

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou  
Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques  
Département de Biologie



# Mémoire de fin de cycle

En vue d'obtention du diplôme de Master (LMD) en sciences biologiques.  
Option : Biologie et physiologie de la reproduction (BPR)

## Thème

**Etude bibliographique du système hypothalamo-hypophysaire suivie d'une étude histomorphométrique des glandes annexes (prostatae et vésicule séminale) au cours du développement chez le lapin locale**

**Présenté par**

**Melle : Saou Kenza**

**Melle : Yaha Hadjila**

**Soutenu devant le jury :**

**Mme Zerrouki N.**

**Professeur UMMTO**

**Présidente**

**Mme Guendouzi S.**

**MAA UMMTO**

**Promotrice**

**Mme Benabedssalam R.**

**Professeur UMMTO**

**Examinatrice**

**2018-2019**

# Remerciements

*Au terme de ce travail, nous remercions d'abord le bon dieu de nous avoir mis sur le droit chemin et de nous avoir guidées vers le chemin du savoir.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements, notre profonde gratitude et nos sincère respect à :*

- *Madame **Guendouzi S.**, notre promotrice de nous avoir dirigé notre travail et pour tout leur aide, leur conseils, leur gentillesse, leur écoute et leur disponibilité.*
- *Madame **Zerrouki N.**, Professeur à l'UMMTO, de nous avoir fait l'honneur de présider notre jury et d'examiner notre travail.*
- *Madame **Benabdesselam R.**, Professeur à l'UMMTO, d'avoir accepté d'examiner notre travail et pour leur aide précieux durant notre expérimentation.*
- *Nos remerciements les plus profondes s'adressent aussi à Monsieur **KHeddache R.**, Maitre de conférences classe B à l'UMMTO, pour leur aide et leurs conseils.*
- *Mademoiselle **Ben Amara L.**, doctorante en biologie et physiologie de la reproduction pour leur aide.*



## Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à :*

- *Ma force, ma raison d'être et tout mon bonheur, celle qui était avec moi depuis mon premier jour à l'école à m'encourager et m'aider sans jamais se plaindre, ma chère mère, les mots ne peuvent jamais exprimer ce que je ressens pour toi. **Tu es ma vie.***
- *Mon cher père, tu as sacrifié ta jeunesse et ta vie pour nous, ta confiance, ton éducation, tes conseils et tes encouragements ont fait de moi ce que je suis et m'ont poussée toujours vers le bon chemin. **Tu es mon repère.***
- *Mes chers frères : Mouloud et Aïssa et leurs épouses : Kheira et Rachida. Vous m'avez soutenus et encouragés durant tout mon parcours, vous m'avez aimé et protégé, élevé et orienté vers le bon sens. Chaque'un de vous a su être mon deuxième père. **Vous êtes ma fierté.***
- *Mes chères sœurs : Djamila et Karima et leurs époux, qui m'ont tant aidé, encouragé et soutenu dans tous les côtés. Vous étiez toujours là pour moi. **Mes précieuses.***
- *Mes neveux et nièces. **Vous êtes mes anges.***
- *Mes chères copines : Tina, Zouzou et Houhou avec vous j'ai passé les meilleurs moments de ma vie. **Mes meilleures.***
- *Mon binôme et chère amie : Kenza. J'avais la chance de te connaître et de travailler avec toi.*
- *Tous mes amis (e) qui m'ont encouragés de loin ou de près.*

*Ce travail je le dédie aussi à la mémoire de :*

- *Mon cher cousin, Yaha Mohand Abarkane, qui m'a tant encouragé et espéré me voir finir mes études. Je ne t'oublierai jamais.*
- *Celui qui nous a quittés trop vite, mon oncle bouhou, y a deux mois ton départ nous a affligés, tu resteras à jamais vivant dans nos cœurs. **Qu'ils reposent en paix***

*Hadjila*



## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Ma très chère mère : **Djazia**, affable, honorables, aimables ; tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, tu as fait plus qu'une maman puisse faire pour ses enfants. Tu as guidé mes pas, et m'as couvé de tendresse. Tu es et tu resteras pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Aucune dédicace ma très chère maman ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi. Puisse le dieu tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie pour que je puisse te combler à mon tour.*

*Mon très cher père : **Idir**, aucune dédicace ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments d'amour, de respect, mon attachement, ma gratitude et ma reconnaissance envers toi mon cher papa. Tu n'as jamais cessé de déployer tous tes efforts afin de subvenir à nos besoins, nous encourager et nous aider à choisir le bon chemin. Ta patience, ta volonté, tes conseils précieux ainsi ta confiance en moi ont été beaucoup dans ma réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain. Je ferais toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que dieu tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur quiétude de l'esprit et une longue vie pour que je puisse te combler à mon tour.*

*Mes chers et adorables frères : **Rafik** et **Nabil**, je suis très chanceuse de vous avoir à mes cotés, et je vous souhaite un avenir plein de joie, bonheur et de réussite. Que dieu vous protège.*

*Ma grand-mère chérie qui m'a accompagné par ses prières et sa douceur, puisse dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.*

*Mon cher futur mari : **Ahmed**, aucun mot ne pourrait t'exprimer mon profond attachement et reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as entourée. Ton encouragement, ton soutien continu, tes conseils, ton aide, ta confiance et ta compréhension m'ont beaucoup aidé à réussir et à réaliser mes rêves. Que dieu réunissent nos chemins pour un long commun et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et mon amour sincère et fidèle.*

*Mes beaux parents à qui je souhaite une longue vie pleine de joie et de bonheur. Ainsi qu'a toute ma belle famille.*

*Mes cousines surtout mes chères **Karima**, **Taguerawela**, sa fille **Lyna**, et **Nawal** et sa famille.*

*Mes cousins : **Fayek**, **Mouhend**, **Takfarinas**, **Sifax**, **Youba** et leurs épouses.*

*Mes oncles : **Rabi** et **Faredj** ainsi que sa famille.*

*Mes tantes : **Zahia**, **Farroudja** et **Mezhoura**.*

*Mes chères amies : **Cilia**, **Dihia**, **Katia**, **Ouiza**, **Tinhinane** et **Sabrina**.*

*Ma chère sœur et binôme : **Hedjila**, c'était un énorme plaisir de travailler et de partager tout ces moments avec toi.*

*A la mémoire de mon grand-père maternel et mes grands-parents paternels qui ont été toujours dans mon esprit et mon cœur, que dieu le miséricordieux vous accueille dans son vaste paradis.*

**Kenza**

## Liste des abréviations

**ABP:** Androgène Binding Protéine

**AC:** Adénylate cyclase

**ACTH:** Adreno Corticotrophic Hormone

**AMH :** Hormone Antimüllérienne

**AMPc:** Adénosine monophosphate cyclique

**AR:** Récepteurs aux Androgènes

**ARC:** noyaux arqués

**AVPV:** Noyau antéro- ventral péri ventriculaire

**CO:** chiasma optique

**CRH:** corticotropin-releasing hormone

**DAG:** Diacylglycérol

**DHT:** Dihydroxytestostérone

**EGF:** Epidermal Growth Factor

**ERK:** Extracellular signal-Regulated Kinases

**FGF 9:** fibroblaste growth factor-9

**FSH:** folliculostimulating hormone

**GAP:** GnRH Associated peptid

**GC:** Guanylate cyclase

**GDP:** Guanosine diphosphate

**Gi:** protéine G inhibitrice

**GMPC:** Guanosine monophosphate cyclique

**GnRH :** Gonadotropin-Releasing Hormone

**GPCR:** Récepteur couplé à la proteins G

**GPR54:** G protein-coupled receptor 54

**Gs:** protein G stimulatrice

**GTP:** Guanosine triphosphate

**HHG** :( axe) hypothalamo-hypophyso-gonadotrope

**IP3**: Inositol 1, 4, 5 triphosphate

**LH**: Luteinizing hormone

**KGF**: Kératynocyte Growth Factor

**MAP kinase**: Mitogen-Activated-Protein Kinase

**MEK**: MAPK-ERK-Kinase

**MMP**: Métalloproteinase matricielles

**NO**: monoxyde d'azote

**NOS-I**: NO synthase neuronal

**PAP**: Prostatic Acid Phosphatase

**PGC** : Cellule germinales primordiales

**PGD2** : Prostaglandine- H2 D-isomérase

**PIP2**: Phosphatidylinositol-biphosphate

**PKC**: Proteins kinase C

**PLC**: Phospholipase C

**PSA**: Prostat Specific Antigen

**PSP94**: Prostat Secretory Peptid 94

**RE**: Réticulum endoplasmique

**REGF**: Récepteur à l'EGF

**RF**: (motif) Arginine-phénylalanine amide

**RGnRH**: Recepteur à la GnRH

**RSPO1** : R-spondin-1

**SOX 9** : SRY-BOX Transcription Factor 9

**SRY** : Sexe-determining region of Y

**SVS**: Seminal vesicle secretions

**TRH**: Thyrotropin-releasing hormone

**TSH** : Thyroid stimulating hormon

**Wnt4** : Wingless-related intégration site 4.

**Jpc** : jour post coïtum

## Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Schéma récapitulatif de la détermination de sexe chez la souris	04
02	<b>A</b> : Migration des cellules germinale chez les mammifères. <b>B</b> : Représentation schématique de la partie postérieure de la cavité abdominale au cour de la migration des cellules germinale dans la gonade bi-potentielle	05
03	Différenciation du tractus génital au cours de la vie foetal	07
04	Chronologie de la différenciation et développement de l'appareil reproducteur chez le lapin mâle (Alvarino,2000).	08
05	Schéma de l'appareil génital du lapin mâle adulte	11
06	Schéma d'une coupe sagittale de testicule	12
07	Anatomie de l'hypothalamus	14
08	Localisation des noyaux paraventriculaires et supraoptiques	15
09	Relations entre NSO, NPV et l'hypophyse	16
10	Anatomie de l'hypophyse	16
11	Structure du récepteur de la GnRH	20
12	Schéma représentatif des multiples voies de signalisation associées au RGnRH dans la cellule gonadotrope	21
13	Spermatogenèse	13
14	Contrôle endocrinien des fonctions testiculaire	26
15	Structure du gène codant pour les kisspeptines	29
16	Voie de signalisation des kisspeptines	30
17	Le système kisspeptine et le Rétrocontrôle des stéroïdes sexuels	31
18	Lapin mâle de la souche locale.	18
19	Automate de déshydratation et d'imprégnation.	35
20	Automate d'inclusion	35
21	Plaque de refroidissement	35

figures	Titre	Page
22	Microtome de type Leica	36
23	Automate de coloration de type Leica ST 4040	36
24	Anatomie des glandes annexes du lapin mâle adulte de la souche locale	38
25	Variations du poids de la prostate et de la vésicule séminale par rapport au poids corporel du lapin au cours du développement.	39
26	Variations de l'épaisseur du stroma fibromusculaire de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale au cours du développement.	41
27	Variations de la surface des noyaux des cellules épithéliales de vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale.	42
28	Variation de diamètre des tubules glandulaires de la vésicule séminale du lapin de la souche locale au cours de développement.	42
29	Variations de la hauteur des cellules épithéliales de la prostate du lapin de la souche locale au cours de développement	45
30	Variations de la surface des noyaux des cellules épithéliale de la prostate du lapin de la souche locale au cours de développement.	46
31	Variations du diamètre de la lumières des structures tubulaires de la prostate du lapin mâle de la souche locale.	46

## Liste des planches

Planche	Titre	Page
01	Structure histologique de la vésicule séminale du lapin de la souche locale en fonction de l'âge.	43
02	Structure histologique de la prostate du lapin de la souche locale en fonction de l'âge.	47
03	Structure histologique de la prostate du lapin de la souche locale en fonction de l'âge.	48

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
---------------------------	----------

## **Partie bibliographique**

### **Chapitre I : Rappels anatomo-histologique de l'appareil reproducteur mâle et de l'axe l'axe hypothalamo-hypophysaire**

#### **I. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur mâle au cours du développement.3**

I.1. Détermination génétique de sexe mâle .....	3
I.2. Développement de la gonade .....	4
I.2.1. Formation de la gonade indifférenciée .....	4
I.2.2. Développement de la gonade testiculaire .....	5
I.2.3. Développement des voies génitales et des organes génitaux externes.....	6
I.3. Développement de l'appareil reproducteur chez le lapin .....	8
I.3.1. Développement des gonades .....	8
I.3.2. Développement de l'appareil génital externe.....	9
I.4. Maturation sexuelle.....	9
I.4.1. Phase infantile .....	9
I.4.2. Phase pré-pubertaire.....	9
I.4.3. Puberté .....	9
I.4.3. Maturité sexuelle.....	10
I.5. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur du lapin.....	10
I.5.1. Testicules .....	11
I.5.2. Epididyme .....	12
I.5.3. Canal déférent .....	12
I.5.4. Vésicule séminale .....	12
I.5.5. Prostate.....	13
I.5.6. Glandes bulbo-urétrales ou glandes de Cowper.....	13

<b>II. Anatomie et histologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire</b> .....	<b>14</b>
II.1. Hypothalamus .....	14
II.1.1. Noyaux supra-optiques .....	15
II.1.2. Noyaux para ventriculaires .....	15
II.2. Hypophyse .....	16
II.2.1. Adénohypophyse ou lobe antérieur .....	17
II.2.2. Neurohypophyse ou lobe postérieure .....	18
<b>Chapitre II Physiologie de l'axe gonadotrope et des des glandes annexes</b>	
I. physiologie de l'axe gonadotrope .....	19
I.1. Biosynthèse, sécrétion et voie de signalisation de la GnRH.....	19
I.1.1. Biosynthèse et sécrétion.....	19
I.1 .2. Récepteur à GnRH .....	20
I.1.3. Voie de signalisation de la GnRH.....	21
I.2. Effet biologique de la GnRH .....	22
I.2.1. Mode de signalisation et fonctions des gonadotrophines .....	22
I.2.2. Spermatogenèse .....	23
I.2.3. Testostérone .....	24
I.2.3.1. Activation de la testostérone dans les tissus cibles .....	25
I.2.3.2. Effets physiologiques de la testostérone .....	25
<b>I. Physiologie des glandes annexes.....</b>	<b>27</b>
II.1. Prostate .....	27
II.2. Vésicule séminale .....	27
<b>III. Régulation de l'activité de l'axe gonadotrope</b> .....	<b>28</b>
III.1. Facteurs centraux.....	28
III.2. Facteurs périphériques.....	28
III.2.1 Système kisspeptine/GPR54 .....	29

III.2.1.1. Localisation des neurones à kisspeptine.....	29
III.2.1.2 Le gène kiss 1 .....	29
III.2.1.3. Le mode de signalisation du système kisspeptine/ GPR54.....	30
III.2.2. Système kisspeptine/GPR54 et le rétrocontrôle des stéroïdes sexuels.....	30
III.3. Facteurs locaux.....	31

## **Partie expérimentale**

### **Chapitre I matériel et méthodes**

I.1. Matériel et méthodes .....	33
I.2. Matériel biologique .....	33
I.3. Taxonomie du lapin.....	33
II. Etude histologique .....	33
II.1. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes	33
II.2. Fixation .....	34
II.3 Déshydratation et éclaircissement .....	34
II.4 Imprégnation.....	34
II.5. Inclusion .....	35
II.6. Réalisation des coupes.....	35
II.7 Déparaffinage et réhydratation des coupes.....	36
II.8 Coloration .....	36
II.9 Montage des lames .....	37

### **Chapitre II : Résultats**

Anatomique et analyse pondérale des glandes annexes du lapin male de la souche locale ....	38
I.1. Anatomie.....	38
I.2. Analyse du poids des glandes annexes en rapport avec le poids corporel.....	39
II. Variations histologiques et morphométriques des glandes annexes au cours du développement chez le lapin male de la souche locale.....	40
II.1. Vésicule séminale.....	40

II.2. Prostate .....	44
----------------------	----

### **Chapitre III : Discussion**

I. Anatomie de la vésicule séminale et de la prostate du lapin de la souche locale .....	49
--	----

II. Développement morphologique de la vésicule séminale et de la prostate du lapin de la souche locale .....	50
--	----

II.1. Vésicule séminale .....	50
-------------------------------	----

II.2. Prostate .....	52
----------------------	----

<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>56</b>
---	-----------

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>58</b>
--	-----------

### **Annexes**

# Introduction

La reproduction est une des grandes fonctions partagées par tous les organismes vivants, assurant la continuité de l'espèce qui sans reproduction meurt et s'éteint. Elle permet le maintien de la diversité génétique chez l'homme ainsi que l'amélioration des performances reproductives et productive chez certaines espèces animales.

Le lapin est un modèle essentiel de recherche scientifique car il est caractérisé par son cycle biologique court, sa forte prolificité, sa capacité à valoriser plusieurs ressources végétales et sa bonne qualité de viande organoleptique. En effet, en Algérie la cuniculture peut représenter une source de protéines non négligeable compte tenu de l'important déficit en ce nutriment. Pour cela, il est important de comprendre le fonctionnement de son système reproducteur et son contrôle physiologique principalement par l'axe neuroendocrinien.

