 48, 127-132.
87. **Othmani-Mecif-K. et Bennazoug Y. (2005).** Caractérisation de certains paramètres biochimiques plasmatiques et histologiques (tractus génital femelle) chez la population locale de lapin (*Oryctolagus Cuniculus*) non gestante et au cours de la gestation. *Science et Technologie C*, N°23 : 91-96.
88. **Pedersen T. and Peters H. (1968).** Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. *J. Reprod. Fertil.*, 17: 555-557.
89. **Prud'hon M. (1975).** Bien connaître la physiologie de la reproduction, pour mieux l'exploiter. *Elevage*, Hors Série: 37-40.
90. **Quang Nhuan T. (2003).** A propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso gonadique. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*, 18(1) : 35-40.
91. **Questel G. (1984).** Contribution à l'étude de la fertilité chez le lapin domestique. *Mémoire de fin de formation*, INRA Paris-Grignon. France. 65 p.
92. **Rodriguez JM., Agrasal C. and Esquifino A. (1989).** Influence of sexual receptivity on LH, FSH and prolactin release after GnRH administration in female rabbits. *Anim. Reprod.Sci.*20: 57-65.
93. **Salissard M. (2013).** La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudogestation. Thèse d'exercice, Médecine Vétérinaire de Toulouse. *ENVT* : 102p.
94. **Salvetti P. (2008).** Production des embryons et cryoconservation des ovocytes chez la lapine : Application à la gestion des ressources génétiques. Thèse Universitaire Interdisciplinaire Sciences Sante, Claude Bernard Lyon 1, 179 p.
95. **Sawyer C.H. (1952).** Stimulation of ovulation in the rabbit by the intraventricular injection of epinephrine or nor-epinephrine. *Anat. Rec*: 112-385.

## Références bibliographiques

---

96. **Scott R.S. and Rennie P.I. (1970).** Factors controlling the life-span of the corpora lutea in the pseudopregnant rabbit. *J Reprod Fertil.* 23: 415-422.
97. **Setty S.L and Mills T.M. (1987).** The Effects of Progesterone on Follicular Growth in the Rabbit Ovary. *Biology of Reproduction.* 36 :1247-1252.
98. **Shynlova O., Mitchell JA., Tsampalieros A., Langille BL. and Lye SJ. (2004).** La progestérone et la gravidité régulent de manière différentielle l'expression des composants de la matrice extracellulaire dans le myomètre de rat gravide. *Biologie de la reproduction.*70 : 986-992.
99. **Swingle W.W., Fedor E.J., Barlow G., Collins E.J., Perlmutter J. (1951).** Induction of pseudopregnancy in rat following adrenal removal. *Amer. J. Physiol:* 167- 593.
100. **Theau-Clément M. (2005).** Préparation de la lapine à l'insémination : analyse bibliographique. 11èmes journées de la Recherche Cunicole. 29-30 novembre 2005, Paris
101. **Theau-Clément M. (2008).** Facteurs de réussite de l'insémination chez la lapine et méthodes d'induction de l'oestrus. *INRA Productions Animales,* 21 (3) : 221-230.
102. **Theau-Clément M., Tircazes A., Saleil G., Monniaux D., Bodin L. et Brun J.M. (2011).** Etude préliminaire de la variabilité du comportement d'oestrus de la lapine. 14ème journée de la recherche cunicole. Le Mans, France.
103. **Thibault C. et Levasseur M.C. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Edition INRA.ELLIPSE. 928p.
104. **Vessaire J-P. (1977).** Sexualité et reproduction des mammifères domestiques de laboratoire. Maloine S.A éditeur : 457p.
105. **Vicente J.S., Llobata L. Viudes-de-Castro M.P., Lavara R., M. Baselga M. et Marco-Jiménez F. (2012).** *Theriogenology* 77 : 81–88.
106. **Visser J.A., Themmen A.P. (2005).** Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol,* 234: 81-86.
107. **Zerani M., Boiti C., Zampini D., Brecchia G., Dall'Aglio C., Ceccarelli P. and Gobbetti A. (2004).** Ob receptor in rabbit ovary and leptin in vitro regulation of corpora lutea. *J. Endocrinol* 183: 279-288.
108. **Zerrouki N. (2006).** Caractérisation d'une population locale de lapin en Algérie : évaluation des performances de reproduction des lapines en élevage rationnel. Thèse Doctorat, Université de Tizi-Ouzou (Algérie) : 131p.
109. **Zerrouki N., Lebas F., Gacem M., Meftah I. and Bolet G. (2014).** Reproduction performances of a synthetic rabbit line and rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations. *World Rabbit Science.*22: 269-278.
110. **Zheng P. and Dean J. (2007).** Oocyte-specific genes affect folliculogenesis, fertilization, and early development. *Semin. Reprod. Med.* 25: 243-25.

## **Résumé**

Notre travail a pour objectif de rechercher toutes les modifications morphologiques et histologiques des structures ovariennes et utérines chez la lapine gestante de la souche synthétique. Six lapines qui proviennent du clapier de Tizirt sont utilisées dans notre expérience dont trois lapines sont vides et trois lapines sont gravides.

Sur le plan histologique, l'ovaire ne présente pas de modifications de ses structures en fonction de l'état physiologique contrairement aux cornes utérines dont des changements importants sont induits. Une prolifération de l'endomètre contenant de nombreuses glandes sécrétoires, un épithélium qui devient cilié pseudostratifié et formations de cryptes qui réduisent la lumière utérine, une hypertrophie et une hyperplasie des fibres musculaires du myomètre sont également observés.

L'étude morphométrique concernant les diamètres moyens des follicules et de leurs ovocytes a révélé que l'état physiologique a un effet non significatif ( $P > 0.05$ ) sur la croissance folliculaire et ovocytaire. Les structures utérines semblent affectées par l'état physiologique avec des différences significatives ( $P < 0.05$ ) au niveau de l'endomètre et du myomètre et hautement significative ( $P < 0.001$ ) au niveau des glandes endométriales.

De ce fait, il semblerait que l'état physiologique entraîne des modifications étroites touchant les structures utérines régis par une régulation neuroendocrinienne nécessaire au bon déroulement de la gestation.

## **Abstract**

Our work aims to look for all the morphological and histological changes of the ovarian and uterine structures in pregnant rabbits of the synthetic strain. Six rabbits from the Tizirt hutch are used in our experiment including three empty rabbits and three pregnant rabbits.

Histologically, the ovary does not show any change in its structures as a function of the physiological state, unlike the uterine horns, whose important changes are induced. Endometrial proliferation containing numerous secretory glands, an epithelium that becomes ciliated pseudo-stratified and crypt formations that reduce uterine lumen, hypertrophy and hyperplasia of muscle fibers of the myometrium are also observed.

The morphometric study concerning the average diameters of the follicles and their oocytes revealed that the physiological state has an insignificant effect ( $P > 0.05$ ) on follicular and oocyte growth. The uterine structures seem to be affected by the physiological state with significant differences ( $P < 0.05$ ) on the endometrium and the myometrium and highly significant ( $P < 0.001$ ) on endometrial glands.

As a result, it appears that the physiological state leads to tight changes in the uterine structures governed by neuroendocrine regulation, which is necessary for the smooth development of pregnancy.