Ainsi, plusieurs études sur le développement sexuel du lapin de la population blanche ont été réalisées. Ces études impliquent la connaissance des profils de croissance et de maturation des tissus ou des parties du système reproductif liées à la capacité potentielle de production spermatique (Garcia-Tomas et *al.*, 2007).

En effet, la fertilité mâle est marqué d'abord par une différenciation adéquate des testicules et une maturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce dernier sécrète un ensemble d'hormones qui contrôlent la fonction de reproduction en favorisant la maturation des testicules, le maintien de la spermatogenèse, la sécrétion des androgènes principalement la testostérone et le développement des glandes annexes. Cette maturation des différentes parties du système reproductif s'effectue en différents stades passant par le stade infantile, pré pubère et pubère où l'animale devient capable de produire le sperme pour pouvoir féconder l'ovule et assurer la fonction de reproduction.

De plus, les sécrétions des glandes annexes participent à la constitution de la majeure partie du sperme et jouent à ce titre un rôle crucial dans la reproduction. Les glandes les plus actives sont la prostate et les vésicules séminales.

En ce sens notre étude a pour objectif de définir les différentes modifications histologiques et morphométriques qui accompagnent la croissance et la maturation des deux glandes annexes : prostate et vésicule séminale au cours du développement chez le lapin de la souche locale, la souche synthétique.

Notre travail sera donc présenté en deux parties : la première est constituée de deux chapitres de synthèse bibliographique, dans le premier nous abordons l'anatomie et l'histologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de l'appareil reproducteur mâle au cours

du développement, le deuxième portera sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et des glandes annexes. La deuxième partie, c'est la partie expérimentale qui comprendra : la partie matériel et méthode, suivi de la partie résultats et enfin une troisième dans laquelle nous allons discuter les résultats obtenus.

Nous clôturons notre étude par une conclusion et des perspectives.

# Rappels bibliographiques

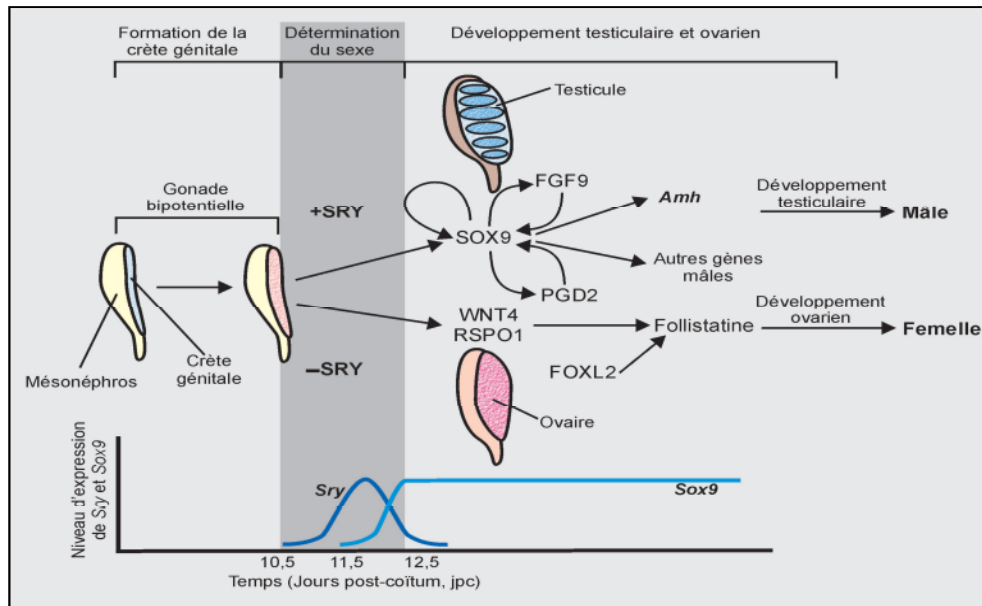
## **I. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur mâle au cours du développement**

L'embryon est issu de la fécondation de l'ovocyte par le spermatozoïde. En effet, les gamètes parentaux contiennent le matériel génétique du futur embryon. Le contenu chromosomique de l'œuf va déterminer la différenciation des gonades. Habituellement, les embryons de sexe génétique femelle XX, ont un développement ovarien tandis que les embryons de sexe génétique mâle XY, ont un développement testiculaire. On parle alors de sexe gonadique. Enfin, lorsque la gonade est fonctionnelle, celle-ci permet le développement des voies génitales et des organes génitaux externes femelles ou mâles, on parle de sexe phénotypique correspondant au sexe identifié cliniquement.

### **I.1. Détermination génétique du sexe mâle**

Chez les mammifères, la détermination de sexe mâle est conditionnée par la présence ou non du chromosome Y qui est porteur de gène *SRY*, ce dernier induit la différenciation mâle des cellules somatiques en cellules de Sertoli suite à une cascade de gènes (Kashimada et Koopman, 2010).

Selon Kashimada et Koopman, (2010) l'expression du gène *SRY* chez la souris démarre à 10,5 jours post coïtum (jpc) dans les cellules somatiques de la gonade mâle et atteint son maximum à 11,5 jpc puis s'éteint à 12,5 jpc. *SRY* active le gène *Sox9* qui induit la différenciation des cellules de Sertoli. Plusieurs boucles de régulation sont activées et qui maintiennent l'expression de *Sox9* à un niveau élevé. *Sox9* à son tour stimule la sécrétion de l'AMH (Anti-Mullérienne Hormone) et certain facteurs de croissance, ainsi il active plusieurs autres gènes mâles. Dans la gonade femelle, en absence du gène *SRY*, les gènes *Wnt4*, *Rspo1* et *FoxL2* sont exprimés et induisent le développement ovarien (Figure 01).



**Figure 1** : Schéma récapitulatif de la détermination de sexe chez la souris (Kashimada et Koopman, 2010).

**SRY** : sexe-determining region of Y, **SOX9** : Sry-Box transcription factor 9, **FGF 9** : fibroblaste growth factor-9, **PGD2** : prostaglandine- H2 D-isomérase, **RSPO1** : R-spondin-1, **Wnt4** :Wingless-related integration site 4.

## I.2. Développement de la gonade

Le développement de la gonade est la première étape de la mise en place de l'appareil génital. Il commence très précocement, par la mise en place d'une structure indifférenciée identique chez les embryons de sexe génétique XX et XY dite la gonade indifférenciée ou bi-potentielle.

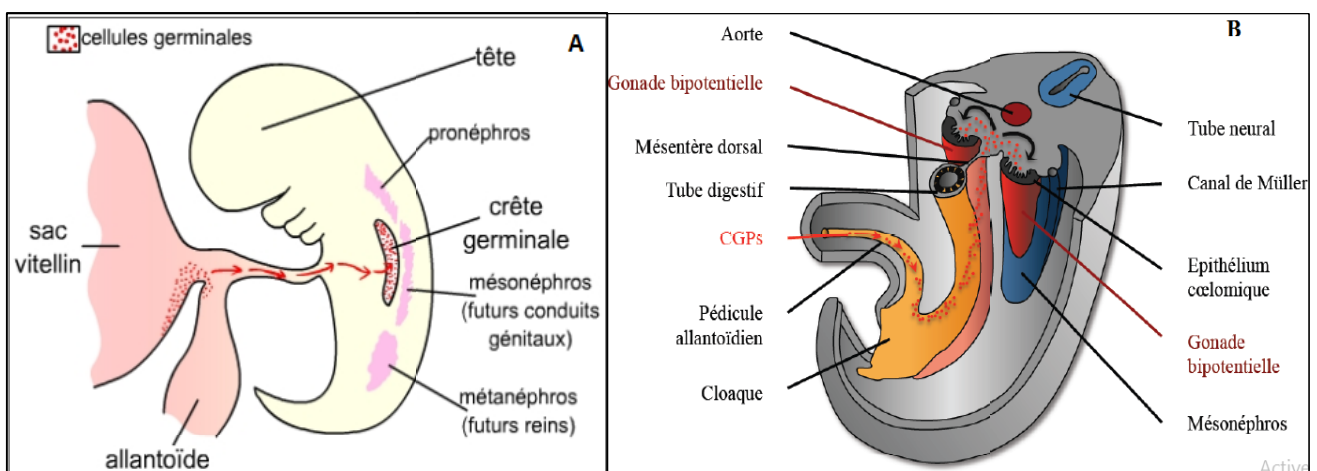
### I.2.1. Formation de la gonade indifférenciée

Deux populations cellulaires distinctes interviennent dans la mise en place de la gonade bi-potentielle : les cellules germinales primordiales (PGCs) qui seront à l'origine des gamètes et les cellules somatiques de soutien.

Le développement des crêtes génitales, support des futures gonades, se fait en étroite association avec le système urinaire et surrénalien. En effet, les crêtes génitales se forment entre le mésonephros et la racine du mésentère dorsal par prolifération des cellules de l'épithélium cœlomique mais également par prolifération des cellules mésenchymateuses sous-jacentes (Encha-Razavi and Escudier, 2008).

Par ailleurs, les PGCs apparaissent au niveau de l'épiblaste, puis elles vont migrer en région extra embryonnaire, dans la paroi postérieure de la vésicule vitelline près de l'allantoïde (De Felici, 2013). Ces PGCs vont proliférer passant de quelques dizaines à plusieurs centaines avant de migrer à nouveau vers les crêtes génitales en passant le long de la paroi du tube digestif postérieur puis à travers le mésentère dorsal pour enfin atteindre les crêtes génitales. Pendant cette migration, les PGCs continuent à se multiplier (figure 02) (Hyon, 2016).

L'arrivée des PGCs au niveau des crêtes génitales entraîne la prolifération des cellules épithéliales cœlomiques en profondeur qui vont pouvoir entourer les cellules germinales et former ainsi les cordons sexuels primitifs. A ce stade, la gonade a une morphologie strictement identique dans les deux sexes avec la présence des cordons sexuels primitifs aussi bien dans la région corticale que dans la région médullaire (Hyon, 2016).



**Figure 2 :** **A :** Migration des cellules germinales chez les mammifères. **B :** Représentation schématique de la partie postérieure de la cavité abdominale au cours de la migration des cellules germinales dans la gonade bi-potentielle (Vincent, 2011).

### I.2.2. Développement de la gonade testiculaire

Le développement testiculaire intervient précocement. Il commence par la différenciation des cellules somatiques de la gonade bi-potentielle en cellules pré-sertoliennes. Ces cellules vont alors se polariser et établir des jonctions intercellulaires conduisant à l'englobement des PGCs et à la formation des cordons séminifères (Wilhelm et al., 2007a).

Les autres types cellulaires présents dans le testicule fœtal proviennent à la fois de l'épithélium cœlomique et du mésonephros. Les cellules dérivant de l'épithélium cœlomique

vont principalement contribuer à l'augmentation du volume de la gonade tandis que les cellules issues du mésonéphros vont pour leur part contribuer à la mise en place de l'architecture gonadique (Karl and Capel, 1998 ; DeFalco et *al.*, 2011). En effet, une migration des cellules endothéliales d'origine mésonéphrotique va entraîner la compartimentation de la gonade et donner naissance aux cordons testiculaires tout en structurant la vascularisation du testicule (Martineau et *al.*, 1997).

En plus les cellules myoïdes péri tubulaires se différencient à partir de cellules provenant du mésonéphros. Avec les cellules de Sertoli, elles contribuent à la mise en place de la membrane basale qui entoure les cordons testiculaires.

Le dernier type cellulaire important présent dans l'interstitium, correspond aux cellules de Leydig. Ces cellules sont responsables de la synthèse des stéroïdes gonadiques qui permettra la différenciation des voies génitales et des organes génitaux externes mâles.

L'origine exacte de ces cellules n'est pas complètement établie. Elles se différencient à partir des cellules du mésenchyme qui ont probablement une double origine, certaines cellules provenant de l'épithélium cœlomique et d'autres de la région du mésonéphros. (Karl et Capel, 1998 ; DeFalco et *al.*, 2011).

### **I.2.3. Développement des voies génitales et des organes génitaux externes**

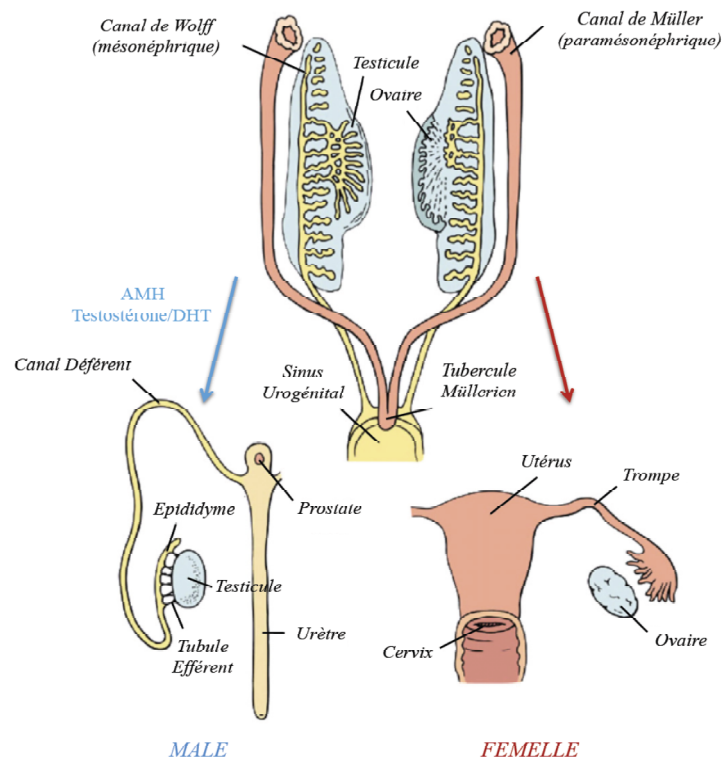
Le développement des voies génitales mâles et femelles est étroitement lié au développement rénal fœtal et à ses voies excrétrices.

La différenciation du tractus génital mâle se fait sous la dépendance d'hormones sécrétées par le testicule. En effet, au moment de leur différenciation, les cellules de Sertoli commencent à sécréter une hormone glycoprotéique, l'AMH (Anti Müllerian Hormone). Celle-ci va alors se fixer sur son récepteur AMHR2 (anti-Müllerian hormone receptor type 2) présent à la surface des cellules du mésenchyme entourant les canaux de Müller responsable de leur régression (Allard et *al.*, 2000). Seuls quelques reliquats müllériens vont persister, notamment au niveau de l'extrémité céphalique sous la forme de l'hydatide sessile située au pôle supérieur du testicule et à l'extrémité caudale sous la forme de l'utricule prostatique, expansion de l'urètre prostatique.

Par ailleurs, les cellules de Leydig sécrètent la testostérone. Cette hormone stéroïde va agir sur ses tissus cibles par l'intermédiaire de son récepteur spécifique intracellulaire, le récepteur aux androgènes AR (Androgen Receptor). L'action de la testostérone va permettre le maintien et le développement du canal de Wolff. Ce dernier est à l'origine de l'épididyme,

du canal déférent, des vésicules séminales et des canaux éjaculateurs. Les canaux efférents, pour leur part, proviennent de la prolifération d'une dizaine de tubules mésonéphrotiques situés en regard de la future gonade. Ces canaux vont alors aller au contact des cordons du rete testis permettant de connecter les cordons séminifères à l'épididyme (figure 3) (Hyon, 2017).

La différenciation des organes génitaux externes masculins se fait sous la dépendance de la dihydrotestostérone (DHT), un dérivé de la testostérone après action de l'enzyme 5-alpha réductase au niveau des tissus cibles (Andersson et *al.*, 1991). La DHT va permettre l'allongement du tubercule génital, ce qui entraîne un étirement de la plaque urétrale et un rapprochement des replis génitaux formant une gouttière génitale à la face inférieure du pénis. Les bords de la gouttière vont fusionner pour former l'urètre pénien qui est complètement tubulisé à la fin de la 14<sup>ème</sup> semaine. Celui-ci est en continuité avec l'urètre membraneux dans sa partie proximale mais borgne dans sa partie distale. En effet, l'urètre balanique et le gland dérivent, eux, de l'extrémité du tubercule génital. L'urètre balanique provient d'un repli de l'épiderme recouvrant le gland qui s'invagine en direction de l'extrémité de l'urètre pénien qui va ensuite se creuser (Yamada et *al.*, 2003). Par ailleurs, les bourrelets génitaux fusionnent sur la ligne médiane pour donner le scrotum dans lequel les testicules migrent après (Encha- Razavi and Escudier, 2008; Schoenwolf, 2009) (Figure 03).



**Figure 03** : Différenciation du tractus génital au cours de la vie fœtale (Vincent, 2011).

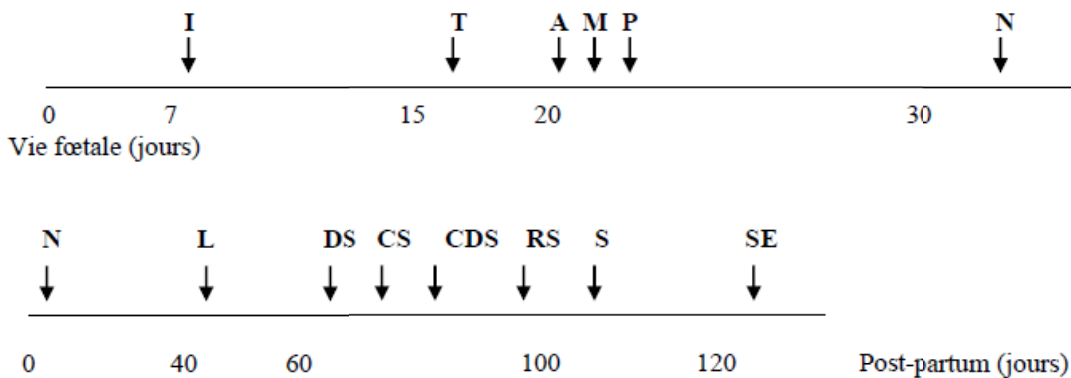
Chez les mammifères, le développement de l'appareil reproducteur suit les mêmes étapes avec quelques différences concernant la durée de chaque phase, l'âge de la puberté et de la maturité sexuelle. Comme notre étude portera sur les lapins donc nous allons préciser les particularités de développement de cette espèce.

### I.3. Développement de l'appareil reproducteur chez le lapin

#### I.3.1. Développement des gonades

La différenciation des gonades commence au 16<sup>ème</sup> jour après la fécondation, et la production des androgènes débute le 19<sup>ème</sup> jour de gestation. Les canaux de Müller régressent le 20<sup>ème</sup> jour, et la formation de la prostate commence le 21<sup>ème</sup> jour. Au 24<sup>ème</sup> jour, le développement des canaux de Wolf et la régression des canaux de Müller sont bien établis (Alvarino, 2000).

A la naissance, les testicules se trouvent en position abdominale et la descente de ces derniers dans les sacs scrotaux coïncide avec la puberté (Alvarino, 1993).



**Figure 04 :** Chronologie de la différenciation et du développement de l'appareil reproducteur chez le lapin mâle (Alvarino,2000).

**I :** Implantation ; **L :** Maturation des cellules de Leydig ; **T :** Différenciation des testicules ; **A :** Sécrétion d'androgènes ; **M :** Dégénérescence des canaux de Müller ; **P :** croissance de la prostate ; **N :** Naissance ; **S :** Apparition du premier spermatozoïde ; **DS :** Début de la spermatogenèse ; **CS :** Premier comportement sexuel ; **CDS :** Développement complet de la spermatogenèse ; **RS :** Premiers comportements sexuels ; **CDS :** Développement complet de la spermatogenèse ; **RS :** Premiers rapports sexuels ; **SE :** Apparition des premiers spermatozoïdes dans l'épididyme.

### **I.3.2. Développement de l'appareil génital externe**

A la naissance, les organes génitaux externes ne présentent pas de dimorphisme sexuel très marqué. La formation du scrotum débute vers le 2<sup>ème</sup> mois d'âge, et à 3 mois, les testicules descendent dans le scrotum. Le pénis se développe et acquiert la taille et la forme caractéristiques de l'adulte à la fin du 3<sup>ème</sup> mois d'âge (Berger et *al.*, 1982).

### **I.4. Maturation sexuelle**

La maturation sexuelle chez le lapin s'effectue en quatre phases : phase infantile, phase pré pubertaire, puberté et maturité sexuelle.

#### **I.4.1. Phase infantile**

La phase infantile s'étale de la naissance à l'âge de 40 jours. Elle se caractérise par une croissance lente des testicules et de la vésicule séminale, et de faibles concentrations plasmatiques de FSH et de testostérone (Boussit, 1989). Durant ce stade, les tubes séminifères ne présentent aucune activité spermatogénique et les cellules interstitielles sont indifférenciées (Berger et *al.*, 1982).

#### **I.4.2. Phase pré-pubertaire**

Elle débute vers l'âge de 40 jours et est marquée par l'accélération de la croissance testiculaire et l'élévation des androgènes et des gonadostimulines dans le plasma, avec des concentrations maximales entre 60 et 70 jours d'âge. Les premières cellules de Leydig matures apparaissent à 40 jours, leur nombre augmente très rapidement, et entre 70 et 80 jours, le tissu interstitiel a acquis un aspect adulte (Berger et *al.* 1982, Boussit, 1989). La spermatogenèse commence entre 40 et 50 jours d'âge et tous les tubes séminifères sont actifs vers 84 jours d'âge (Lebas, 2009). La multiplication et la différenciation des cellules de sertoli sont dépendante des gonadotrophines (Alvarino, 2000).

#### **I.4.3. Puberté**

La définition de la puberté chez le lapin a été rapportée de façon différente selon les auteurs. Mann et Parsons (1950) définissent la puberté comme le stade à partir duquel, la fonction endocrine devient évidente et les glande annexes commencent la sécrétion du fructose et d'acide citrique qui assurent la protection et la fertilité des spermatozoïdes.

Dans ce cas, la puberté serait alors atteinte dès l'âge de 42 jours, bien avant l'apparition des premiers spermatozoïdes dans l'éjaculat du mâle (Skinner, 1967).

Cependant, Macari et Machado (1978) signalent que la puberté est atteinte uniquement lorsque le lapin devient capable de reproduire par l'apparition des premiers spermatozoïdes dans l'éjaculat, vers l'âge de 110 jours.

Par ailleurs, Sebbagh (1983) rapporte que la puberté chez le lapin est le stade à partir duquel l'éjaculat possède les mêmes caractéristiques physiques et chimiques que chez l'adulte. Selon Macari et Machado (1978), ce stade est atteint à partir de l'âge de 24 semaines (168 jours) chez le lapin Néo-Zélandais blanc et coïncide alors en termes de reproduction à la maturité sexuelle.

La puberté serait également définie d'après Boussit (1989), par le moment où les organes reproducteurs du mâle sont capables de produire de façon constante des spermatozoïdes aptes à féconder un ovule (vers 4 à 5 mois d'âge).

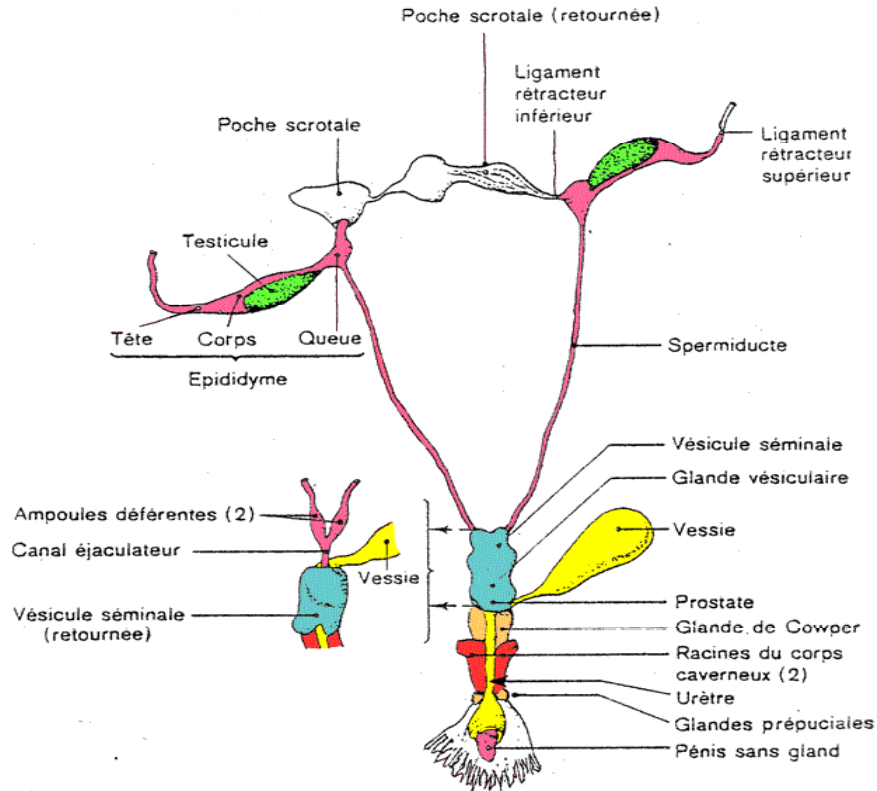
#### **I.4.3. Maturité sexuelle**

Amman et Lambiase (1967) définissent la maturité sexuelle comme le moment, où la production journalière de sperme n'augmente plus. Ensuite la production de sperme récolté reste stable et décroît légèrement.

Par contre, il semblerait que le volume, donc de plasma séminal, augmenterait jusqu'à l'âge de 12 mois. Chez le lapin mâle Néo-Zélandais, la maturité sexuelle vers 30 à 32 semaines. Toutefois, un mâle peut être utilisé pour la reproduction dès l'âge de 20 semaines mais avec un rythme moins intensif, par rapport à un adulte mature sexuellement (Lebas, 2009).

#### **I.5. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur du lapin**

A la puberté, l'appareil reproducteur chez le lapin mâle est bien développé et devient fonctionnel, ainsi du point de vue anatomique et structurel il est constitué de deux gonades ; les testicules, d'un ensemble de voies excrétrices: les voies génitales mâle: l'épididyme, le canal déférent et l'uro-sperméducte; les glandes annexes: les glandes vésiculaires, la prostate et les glandes bulbo-urétrales (figure 05) (Barone, 1984).



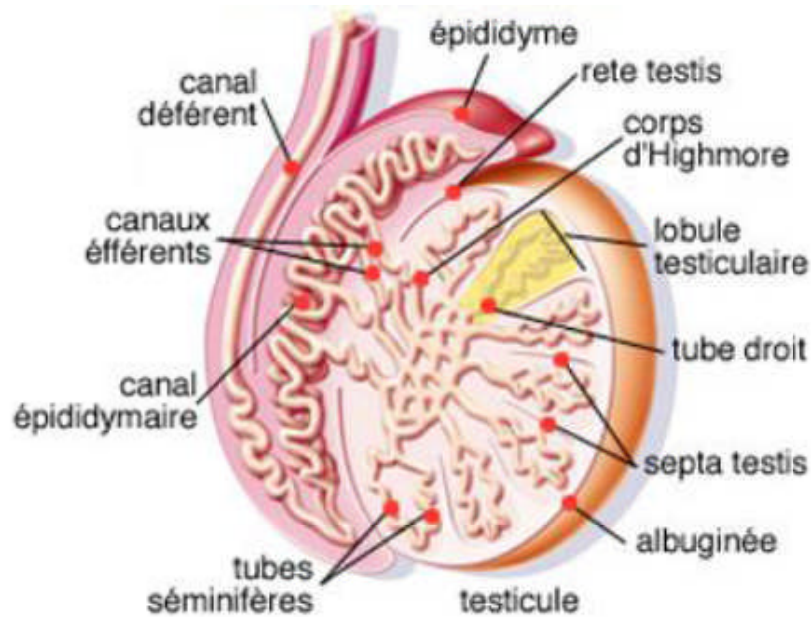
**Figure 05** : Schéma de l'appareil reproducteur du lapin mâle adulte (Lebas et *al.*, 1996).

### I.5.1. Testicules

Les testicules sont des organes pairs dotés d'une double structure, compartiment tubulaire et compartiment interstitiel. Ils ont une double fonction : endocrine correspondant à la synthèse et la sécrétion d'hormones principalement la testostérone et exocrine, en rapport avec la production de spermatozoïdes (Muller et Clos, 1997).

Sur le plan histologique le testicule est entouré d'une capsule conjonctive, fibreuse, épaisse et résistante, appelée albuginée. Cette dernière s'épaissit encore au niveau de la coiffe épидидymaire et s'enfonce à l'intérieur de testicule pour former un cône fibreux, le corps d'Highmore, parcouru par un réseau de canalicules, le *rete testis*.

Selon Vacheret (1999) et Siffroi (2001), des cloisons conjonctives partent du corps d'Highmore, constituant des septa testis, qui délimitent 200 à 300 lobules intratesticulaires. Chaque lobule contient 2 à 3 tubes séminifères très longs qui débouchent par de courts segments rectilignes, les tubes droits, dans le rete testis. Les testicules sont nourris par les artères spermatiques internes (figure 06).



**Figure 06** : Schéma d'une coupe sagittale de testicule (Muller et Clos, 1997).

### I.5.2. Epididyme

L'épididyme du lapin est situé au bord médial du testicule avec lequel il est lié. C'est un canal extrêmement replié sur lui-même à l'intérieur d'une tunique conjonctive. Sa longueur est de : 1,5 à 3 cm chez les Lapin (Bonne *et al.*, 1988).

Sur la base de sa morphologie et de son histologie, cet organe peut être divisé chez les mammifères en trois parties anatomiquement distinctes : une tête qui représente la région proximale reliée au hile de testicule par les canaux éférents, un corps qui constitue la partie médiane et une queue qui forme la région distale en continuité avec le canal déférent (Glover et Nicander, 1971 ; Hamilton, 1990).

### I.5.3. Canal déférent

Le canal déférent fait suite au canal épiddymaire et s'étend de la queue de l'épididyme jusqu'à l'urètre. (Barone, 1978).

### I.5.4. Vésicule séminale

Chez le lapin, la vésicule séminale est impaire mais bilobée. Sa partie caudale fusionne avec les canaux déférents pour former un canal éjaculateur impair qui s'ouvre dorsalement dans l'urètre au niveau du *colliculus seminalis*. Elle est longue d'environ 2,5 cm et aplatie dorso-ventralement. Elle est couverte dans ses 2/3 caudaux, par la glande vésiculaire et la prostate (Barone, 1984).

De point de vu histologique la vésicule séminale est enveloppée par deux couches musculaires lisses interne et externe, son épithélium est pseudostratifié et fait de cellules cylindriques dont le pôle apical contient des grains de sécrétion. Il est supporté par un mince chorion conjonctif. La lumière des glandes est remplie de liquide séminal qui contribue à la nutrition des spermatozoïdes. (Arvyl et More, 1974 ; Goemaere-vanneste, santa Maria-Gonzalez, 1984).

#### **I.5.5. Prostate**

La prostate, située à la face dorso-caudale de la glande vésiculaire, est la principale glande accessoire de l'appareil génitale mâle. Elle est volumineuse et facilement reconnaissable par sa couleur claire par rapport aux autres glandes. Elle déverse ses sécrétions par 4 à 6 conduits dans l'urètre. (Boussit, 1989). On y reconnaît à la prostate deux parties : une prostate crâniale qui est au contact avec la vésicule séminale et des ampoules des conduits déférents sur sa face dorsale, elle est volumineuse et de teinte gris sombre ; une prostate caudale ou prostate proprement dite un peu plus petite, étirée d'un côté à l'autre à la face dorso-caudale de la glande vésiculaire (Roger, 2002).

Sur le plan histologique elle est pourvue d'une mince enveloppe propre riche en fibres élastique (Barone, 1990). Elle est de texture également tubuloacineuse bordée par un épithélium glandulaire cubique ou cylindrique uni stratifié selon l'état d'activité de la glande qui est stimulé par la testostérone et secrète un liquide légèrement acide protégeant les spermatozoïdes. (Goemaere-vanneste,santa Maria-Gonzalez,1984).

#### **I.5.6. Glandes bulbo-urétrales ou glandes de Cowper**

Ce sont des formations sphériques paires, bilobées placée postérieurement à la prostate et dorsalement à l'urètre dans lequel elle s'ouvre par au moins 4 canaux (Sabbagh, 1983). Elles sont plus volumineuses chez les lapins. Chaque glande est entourée par un corpuscule conjonctif (Roger, 2002).

La fonction de reproduction assurée par ces structures est sous le contrôle du complexe hypothalamo-hypophysaire, qui se compose de deux glandes intracérébrales : l'hypothalamus et l'hypophyse. La première commande la deuxième par l'intermédiaire de neurohormones, la seconde commande les organes internes par l'intermédiaire du système endocrine et ses hormones périphériques.

## II. Anatomie et histologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire

### II.1. Hypothalamus

L'hypothalamus est une structure diencephalique formée d'un ensemble de noyaux situés à la base du cerveau (Derouiche, 2016). Selon un plan sagittal, l'hypothalamus est limité en haut par le thalamus ; la frontière étant marquée par le sillon hypothalamique de Monro ; en avant par la lame terminale et le chiasma optique ; en arrière par un plan s'étendant de la commissure postérieure au tubercule mamillaire ; en bas, l'hypothalamus correspond à tout le plancher du troisième ventricule (Perleman, 1994).

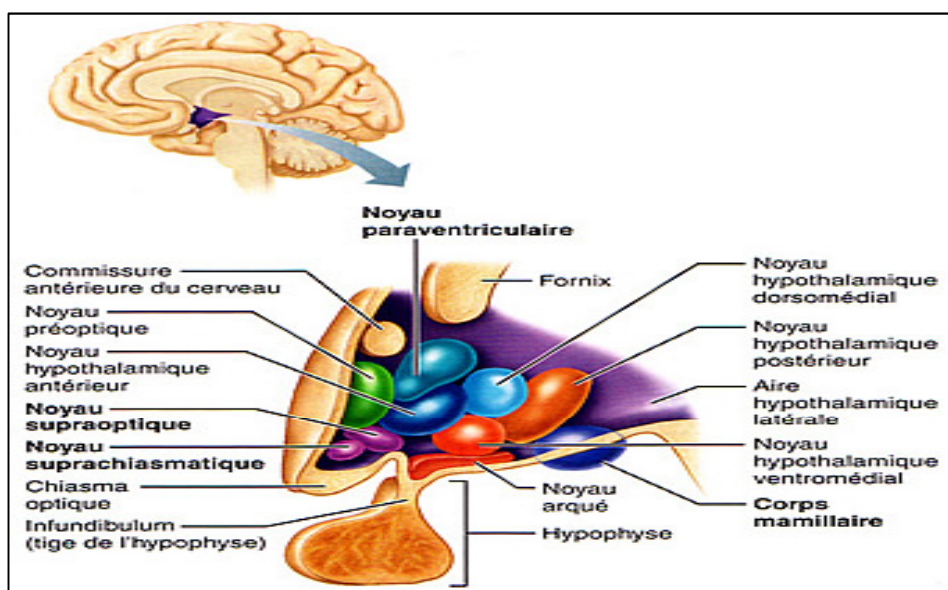
Sur une coupe sagittale, l'hypothalamus est divisé dans le sens antéropostérieur en trois régions : antérieure ; moyenne et postérieure.

- L'hypothalamus antérieur regroupe la région pré-optique et la région supra-optique.

La région pré-optique comprend deux paires de noyaux médianes et latéraux, la région supra-optique comprend divers noyaux, les plus importants sont la paire de noyaux supra-optique située au dessus du chiasma optique et la paire de noyaux para-ventriculaire située de part et d'autre du 3ème ventricule (Perleman, 1994).

- L'hypothalamus moyen est formé de plusieurs noyaux le plus important est le noyau arqué qui se prolonge dans l'éminence médiane (Perleman, 1994).

- L'hypothalamus postérieur correspond à la région mamillaire et ne présente pas de fonctions endocrines (figure 07) (Perleman, 1994).



**Figure 07** : Anatomie de l'hypothalamus (Marieb, 2014).

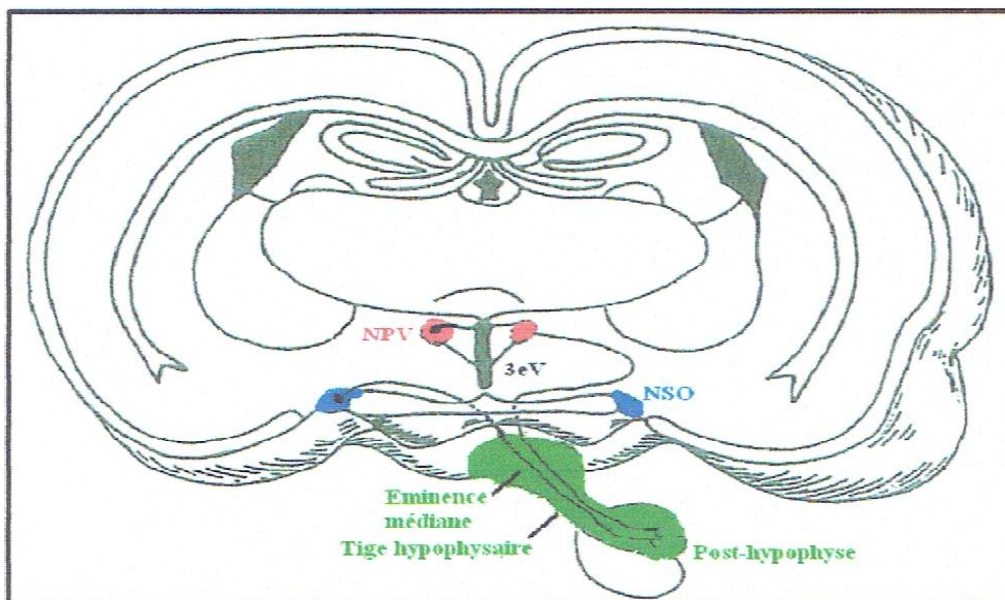
### II.1.1. Noyaux supra-optiques

Les noyaux supra-optiques (NSO) sont constitués uniquement de neurones magnocellulaires dont les axones forment les deux tractus hypothalamo-hypophysaire qui s'étendent jusqu'à la neurohypophyse ou ils déversent leurs produits de sécrétion neuroendocrine : l'ocytocine et la vasopressine (Swaab, 1997).

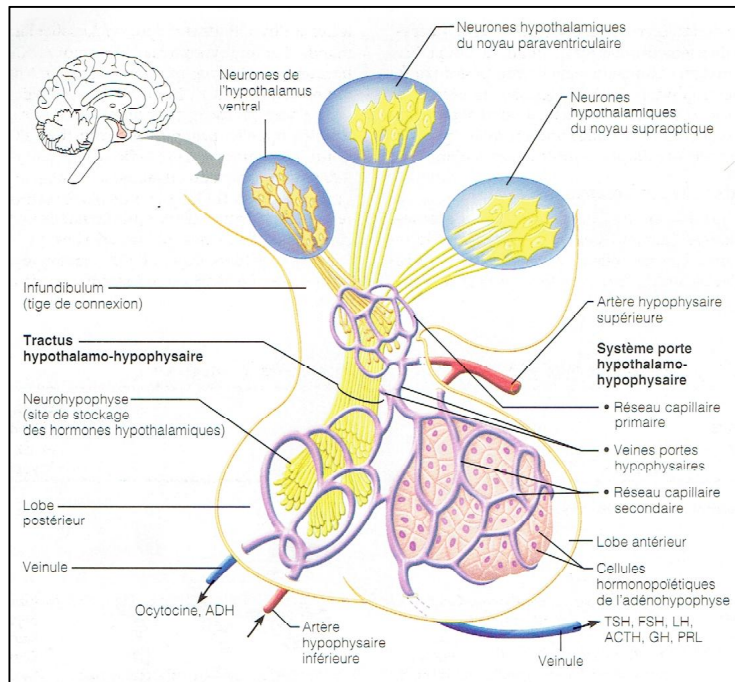
### II.1.2. Noyaux para ventriculaires

Les noyaux para-ventriculaires NPV se situent au niveau dorsal du noyau supra chiasmatique. Ils se dirigent dans la direction caudale, le long des bordures caudale de l'hypothalamus. Ils sont caractérisés par une subdivision magnocellulaire latérale et essentiellement d'une subdivision parvocellulaire médiane (Swanso et Coll, 1983). Leurs axones sont projetés soit dans la région charnière de l'antéhypophyse, soit dans d'autres structures du système nerveux central, au niveau desquelles elles déversent leurs produits neuropeptidiques (Helene Perez et Réchard, 1994). Trois neurohormones ont été retrouvées dans ce noyau : CRH, TRH et GnRH, cette dernière est sécrétée par une population de neurones appelés neurones à GnRH (figure 08).

L'hypothalamus renferme aussi des cellules à caractère nerveux dont on cite les cellules gliales astrocytaires, les cellules épendymaires.



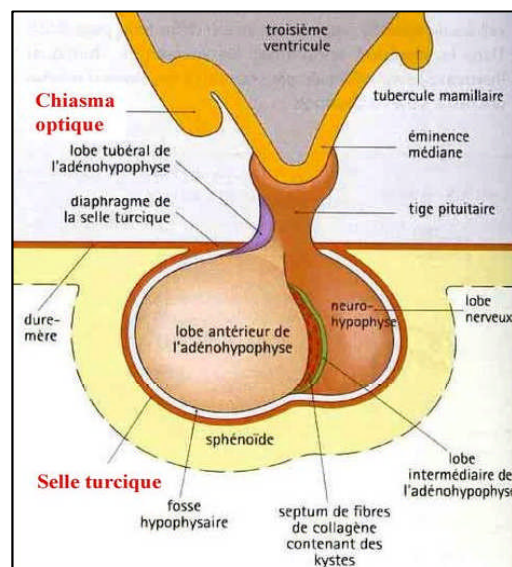
**Figure 08 :** Localisation des noyaux paraventriculaires et supraoptiques (Hatton, 2002). NPV : noyaux paraventriculaires, NSO : noyaux supraoptiques, CO : chiasma optique, 3V : troisième ventricule.



**Figure 09 :** Relations entre NSO, NPV et l'hypophyse (Marieb, 2005)

## II.2. Hypophyse

L'hypophyse est une structure de la forme d'un pois. Elle est située dans la selle turcique de l'os sphénoïde et elle est reliée à l'hypothalamus par une tige, l'infundibulum. L'hypophyse est divisée en deux lobes : le plus gros est l'adénohypophyse ou lobe antérieur de l'hypophyse, et le plus petit, la neurohypophyse ou lobe postérieur de l'hypophyse (figure 10) (Tortura et Derrickson, 2016). L'origine embryologique, la fonction et les mécanisme de contrôle des lobes sont tout à fait différents (Heath et *al.*, 2001).



**Figure 10 :** Anatomie de l'hypophyse (Low et Stevens, 1997).

### II.2.1. Adénohypophyse ou lobe antérieur

L'adénohypophyse est une glande de type réticulée. Les cellules s'ordonnent en îlots, séparés par des capillaires veineux sinusoides. Les cellules et les vaisseaux sont charpentés par des fibres de collagène et des fibres de réticuline (Mouriquand, 1977). Une basale continue engaine les cordons et les amas de cellules glandulaires et les sépare du tissu conjonctif. Les cellules glandulaires actives sont en périphérie des cordons près du stroma conjonctif et des vaisseaux alors que le centre est occupé par les cellules folliculaires stellaires (Dadoune et *al.*, 2000).

Le parenchyme hypophysaire comporte cinq principaux types de cellules glandulaires :

- **Cellule somatotropes** : Ce sont les plus nombreuses des cellules adénohypophysaires, leur diamètre est de 15 à 20µm. Elles sont surtout localisées dans les régions postéro-latérales de la glande. Ces cellules secrètent l'hormone de croissance (Growth hormones, GH).
- **Cellules à prolactine** : elles sont difficiles à observer chez l'homme et la femme nullipare elles augmentent en nombre et en taille au cours de la gestation. La prolactine provoque la sécrétion lactée de la glande mammaire.
- **Cellule corticotrope** : secrètent l'ACTH.
- **Cellules thyrotropes** : Ce sont les moins abondantes des cellules adénohypophysaires. Elles secrètent la thyrostimuline ou TSH qui stimule la synthèse et surtout la libération des hormones thyroïdiennes.
- **Cellules gonadotropes** sont plus souvent retrouvées le long de la membrane basale. Comme les cellules thyrotropes et corticotropes, elles sont plus nombreuses dans la partie médiane de la glande. Leur taille et leur richesse en organites varie considérablement en fonction de l'âge et de sexe. Les grains de sécrétion sont volumineux (300 à 600 nm), mais il existe une population de petits granules (200 nm), surtout développés dans le sexe masculin. Les cellules gonadotropes secrètent les deux hormones gonadotropes, FSH et LH, qui stimulent les fonctions endocrines et exocrines de l'appareil génital dans les deux sexes (Dadoune et *al.*, 2000).

Outre que ces principaux types de cellules il existe des cellules pluri-hormonales qui secrètent la prolactine et l'hormone somatotropes; et des cellules folliculo-stellaires dont la fonction est mal connue (Dadoune et *al.*, 2000).

### **II.2.2. Neurohypophyse ou lobe postérieure**

L'aspect histologique de la neurohypophyse est proche de celui de tissu nerveux, mais il n'y a pas de péricaryons neuronaux (Dadoune et *al.*, 2000). Elle est constituée des axones de neurones dont les corps cellulaires sont situés dans les NSO et NPV de l'hypothalamus et de cellules de soutien appelées pituicytes. Les axones se terminent dans la partie antérieure de l'hypophyse au voisinage d'un réseau de vaisseaux capillaires (Low et Stevens, 1997).

# Partie expérimentale

# Matériel et méthodes

## 1. Matériel et méthodes

L'expérimentation s'est déroulée du mois juin jusqu'au mois de septembre, au niveau du laboratoire de recherche de chimie appliquée et génie chimique à l'université de Mouloud Mammeri, sur des lapins mâles de la souche locale.

L'objectif de ce travail est l'étude de système hypothalamo-hypophysaire et des glandes annexes au cours du développement chez le lapin mâle à travers une étude histologique et morphométrique de leurs structure.

### 1.1. Matériel biologique

Notre étude est portée sur des lapins de la souche locale qui est qualifiée de "population blanche" par Zerrouki et *al.*, (2014) à cause de la prédominance totale du phénotype blanc du néozélandais et californien, par rapport aux croisés (noir, gris, fauve et croisé). De nombreux travaux ont permis de définir certaines performances de cette population blanche, principalement les performances reproductrices, se caractérisent par une variabilité phénotypique, un moyen format, une prolificité faible, une bonne fertilité, un poids adulte moyen de 3,6KG et une bonne aptitude à reproduire toute l'année y compris en été sous les conditions climatiques du Nord de l'Algérie.

### 1.2. Taxonomie du lapin

La classification scientifique de lapin de la population blanche est la suivante (Grasse, 1949 ; Labas et *al.*, 1984) :

Règne : Animale

Embranchement : Mammifères

Super ordre : Glire

Ordre : Lagomorphes

Famille : Léporides (lièvre et lapin)

Sous-famille : Leporinae

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cuniculus*



**Figure 18** : lapin mâle de la souche locale.

## II. Etude histologique

### II.1. Sacrifice et prélèvement de sang et des organes

Afin de réaliser notre expérience nous avons utilisé 7 lapins répartis en 3 lots, en fonction de leurs âges : 1 mois (n=3), 3 mois (n=3), 6 mois (n=1). Les animaux de chaque lot ont été pesés avec une balance électronique puis sacrifiés. Le sang est immédiatement recueilli dans des tubes secs étiquetés puis congelé à 4°C. Les animaux sont immédiatement disséqués, les testicules, vésicules séminales, prostates et les cerveaux ont été prélevés et

pesés individuellement avant de procéder aux étapes de la technique histologique qui sont résumées comme suit :

## **II.2. Fixation**

Les échantillons prélevés, vésicules séminales, prostates et les cerveaux sont directement plongés dans un fixateur, le formol à 10%.

Cette étape est indispensable à la bonne conservation des constituants cellulaire et tissulaire, qui doivent rester dans un état aussi proche que celui de l'être vivant en s'opposant au processus d'autolyse et les protéger contre les attaques bactériennes et enzymatiques.

Après 24h de fixation, les organes sont conservés dans l'alcool 70% qui est considéré comme un bon liquide d'attente jusqu'à inclusion.

Après quelques jours, nous avons retiré les échantillons de l'alcool puis placés dans des cassettes étiquetées.

## **II.3. Déshydratation et éclaircissement**

Les organes fixés doivent être imprégnés dans la paraffine. Cette dernière étant non miscible dans l'eau, les organes doivent d'abord être déshydratés pour substituer l'eau contenue dans les cellules par l'alcool. Cela se fait par passage des échantillons dans une batterie contenant différents bains d'alcool à degrés croissant (70°, 90°, 100°) pendant 2 heures pour chaque bain. Après la déshydratation, on passe à l'éclaircissement qui se fait par immersion des organes dans trois bains de xylène, la durée de chaque bain est de 2 heures, cela se fait car la paraffine n'est pas miscible dans l'alcool.

## **II.4. Imprégnation**

L'imprégnation se fait par immersion des organes dans trois bains successifs de paraffines pure pendant 2 heures pour chaque bain. Le premier bain contient un volume de solvant et un volume de paraffine tandis que le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> bain renferment de la paraffine pure.

Les étapes de déshydratation, éclaircissement et imprégnation sont réalisés avec un automate de circulation de type Leica (figure 19).



**Figure 19:** Automate de déshydratation et d'imprégnation

## II.5. Inclusion

L'inclusion a pour but de permettre la réalisation des coupes fines et régulières. Elle permet d'enrober les échantillons dans la paraffine pour pouvoir confectionner des blocs et les couper. Cette étape est réalisée au niveau de laboratoires d'anatomopathologie de CHU de Tizi ousou, grâce à un appareil d'enrobage de type Leica qui contient de la paraffine fondue à 60°(figure 20). A la sortie de l'automate les échantillons sont sortis des cassettes d'inclusion et déposés dans des moules dans lesquels nous avons versé de la paraffines chaudes. Les moules sont ensuite placés sur la plaque refroidissante (figure 21) ce qui permet la formation des blocs qui sont facilement démoulés.



**Figure 20 :** automate d'inclusion



**Figure 21:** plaque de refroidissement

## II.6. Réalisation des coupes

Nous avons réalisé des coupes d'épaisseur de 2 à 5  $\mu\text{m}$  à l'aide d'un microtome de type Leica (figure 22) au niveau de laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Tizi ousou. Les coupes réalisées sont récupérées sous forme d'un ruban et plongées dans un bain marie chauffé à 41°, ensuite nous avons récupéré les coupes sur des lames en verres qui sont ensuite séchées afin qu'elles soient parfaitement adhérentes.



**Figure 22:** Microtome de type Leica

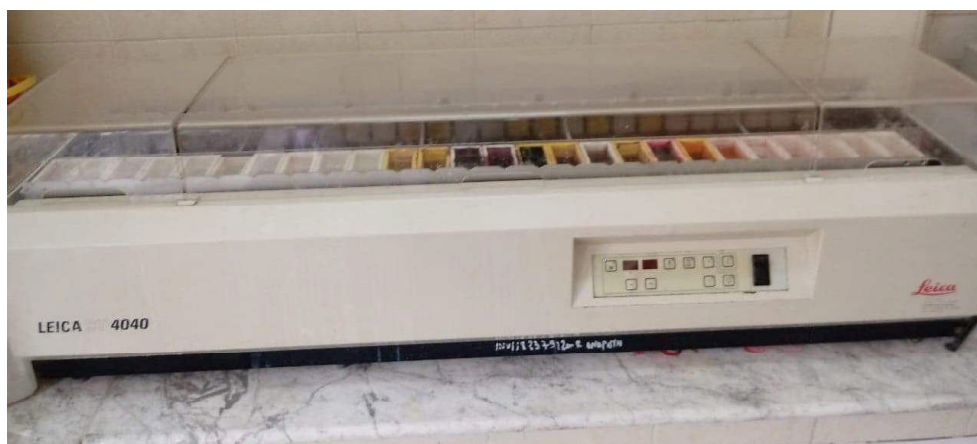
### II.7. Déparaffinage et réhydratation des coupes

Avant de procéder à la coloration des lames nous devons d'abord déparaffiner et réhydrater les coupes car les colorants ne peuvent agir sur un tissu saturé en paraffine. Le déparaffinage est effectué par un passage dans différents bains de xylène. L'hydratation est ensuite effectuée par immersion dans bains d'éthanol à concentrations décroissantes, puis réhydratation par des bains d'eau de robinet.

### II.8. Coloration

La coloration des lames a pour but de mettre en évidence les différents constituants du tissu. La coloration choisie dans la présente étude est la coloration à l'hématoxyline éosine, qui est une coloration dite topographique qui permet une vue d'ensemble de la morphologie et de la structure cellulaire d'un tissu. C'est une coloration bichromatique et standard qui se compose d'un colorant nucléaire qui colore les noyaux en bleu/violet ; et l'éosine qui colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge.

Cette dernière étapes, réhydratation et colorations sont réalisées avec un automate de coloration de type Leica ST 4040 (figure 23) et sont résumés comme suit :



**Figure 23:** Automate de coloration de type Leica ST 4040

Déparaffinage et réhydratation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 06 bains de Xylène</li> <li>- 04 bains d'alcool absolu.</li> <li>- 02 bains d'eau de robinet (jaune)</li> </ul>
Coloration à l'hématoxyline éosine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un bain d'hématoxyline</li> <li>- 01 bain d'eau de robinet</li> <li>- 02 bains d'eau de robinet (jaune)</li> <li>- Un bain de carbonate de Lithium</li> <li>- Un bain d'eau de robinet (jaune)</li> <li>- Un bain d'éosine</li> <li>- 01 bain d'eau de robinet (jaune)</li> <li>- 01 bain d'eau de robinet.</li> <li>- 02 bains d'alcool absolu.</li> <li>- 04 bains de xylène.</li> </ul>

## II.9. Montage des lames

Après la coloration, une goutte de liquide Eukitt est mise sur la coupe histologique et une lamelle en verre est ensuite appliquée en évitant la formation des bulles d'air.

Une fois montées, les lames sont séchées à l'air libre puis on passe à l'observation microscopique et la prise de photo avec un microscope optique de la marque Austria mené d'une tablette.

L'étude morphométrique est réalisée en utilisant le logiciel axio vision et l'étude statistique est réalisée sur le logiciel Excel. Les résultats obtenus sont représentés sous forme d'histogramme avec les valeurs calculées de SEM (l'erreur standard à la moyenne).

# Résultats

## I. Anatomie et analyse pondérale des glandes annexes du lapin mâle de la souche locale

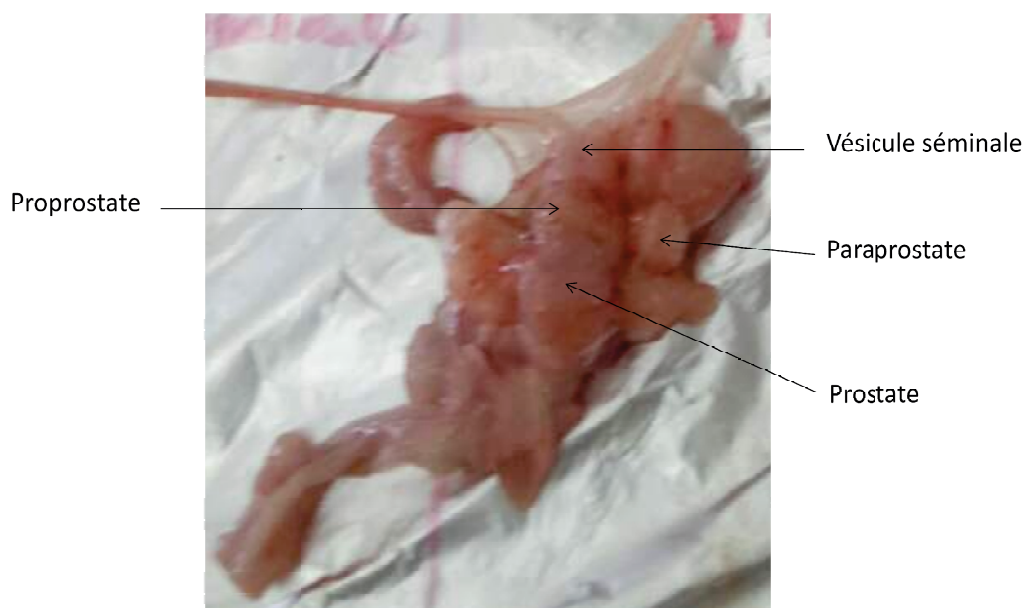
### I.1. Anatomie

Nous avons réalisé une étude concernant l'histologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des glandes annexes du lapin mâle de la souche locale chez trois âges 1 mois, 3 mois et 6 mois.

Du point de vue anatomique, les glandes annexes sont facilement repérables après prélèvement de la vessie. Elles se situent sur le coté dorsale de cette dernière.

La vésicule séminale du lapin est une glande impaire et bilobée. Elle s'ouvre dans l'urètre à son extrémité ventro-distale, elle est aussi en rapport avec la prostate et le canal déférent.

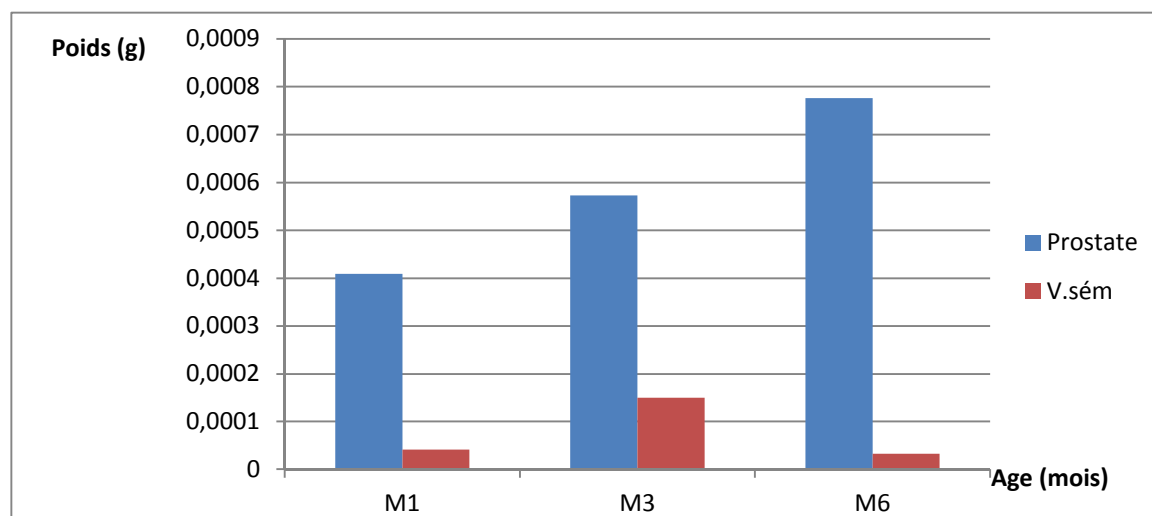
La prostate du lapin est une glande volumineuse, d'une couleur claire avec un aspect rugueux, elle est divisée en trois parties : la proprostate, la prostate et la paraprostate. Elle entoure le col de la vessie et la partie initiale de l'urètre. Elle est située au dessus des glandes bulbo-urétrales.



**Figure 24 : Anatomie des glandes annexes du lapin mâle adulte de la souche locale**

## I.2. Evolution du poids des glandes annexes en rapport avec le poids corporel

Nous avons présenté les données pondérales par un rapport obtenues à partir du poids de l'organe et le poids corporel. Rapport = poids de l'organe/poids corporel.



**Figure 24:** variations du poids de la prostate et de la vésicule séminale par rapport au poids corporel du lapin de la souche locale au cours du développement.

Le poids de la prostate augmente avec l'âge par rapport au poids corporel de l'animale, celui de la vésicule séminale augmente de 1 mois jusqu'à 3 mois ensuite diminue à l'âge de 6 mois.

## II. Variations histologiques et morphométriques des glandes annexes au cours du développement chez le lapin mâle de la souche locale

La prostate et la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale sont formées de glandes tubulo-alvéolaires entourées d'un stroma composé d'un tissu fibromusculaire et d'un tissu conjonctif. La prostate et les vésicules séminales se caractérisent par l'organisation de leurs structures glandulaires et l'épaisseur du stroma.

Selon les résultats que nous avons obtenus, nous avons constaté des modifications histologiques importantes au cours du développement. En effet L'analyse morphométrique montre des changements au niveau de, l'épaisseur du stroma fibromusculaire, la hauteur de l'épithélium sécrétoire, la surface nucléaire et le diamètre de la lumière.

### II.1. Vésicule séminale

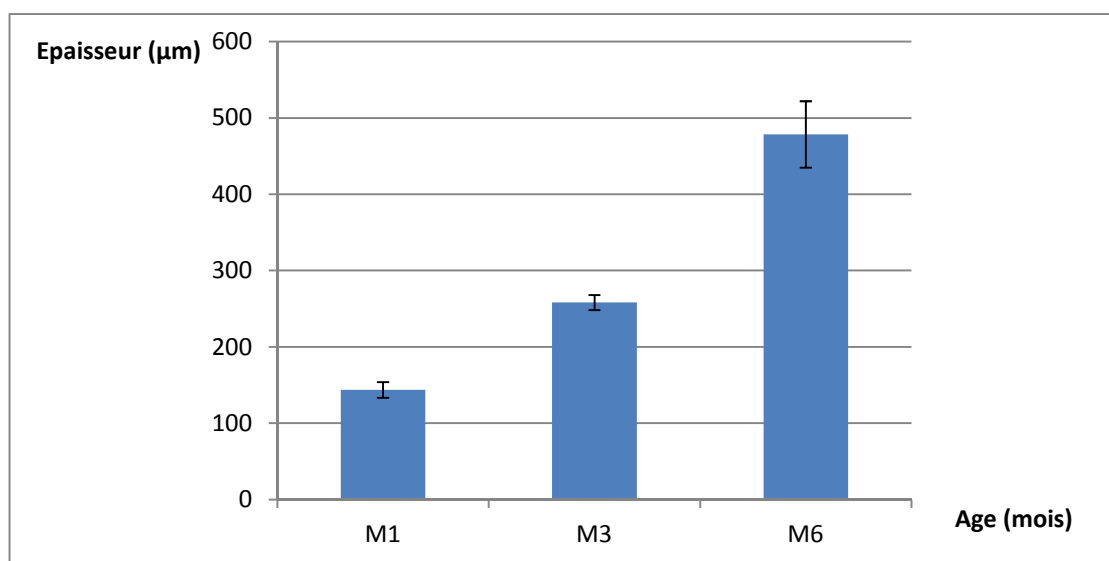
Notre étude nous a permis de mettre en évidence l'histomorphométrie de la vésicule séminale au cours du développement. Nos résultats ont montré :

- Chez le Lapin de 1 mois : nous avons observé au faible grossissement (planche 1) à la périphérie de la glande une couche fibromusculaire d'une épaisseur de  $143.77 \pm 10.17 \mu\text{m}$  en moyenne, présentant une invagination séparant deux compartiments qui correspond probablement au début de formation des deux futurs lobes caractéristiques des lapins (figure 25 et planche 1). Au plus fort grossissement l'épithélium repose sur un tissu conjonctif épais, les cellules de cet épithélium s'organisent autour d'une lumière réduite et irrégulière au niveau de chaque lobe en formation. Les noyaux des cellules épithéliales sont denses et volumineux d'environ  $6.41 \pm 0.39 \mu\text{m}^2$  de surface (figure 26 et planche 1). En plus de ces structures nous avons constaté aussi au sein de l'épithélium quelques structures de forme tubulaires dont le diamètre de leurs lumières est en moyenne  $2.40 \pm 0.24 \mu\text{m}$  (figure 27 et planche 1).

- Lapin 3 mois : Nous avons observé à ce stade, comme le montre la planche 1, au faible grossissement la formation de deux lobes séparés par une couche fibromusculaire, dont l'épaisseur est en moyenne  $258.27 \pm 9.77 \mu\text{m}$  (figure 25). Chaque lobe est donc formé d'une paroi fibro-musculaire, un tissu conjonctif et un épithélium développé avec des replis qui entoure une lumière de contour irrégulier et large avec parfois de petites quantités de produits de sécrétion. L'épithélium est cylindrique simple ou pseudostratifié, les noyaux de ces cellules sont clairs et volumineux d'une surface de  $7.42 \pm 0.36 \mu\text{m}^2$  en moyenne (figure 26 et planche 1).

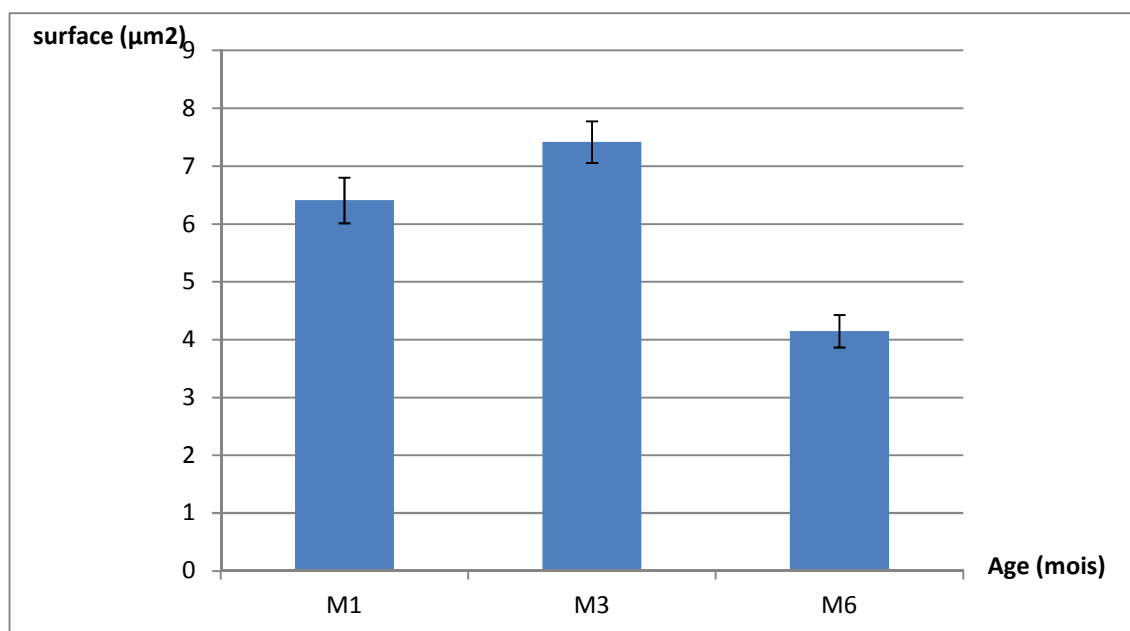
A partir de cet âge nos résultats montrent que les structures tubulaires observées chez le M1, sont mieux développées et présentent un aspect de tubules glandulaires et dont le diamètre est en moyenne  $5.17 \pm 0.36 \mu\text{m}$ , et leur nombre est devenu plus important (figure 27 et planche 1).

- Chez le lapin 6 mois la couche fibromusculaire forme une paroi plus épaisse avec une épaisseur en moyenne de  $478.62 \pm 43.56 \mu\text{m}$  (figure25 et planche 1). Elle entoure les deux lobes et elle est séparée de l'épithélium par un tissu conjonctif. Les deux lobes de la vésicule séminale à cet âge sont séparés au niveau de la zone centrale par un épithélium et un tissu conjonctif. L'épithélium a développé de longs replis qui s'enfoncent au centre d'une lumière large remplie de produits de sécrétions. L'épithélium est cylindrique simple ou pseudostratifié avec des noyaux clairs et volumineux d'une surface d'environ  $4.15 \pm 0.28 \mu\text{m}^2$  (figure26 et planche 1). Les tubules glandulaires sont très nombreux tapissés d'un épithélium prismatique simple, avec une lumière plus large par rapport à celle observée pour les M3 dont le diamètre est en moyenne  $10.71 \pm 1.22 \mu\text{m}$ . Ces derniers sont localisés principalement autour de l'épithélium de la zone centrale (figure 27 et planche 1).



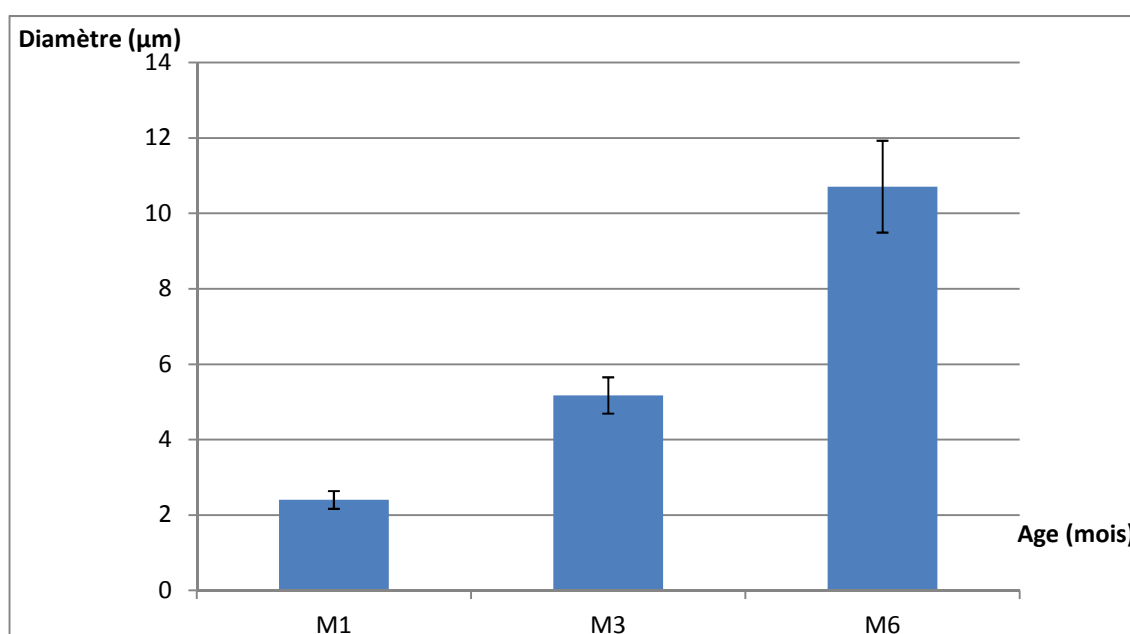
**Figure 25:** Variations de l'épaisseur du stroma fibromusculaire de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale au cours du développement.

L'épaisseur du stroma fibromusculaire de la vésicule séminale augmente avec l'âge et atteint sa valeur maximale chez les lapins de 6 mois.



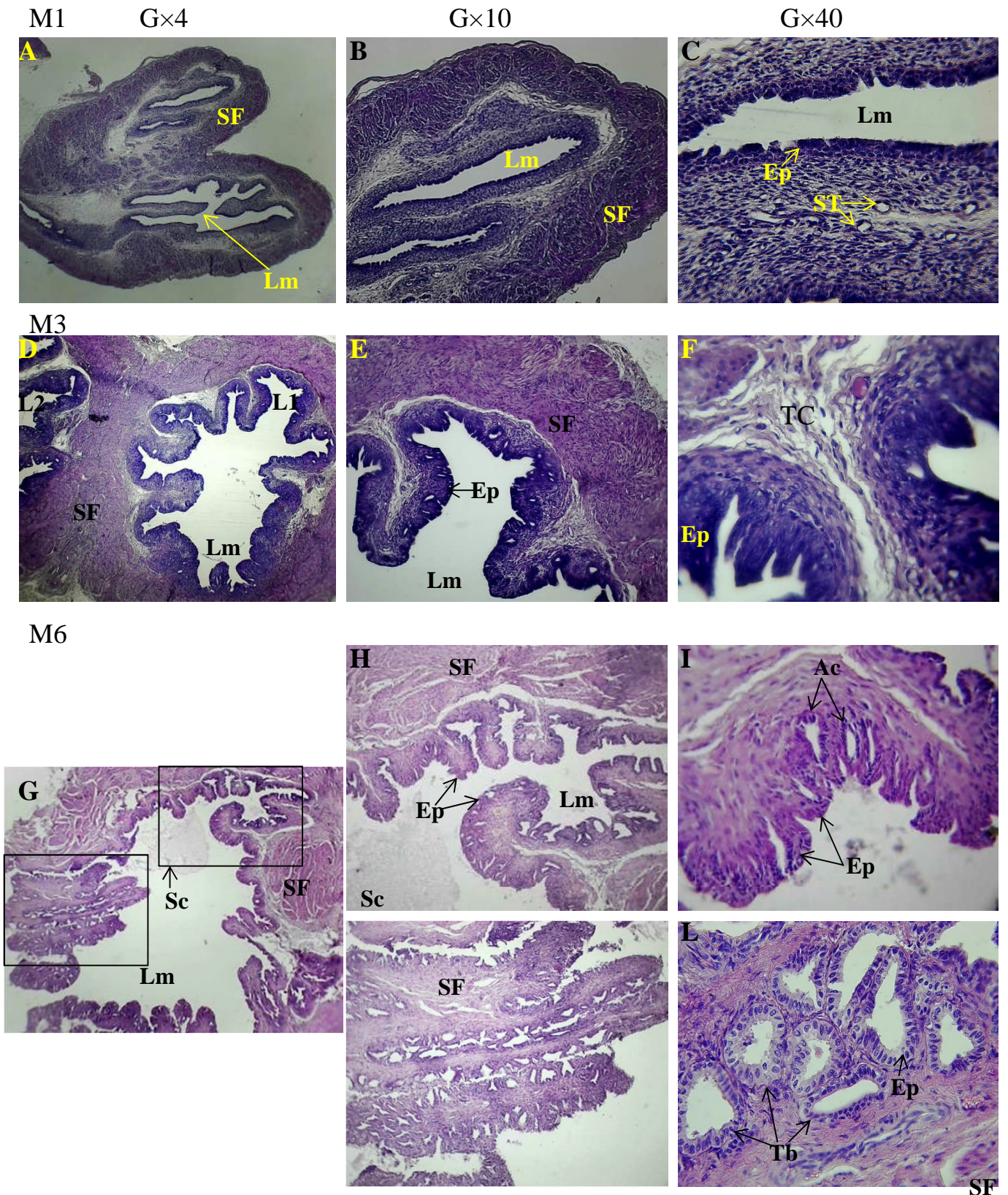
**Figure 26:** Variations de la surface des noyaux des cellules épithéliales de vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale au cours du développement.

La surface des noyaux des cellules épithéliales de la vésicule séminale est d'une valeur importante chez les lapins de 1 mois et atteint son maximum à l'âge de 3 mois, ensuite diminue à l'âge de 6 mois.



**Figure 27:** Variation de diamètre des tubules glandulaires de la vésicule séminale du lapin de la souche locale au cours du développement.

Le diamètre des tubules glandulaires de la vésicule séminale augmente au fur et à mesure que l'animal avance dans l'âge et atteint une valeur maximale à l'âge de 6 mois.



**Planche 1:** Structure histologique de la vésicule séminale du lapin de la souche locale en fonction de l'âge observée au microscope optique au grossissements: Gx4, Gx10 et Gx40. Ep: épithélium, L1: lobe 1, L2: lobe 2, Lm: lumière, TC: tissu conjonctif, Sc: secrétions SF: stroma fibromusculaire, Tb: tubules.

## II.2. Prostate

L'étude histomorphométrique que nous avons réalisée a permis d'étudier les structures histologiques de la prostate et leur développement pour les trois âges :

- Chez le lapin de 1 mois les coupes histologiques de la prostate colorées à l'Hématoxyline éosine montrent que le tissu est formé d'un tissu musculaire lisse très important et un tissu conjonctif riche en structures fibrillaires. A ce niveau, on peut observer quelques cellules épithéliales qui s'organisent autour d'une lumière très réduite ou inexistante (planche 2) d'un diamètre en moyenne  $1.92 \pm 0.35 \mu\text{m}$  (figure 30). Ces cellules épithéliales sont de petites taille, leurs hauteur est d'environ  $4.29 \pm 0.24 \mu\text{m}$  (figure 28 et planche 2) avec des petits noyaux denses d'une surface d'environ  $2.37 \pm 0.37 \mu\text{m}^2$  (planche 2 et figure 29).

- Chez le lapin de 3 mois nous avons observé une organisation périphérique du tissu fibromusculaire et du tissu conjonctif qui envoient des cloisons à l'intérieur délimitant ainsi des structures glandulaires de forme tubulo-acineuses. Ces dernières sont organisées en deux zones :

- ❖ une zone acineuse constituée de plusieurs lobules. Chaque lobule est entouré par un stroma constitué de tissu fibromusculaire et un tissu conjonctif, et bordé d'un épithélium prismatique simple. La hauteur de ces cellules épithéliales est en moyenne  $15.24 \pm 0.74 \mu\text{m}$  (planche 2 et figure 28) et les noyaux clairs et volumineux présentent une surface moyenne de  $8.59 \pm 0.6 \mu\text{m}^2$  (planche 2 et figure 29).

- ❖ une zone tubulaire formé d'un ensemble de tubules glandulaires tapissé d'un épithélium prismatique simple qui entoure des lumières régulières d'un diamètre en moyenne de  $26.37 \pm 5.66 \mu\text{m}$  (planche 3 et figure 30).

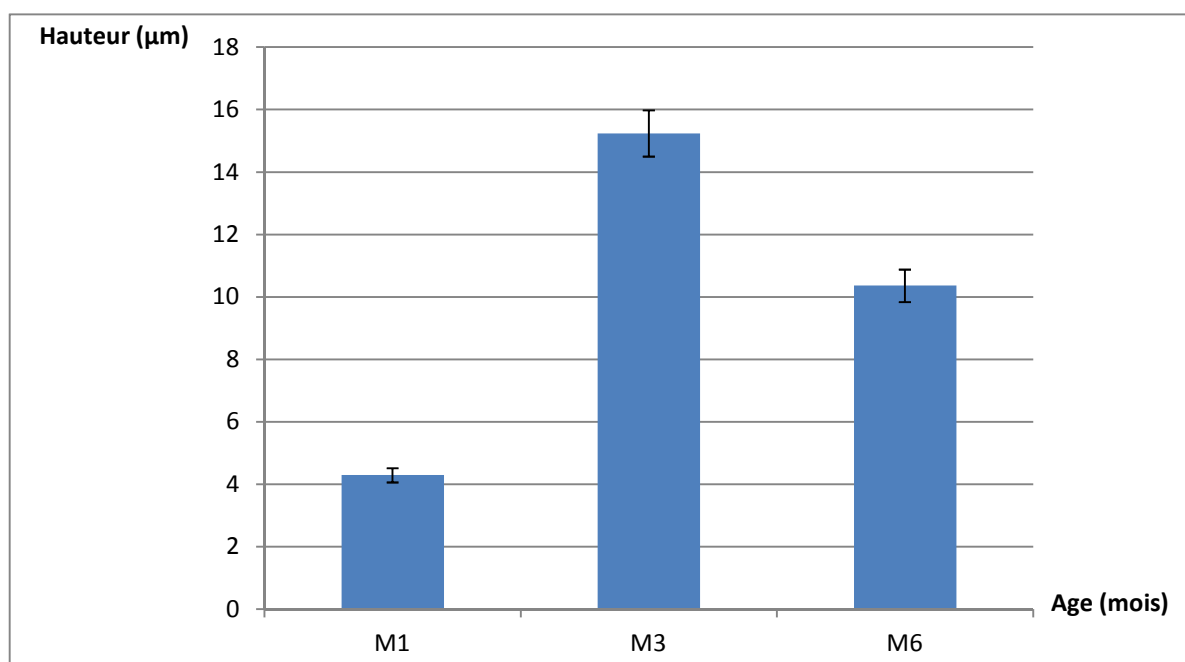
- Chez le lapin de 6 mois comme le montre la planche 2 et 3 nous avons constaté que le stroma fibromusculaire et le tissu conjonctif sont épais par rapport à ceux observés chez les animaux de 3 mois et envoient toujours des cloisons à l'intérieur de la glande. Les structures glandulaires sont mieux développées et les zones acineuse et tubulaire sont bien délimitées.

- ❖ La zone acineuse est composée comme pour la prostate des animaux de 3 mois de lobules ou chaque lobule est entouré d'une épaisse couche de tissu fibromusculaire et du tissu conjonctif et bordé d'un épithélium prismatique simple, ce dernier envoie de multiples arborisations vers le centre délimitant une lumière réduite est irrégulière (planche 2). La hauteur des cellules épithéliales des acinis est en moyenne  $10.36$

$\pm 0.52 \mu\text{m}$  (figure 28), les noyaux sont plus clairs et d'une surface moyenne d'environ  $6.93 \pm 0.41 \mu\text{m}^2$  (figure 29).

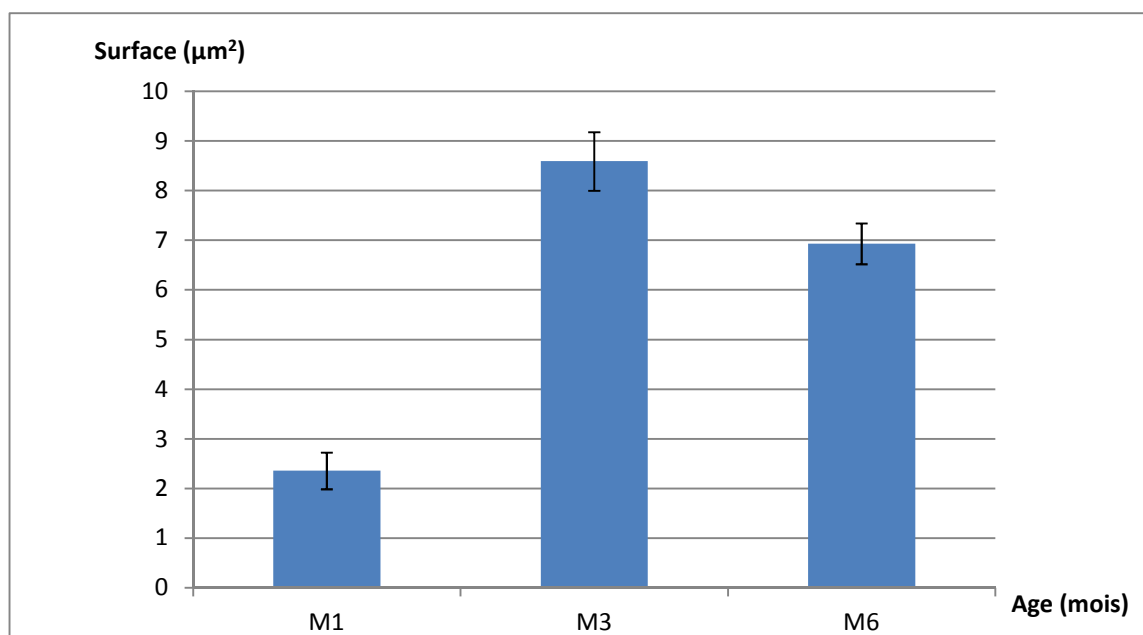
- ❖ Dans la zone tubulaire, nous avons observé un nombre très important de tubules glandulaires bordés d'un épithélium prismatique simple entourant de larges lumières dont le diamètre est en moyenne  $22.02 \pm 3.45 \mu\text{m}$  (planche 3 et figure 30).

L'analyse statistique comparée des variations morphométriques de la hauteur des cellules épithéliales, la surface de leurs noyaux ainsi que le diamètre de la lumière des tubules glandulaires sont représentés sur les figures 28, 29 et 30, respectivement chez les trois groupes d'âge.



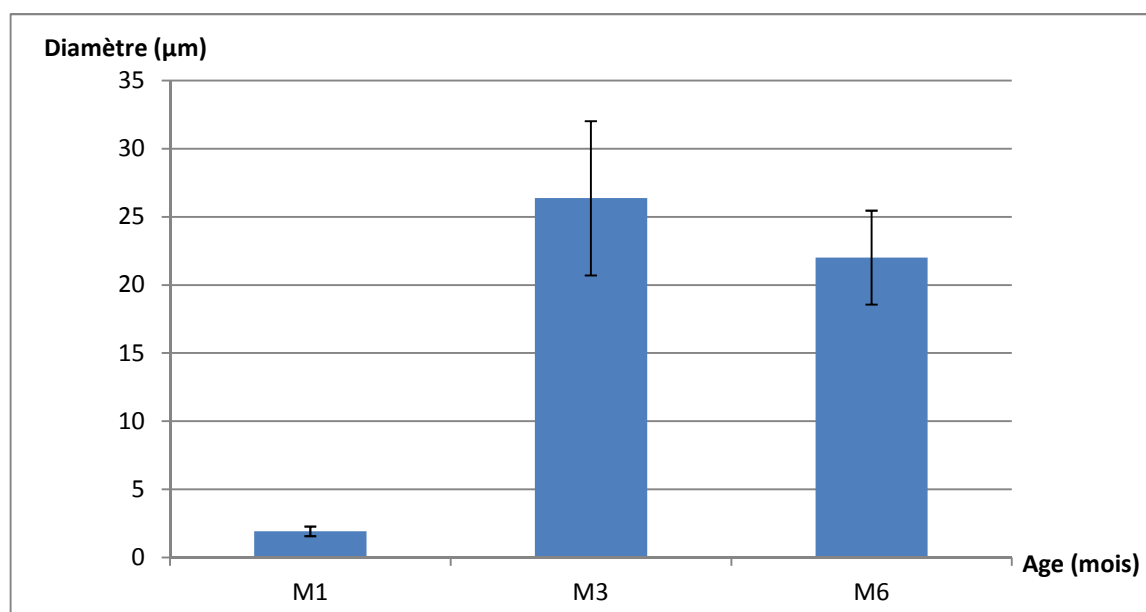
**Figure 28:** Variations de la hauteur des cellules épithéliales de la prostate du lapin de la souche locale au cours de développement.

La hauteur des cellules épithéliales de la prostate augmente considérablement de l'âge de 1 mois jusqu'à 3 mois ensuite elle diminue un peu à l'âge de 6 mois.



**Figure 29:** Variations de la surface des noyaux des cellules épithéliales de la prostate du lapin de la souche locale au cours de développement.

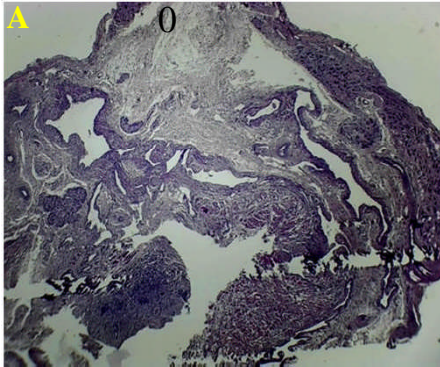
La surface des noyaux des cellules épithéliales augmente considérablement de 1 mois jusqu'à 3 mois, ensuite elle diminue légèrement à l'âge de 6 mois.



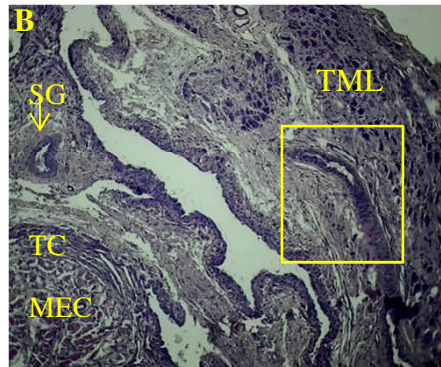
**Figure 30:** Variations du diamètre de la lumière des structures tubulaires de la prostate du lapin mâle de la souche locale au cours du développement.

Le diamètre de la lumière des structures tubulaires de la prostate augmente considérablement de 1 mois jusqu'à 3 mois, ensuite il diminue légèrement à l'âge de 6 mois.

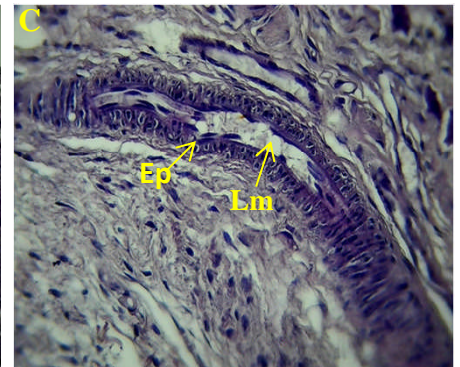
M1 G×4



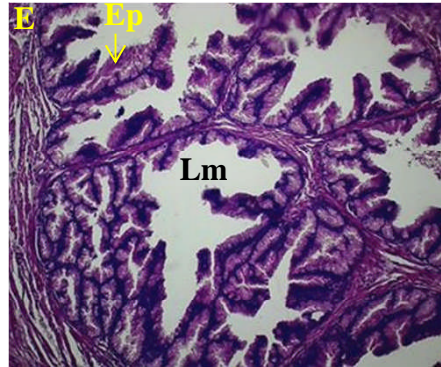
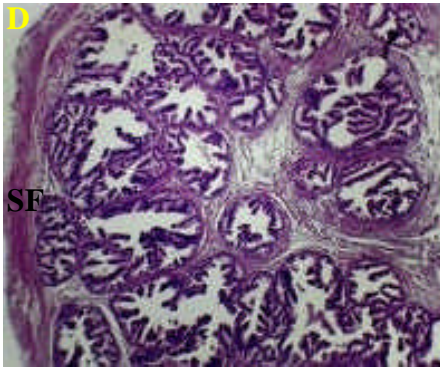
G×10



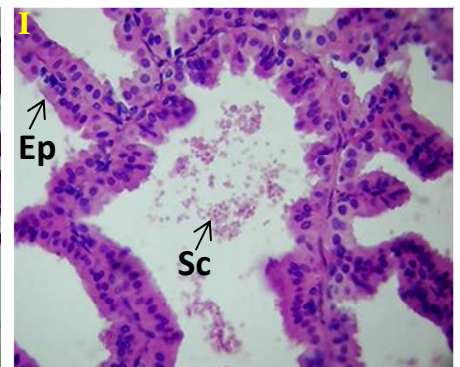
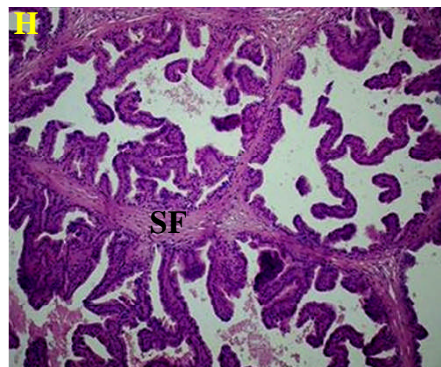
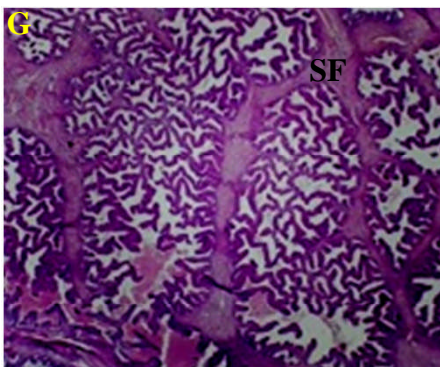
G×40



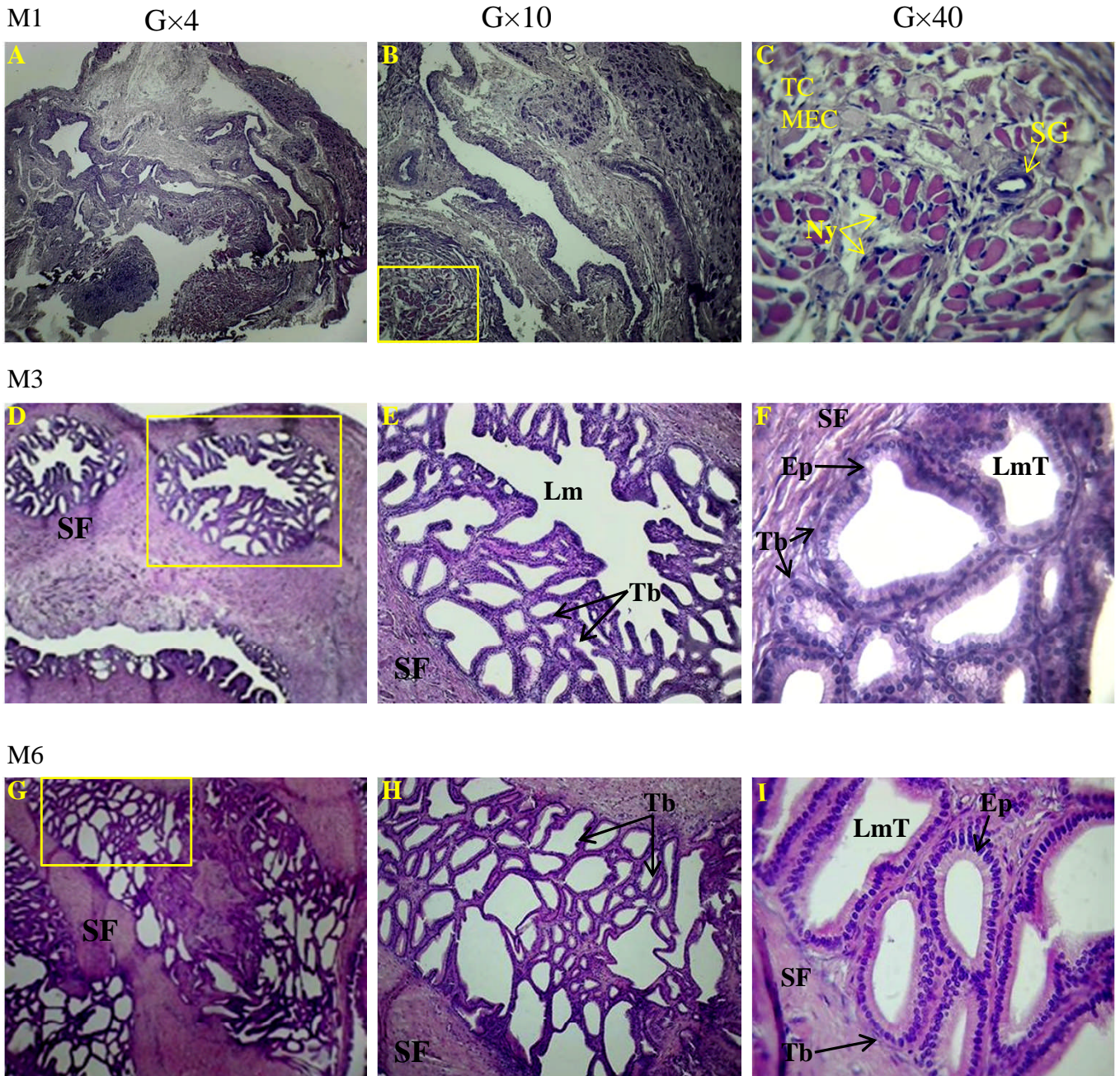
M3



M6



**Planche 2:** Structure de la zone acineuse de la prostate du lapin de la souche locale en fonction de l'âge observée au microscope optique au grossissements: G×4, G×10 et G×40. Ep: épithélium, Lm: lumière, MEC: matrice extracellulaire, Sc: sécrétions, SF: stroma fibromusculaire, TC: tissu conjonctif, TML: tissu musculaire lisse.



**Planche 3:** Structure de la zone tubulaire de la prostate du lapin de la souche locale en fonction de l'âge observée au microscope optique au grossissements: G×4, G×10 et G×40. Ep: épithélium, Lm: lumière, LmT: lumière tubulaire, MEC: matrice extracellulaire, TC: tissu conjonctif, Tb: tubule glandulaire, Sc: sécrétions, SG: structures glandulaires, ST: structures tubulaires

# Discussion

## I. Anatomie de la vésicule séminale et de la prostate du lapin de la souche locale

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude histologique des deux glandes annexes, la prostate et la vésicule séminale de l'appareil reproducteur du lapin mâle de la souche synthétique au cours du développement. Pour cela, nous avons analysé les résultats histologiques par une étude morphométrique des structures des deux glandes annexes du lapin à différents âges à savoir lapins de 1 mois, de 3 mois et de 6 mois.

Du point de vue anatomique, la vésicule séminale du lapin de la souche locale est impaire et bilobée, Cette description est similaire à celle donnée par Skonieczna et *al.*, (2019) qui ont décrit la vésicule séminale des lapins de la population blanche comme un sac aplati dorso-ventralement bilobée à son extrémité céphalique et s'étendant bilatéralement entre l'ampoule du canal déférent et la proprostate. L'ampoule du canal déférent se rétrécit progressivement dans un tube pour finalement déboucher dans la vésicule séminale. Cette dernière se rétrécit à son tour un peu plus loin dans la partie distale formant un triangle avec le sommet dirigé ventralement.

Cependant cette structure est différente de celle de l'homme et des autres mammifères qui possèdent deux glandes vésiculaires (Skonieczna et *al.* 2019).chez l'homme, le cheval et le rat elles ont une forme sacculaire, tandis que chez le porc et le taureau elles sont compactes et multilobées (Chaves et *al.*, 2012 et Adenrele et *al.*,2014). Chez certaines espèces de rongeurs, elles possèdent une structure tubulaire ramifiées (Chaves et *al.*, 2012 ). Par exemple, chez l'aulacode elle est sous forme d'un tube allongé et ramifié qui présente un contour en forme de Y (Mbougua, 2011 ; Adenrele et *al.*, 2014). Chez les chats, les chiens, les marsupiaux, les cétacés et certains primates insectivores les vésicules séminales sont absentes (Chaves et *al.*, 2012).

Concernant la prostate du lapin de la souche locale, elle est volumineuse est divisée en trois parties proprostate, prostate et paraprostate. Holtz et Foote (1978) ont donné une autre division anatomique pour la prostate en distinguant quatre parties, proprostate et prostate situées dorsalement à l'urètre ; et deux paraprostates qui sont situées latéralement à la proprostate et l'urètre.

Chez les carnivores la prostate est la glande accessoire la mieux développée, chez le chien elle se présente sous forme de deux lobes hémisphériques droit et gauche (Wheater et *al.* 2001), contrairement à celle du lapin de la population blanche, qui est formées de quatre parties (Skonieczna et *al.* 2019).

Chez les rongeurs la structure anatomique de la prostate diffère d'une espèce à une autre. Chez le viscacha *Lagostomus maximus maximus* elle est impaire et formée de deux lobules reliés par un isthme. Elle entoure complètement l'urètre et présente quatre régions bien définies : crânienne, caudale, ventrale et dorsale (Chaves et *al.*, 2010). Cependant chez l'aulacode *Thryonomys swinderianus* la prostate est une glande paire et lobulée, la prostate droite est composée de quatre lobes distincts : lobe crâniens, dorsal, latéral et ventral par rapport à la vessie tandis que la prostate gauche présente des lobes indistincts (Adebayo et *al.*, 2014).

Chez l'humain la prostate est unilobaire et contient trois zones : la zone centrale, la zone de transition et la zone périphérique (Toivanen et Shen, 2017).

## **II. Développement morphologique de la vésicule séminale et de la prostate du lapin de la souche locale**

L'étude histomorphométrique de la vésicule séminale et de la prostate chez le lapin de la souche locale réalisé dans ce travail a permis la description comparée des deux tissus prostatiques et celui de la vésicule séminale à différents âges : lapins de 1 mois, de 3 mois et de 6 mois. Ces trois âges correspondent aux différents stades de croissance et surtout de différenciation des deux glandes annexes chez le lapin. Ils sont accompagnés par des changements hormonaux, morphologiques et comportementaux. Ce développement suit les phases suivantes : phase infantile qui s'étale de la naissance jusqu'à 40 jours, phase prépubertaire qui débute vers l'âge de 40 jours, et caractérisée par une augmentation accrue de la testostérone et de la FSH en circulation (entre 40 et 60 jours), ainsi qu'une augmentation des niveaux de DHT de 40 à 90 jours (Berger et *al.*, 1982). Enfin, la phase de la puberté qui est atteinte, selon Maccari et Machado (1978) et Sebbagh (1983), à partir de 24 semaines (6 mois) et correspondant au stade à partir duquel l'éjaculat possède les mêmes caractéristiques physiques et chimiques chez l'adulte.

### **II.1. Vésicule séminale**

D'après les résultats que nous avons obtenus, nous avons constaté des variations structurelles de la vésicule séminale chez les trois groupes d'animaux. Les plus remarquables concernant l'épaisseur des parois fibromusculaire de la vésicule séminale du lapin, la surface des noyaux de l'épithélium séminale et le diamètre des tubules glandulaires.

En effet, la paroi fibromusculaire qui recouvre le tissu séminale, s'épaissit au fur et à mesure que l'animale avance en âge. En effet chez les lapins de 1 mois, son épaisseur est en

moyenne 143.77 $\mu$ m et augmente jusqu'à 478.62 $\mu$ m en moyenne à l'âge de 6 mois. Cette augmentation pourrait être expliquée par le rôle du tissu musculaire lisse largement distribué au niveau de cette paroi, dans la contraction de la glande lors de l'émission du liquide séminale dans l'urètre d'après (Kayser, 1976 et Maillet, 1985), surtout que les cellules musculaire de la paroi des organes génitaux mâles deviennent de plus en plus sensibles à la testostérone (Maillet, 1985).

En plus de l'épaississement de la paroi fibromusculaire de la vésicule séminale avec l'âge, nos résultats morphométriques, concernant la surface des noyaux des cellules épithéliales, ont montré chez les lapins de 1 mois, une grande surface qui continue d'augmenter chez les lapins de 3 mois et atteint sa valeur maximale. Cependant, cette surface diminue légèrement chez le lapin de 6 mois.

En effet, les lapins âgés de 1 mois sont en période de croissance (Vézinhet, 1968) qui, selon ce dernier auteur, la croissance pondérale chez le lapin n'atteint la pleine efficacité qu'au bout de 100 jours d'âge (14 semaines), mais sans atteinte de la maturité des organes reproducteurs considérant que la maturité sexuelle chez le lapin de la population blanche est atteinte vers 30 à 32 semaines (Lebas, 2009).

Ensuite chez les lapins de 3 mois les animaux sont toujours en phase de croissance (Vézinhet, 1968) mais rentre en phase prépubéritable (Berger, 1982) ou on observe, en plus de l'activité mitotique une activité sécrétoire que peut avoir la vésicule séminale à cet âge qui est caractérisé d'après Berger *et al.*, (1982) par une augmentation de la testostérone et la DHT de 40 à 90 jours. Aussi Luke and Coffey (1994) et Thompson (2001), rapportent que le développement, la différenciation et le fonctionnement de la vésicule séminale sont régulés par la forme active de la testostérone, la DHT qui est produite par la conversion de la testostérone sous l'action de l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase au niveau de la glande. Selon Chaves *et al.* (2010) ; Chaves *et al.* (2012) et Adenrel (2014), l'action de ces androgène au niveaux des cellules épithéliale de cette glande dépend de la formation de complexe DHT- AR. Ces récepteurs sont localisés au niveau des cellules épithéliales de la glande responsable de la synthèse et de la sécrétion du liquide séminale sous l'effet des androgènes principalement la testostérone (Luke et Coffey, 1994 ; Chaves 2010 ; Thompson, 2011 et Skonieczna *et al.* 2019).

En parallèle, chez les lapins âgés de 6 mois, la surface nucléaire moyenne de l'épithélium séminale est moins importante que celle observée chez les animaux d'âges inférieurs (1 mois et 3 mois). Ceci peut être lié au faite que l'animale a probablement achevé

sa croissance à cet âge (Vézinhet, 1968). Néanmoins, elle reste importante vu que le lapin est en puberté donc il assure une activité sécrétoire importante (Macari et Machado, 1978). Le liquide séminal secrété par la vésicule séminale est riche en substrats énergétiques, en agents tampons et en antioxydants produits pour maintenir la capacité fonctionnelle du sperme (Adenrele et *al.*, 2014 et Skonieczna et *al.* 2019). Cette glande a la plus forte concentration de prostaglandines, une hormone lipidique que l'on retrouve toutefois dans toutes les glandes génitales accessoires. Les prostaglandines sont responsables de la contraction du muscle lisse et on pense qu'elles stimulent la contraction de la capsule testiculaire, des tubes séminifères, de l'épididyme, du canal déférent, du col de l'utérus et du corps utérin (Adenrele et *al.*, 2014).

## II.2. Prostate

En plus de la vésicule séminale, Nous avons étudié l'histologie d'une autre glande annexe de l'appareil reproducteur du lapin mâle, la prostate. Ceci toujours chez les trois groupes d'animaux, les animaux de 1 mois, 3 mois et 6 mois.

Nous avons observé que chez les lapins de 1 mois le tissu musculaire lisse est localisé dans une petite partie de la glande, la majeure partie est constituée d'un tissu conjonctif avec quelques structures glandulaires en début de formation. Selon Martin et *al.* (2004), ce tissu produit des facteurs tels que le KGF ( Kératinocyte Growth Factor) qui exerce par une action paracrine sur les cellules épithéliales une induction de la croissance et de la différenciation, et d'une matrice extracellulaire riche, qui probablement assure la motilité des cellules et la mise en place des structures glandulaires (Hossam et *al.*, 2007 ; Sidi A et *al.*,2011 ; Éric Theveneau et Nicolas David 2014), au sein de ce tissu se développe l'angiogénèse tissulaire indispensable à la croissance et la fonction prostatique ( Martin et *al.*, 2004).

Les cellules épithéliales sont de petites tailles avec de petits noyaux denses ce qui pourrait indiquer que les lapins sont toujours en phase infantile caractérisée par de faibles concentrations plasmatiques de FSH et de testostérone (Boussit, 1989) qui sont indispensables pour la croissance, la différenciation et le fonctionnement de la glande prostatique (Bruchovsky et *al.*, 1975 ; Hayward, 1996 ; Bianco et *al.*, 2002 et Martin et *al.*, 2004).

Par ailleurs, pour les lapins de 3 mois nous avons remarqué l'organisation du tissu fibromusculaire en une paroi entourant la totalité de la glande. En plus, la différenciation des structures glandulaires et tubulaires en glandes tubulo-acineuses est remarquable. La taille des cellules a donc augmenté et leurs noyaux sont plus volumineux. En effet, à ce stade les lapins sont en phase pré-pubertaire qui est marquée par l'élévation des androgènes et des

gonadostimulines (Berger et *al.*, 1982) favorisant la différenciation de la glande prostatique (Bruchovsky et *al.*, 1975), mais également sa croissance (Vézinhet, 1968) d'où une forte activité mitotique et sécrétoire. De plus, la présence des sécrétions dans la lumière des glandes pourrait indiquer l'élévation des androgènes et des gonadostimulines à cet âge (Berger et *al.*, 1982). En effet, selon Bruchovsky et *al.* (1975) et Niu et *al.*, (2003) la prostate est un organe sensible à la testostérone est nécessaire pour sa physiologie. L'étude de Niu et *al.* (2003) a démontré que l'épithélium et le stroma fibromusculaire de la prostate sont sous le contrôle des androgènes car après castration les cellules stromales y compris les cellules musculaires lisses diminuent et subissent des modifications pathologiques en série d'atrophie et d'apoptose. De même, l'étude de Kumar et Majumder, (1995) a révélé que les androgènes principalement la testostérone régulent la croissance de la prostate et maintiennent son épithélium et l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la glande. D'après ces mêmes auteurs, le retrait de cette hormone entraîne une involution tissulaire accélérée dans la prostate et une réduction de son poids. L'évolution de cette glande sous l'effet de ces hormones, lui permet d'assurer ses diverses fonctions qui sont, selon Kumar et Majumder (1995), par sa masse et sa musculature, elle participe au contrôle de la production d'urine par la vessie et en tant que glande exocrine, elle fournit au liquide séminale un spectre de petites molécules et d'enzymes telles que la fibrinolyse, la coagulase et d'autres enzymes qui facilitent la fertilité et participent à la coagulation du sperme. Le liquide produit par la prostate garantit donc la viabilité des spermatozoïdes en réduisant l'acidité de l'urètre et améliore leur mobilité en sécrétant certains facteurs comme l'albumine qui stimule la motilité des spermatozoïdes. La phosphatase acide prostatique est impliquée directement dans la nutrition des spermatozoïdes. Ceci en hydrolysant la phosphorylcholine en choline. En tant que glande endocrine, la prostate aide le métabolisme rapide de la testostérone à produire la DHT qui est un androgène plus puissant. Aussi, le taux élevé de zinc dans le plasma séminale humain semble provenir principalement de la sécrétion prostatique qui agit comme un agent antibactérien.

La paroi fibromusculaire s'épaissit en allant vers la zone tubulaire cela pourrait être expliqué par le rôle du tissu musculaire lisse dans la contraction de la glande lors de l'émission du liquide séminale vers l'urètre d'après (Kayser, 1976 et Maillat, 1985). Nous avons aussi constaté l'augmentation de la lumière des tubules qui semblerait avoir un rôle dans le passage du liquide séminale vers l'urètre.

Pour les lapins de 6 mois, nous avons constaté la même organisation des structures histologiques avec celles présentes chez les lapins de 3 mois mais avec des structures plus

visibles et bien délimitées. La zone acineuse est constituée de lobules entourés d'une mince couche du stroma fibromusculaire et du tissu conjonctif. L'épithélium de ces lobules est prismatique simple et envoie d'abondantes arborisations vers la lumière. Selon Martin et *al.* (2004) ces cellules épithéliales expriment des récepteurs aux androgènes qui sont nécessaires pour la sensibilité et la régulation de la fonction prostatique sous l'effet des androgènes chez l'adulte. La zone tubulaire est formée de nombreux tubules glandulaires tapissés d'un épithélium prismatique simple qui entoure une large lumière. Ces deux zones sont séparées par une épaisse couche fibromusculaire.

Cette organisation en deux zones du tissu prostatique chez le lapin de la souche locale est comparable à celle décrite par l'étude de Vàsquez et Del Sol (2002), sur le complexe prostatique du lapin *Oryctolagus cuniculus*. Cette dernière a révélé une différence histologique entre les différents lobes de la prostate du lapin. Le tissu prostatique est constitué d'un stroma formé du tissu conjonctif, tissu musculaire lisse, fibres de collagène, réticulaires et peu de fibres élastiques. Les glandes sont de type acineuses entourées d'un tissu musculaire lisse irrégulier. L'épithélium de chaque acini est constitué de cellules prismatiques simples qui se projettent dans la lumière. Ces projections sont soutenues par un mince stroma de tissu conjonctif. La prostate est formée d'acini glandulaires avec des calculs sphériques dans la lumière. L'épithélium est prismatique. Le stroma est peu abondant est constitué de principalement en fibres élastiques, collagènes et réticulines et de cellules musculaires lisses disposés autour de chaque acini. Les paraprostates sont constitués d'acini glandulaires formées de deux types de cellules épithéliales : prismatiques qui entourent une lumière avec des calculs sphériques et pyramidales entourant une petite lumière. Ces deux types d'épithélium sont présents séparément ou ensemble dans chaque glande.

En outre, l'étude histologique de la prostate du rat des rosseaux faite par Adebayo et *al.* (2014) a également révélé une organisation en différentes zones du tissu prostatique. Chaque lobe de la prostate est couvert d'un tissu conjonctif mince, dense et irrégulier qui envoie des trabécules dans le tissu glandulaire en le divisant en lobules. Chaque lobule est entouré d'un stroma fibromusculaire et constitué d'un épithélium sécréteur avec des plis. Deux types de lobules histologiquement distincts, correspondant aux deux zones de la glande ont été reconnus. La zone centrale qui est la partie la plus proche de l'urètre pelvien, qui a des lobules avec des contours presque ronds, et d'abondants plissages épithéliaux qui occupent presque toute la lumière, le tissu fibromusculaire est épais. La zone périphérique correspond à la partie

distante de l'urètre, présente des lobules à lumière large et relativement moins du tissu fibromusculaire. L'épithélium de sécrétion est le même pour les deux zones formé de simples cellules cubiques et peu de cellules basales.

En parallèle, l'étude histologique de Chaves et *al.* (2010) sur la prostate de vescacha a démontré la présence de deux régions, la zone centrale et la zone périphérique avec différentes caractéristiques histologiques. Dans la zone périphérique il y a des glandes tubulo-alvéolaires formés d'un épithélium prismatique qui entoure une lumière large et irrégulière alors que l'épithélium de la zone centrale est plus haut et forme des plis entourant une lumière réduite.

En fin, la taille des cellules et la surface des noyaux de l'épithélium prostatique des lapins de 6 mois de notre étude a révélé des valeurs inférieures à celle des lapins de 3 mois mais qui restent toujours importantes ce qui pourrait indiquer que la glande est en activité sécrétoire, selon Macari et Machado (1978) la puberté peut être atteinte à partir de 24 semaines c'est-à-dire à partir de 6 mois chez le lapin de la population blanche.

# Références bibliographiques

L'appareil reproducteur mâle du lapin se développe en fonction de l'âge dès le stade foetal jusqu'à l'âge adulte. Au cours de cette période les glandes annexes subissent des changements histologiques et morphométriques importants pour leur fonctionnement.

Selon les résultats obtenus de cette étude portant sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et la structure des glandes annexes : prostate et vésicule séminale du lapin mâle de la population locale, nous avons conclu que les poids des animaux et des deux glandes augmentent progressivement de 1 mois à 6 mois.

Anatomiquement, la vésicule séminale du lapin est une glande impaire et bilobée. La prostate est volumineuse et divisée en trois parties : proprostate, prostate et paraprostate.

Histologiquement, la vésicule séminale est formée de deux lobes entourés d'un stroma fibromusculaire et tapissés d'un épithélium pseudostratifié avec des plis entourant une lumière. La prostate est divisée en deux zones : une zone acineuse formé de lobules en forme d'acinis tapissé d'un épithélium prismatique simple, et une zone tubulaire formée de tubules glandulaires tapissés d'un épithélium formé de cellules prismatiques simples dont le rôle est la synthèse et la sécrétion du liquide séminal. Ces résultats sont comparables à ceux observés chez la population blanche largement étudiée.

En outre, l'étude histomorphométrique des deux glandes révèle une évolution de leurs structures histologiques en fonction de l'âge à savoir : la hauteur des cellules épithéliales, la surface des noyaux, l'épaisseur du stroma fibromusculaire et le diamètre de la lumière des tubules. En effet, au niveau de la vésicule séminale la paroi fibromusculaire s'épaissit, le nombre des tubules et le diamètre de leur lumière augmentent en fonction de l'âge par contre la surface des noyaux diminuent chez les lapins de 6 mois par rapport à celle de 1 et de 3 mois. Ceci témoigne des remaniements morphologiques et histologiques se traduisant par des mécanismes de prolifération et de différenciation durant l'âge de 1 mois jusqu'à l'âge pubère.

Au niveau de la prostate, l'évolution est très remarquable, à l'âge de 1 mois la majeure partie de la glande est formée du tissu conjonctif et de matrice extracellulaire, les structures glandulaires sont en début de formation, les cellules épithéliales et leurs noyaux sont de petites tailles. En avançant dans l'âge, les structures s'organisent et se différencient en glandes tubulo-acineuses dont la hauteur des cellules épithéliales ainsi que la lumière des tubules augmentent par contre la surface des noyaux diminue.

Ces données histomorphométriques ont permis une meilleure connaissance des différents changements structuraux des glandes annexes en fonction de l'âge de la souche locale.

A l'issue de cette étude, il serait donc intéressant de la compléter par :

- L'étude structurelle et fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire en fonction de l'âge.
- Augmenter l'effectif des animaux utilisés.
- L'étude sur l'effet des androgènes sur le fonctionnement des glandes annexes en étudiant la distribution des récepteurs aux androgènes au niveau de ces deux glandes au cours du développement.
- L'étude de la composition chimique du liquide séminale sécrété par ces glandes à chaque stade.

# Références bibliographiques

- Adebayo AO., Akinloye AK., Olukole1 SG., Ihunwo AO., et Oke1 BO.(2014).** Anatomical and Immunohistochemical Characteristics of the Prostate Gland in the Greater Cane Rat *Thryonomys swinderianus*.
- Adenrele O., Adebayo K., Akinloye, Samuel G., Olukole1, Allard S., Addin P., Gouédard L., Clemente N., Josso N., Orgebin-Crist, M.C., Picard JY. et Xavier F. (2000).** Molecular mechanisms of hormone-mediated Mullerian duct regression : involvemeat of beta-catenin. *Dev.camb. Engl.* 127, 3349. 3360.
- Alvarino MR. (1993).** Control de la reproduction en el conejo. 1 ier édition. IRYDA, mundi-persa,137p.
- Alvarino. JMR. (2000).** Reproductive performance of male rabbits. In : Proc. 7 th world rabbit congr, valencia Jul., 2000. Vol. A : 13-35.
- Amadi O. Ihunwo, Bankole O., Oke1(2014).** Structural, ultrastructural and immunohistochemical analysis of the vesicular gland in the male greater cane rat *Thryonomys swinderianus*.
- Amann RP. et Laambiase JL. (1967).** The male rabbit. I. changes in semen characteristics and sperm outup between puberty and one year of age. *J. Reod. Fert.* 14 :329-332.
- Andersson S., Berman DM., Jenkins EP. et Russel DW. (1991).** Deletion of steroid 5 alpha-reductase 2 gene in male pseudohirmaphrodisme. *Nature* 354. 159. 161.
- Andrews WV., Staley DD., Huckle WR., Conn PM. (1986).** Stimulation of luteinizing hormone(LH) release and phosphlipid breakdown by guanosine triphosphate in permeabilized pituitary gonadotrope : antagonist action suggests association of a G proteinand gonadotropin-releasing hormone receptor. *Endocrinology* 119 : 2537-2546.
- Aroua S. (2008).** Régulation différentielle de l'expression des gonadotropines ( LH et FSH) chez l'anguille européenne *Anguilla Anguilla*. Université Pierre et Marie Curie, pp 249.
- Arvis G. (1987).** Andrologie I. 1<sup>er</sup> édition Maloine, Paris. Pp 81-105.
- Arvyl L., More J. (1974).** Atlas d'histologie du lapin. P 227-249.
- Barone R. (1984).** Anatomie comparée des mammifères domestiques ; Tome 3: splanchnologie1 : appareils digestif et respiration. Paris : vigot- 896p.
- Barone R. (1990).** Anatomie comparée des mammifères domestiques (tome 4 : splanchnologie II, appareil urogénitale, fœtus et ses annexes péritoines et topographie abdominal).

**Belchetz PE., Plant TM., Nokai Y., Keoghe J. et Knobil E (1978)** Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone. *Science* 202: 631-633

**Berger M., Jean-Faucher CH., De-Tuckheim M., Veysièrè G., Blanc MR., Poirier J-C et Jean C. (1982).** Testostérone, Luteinizinghormone (LH) and follicule stimulating hormone (FSH) in plasma rabbit from birth to adulthood. Correlation and bahavioral developpement. *Acta encorinal.* 99 :459-465.

**Berthezen F., Gharib CI., Orgiazz J. (1970).** Le système endocrine. Edition simepse, pp 32-65.

**Bianco JJ., Handelsman DJ., Pedersen JS. et Risbridger GP., (2002).** Direct response of the murine prostate gland ans seminal vesicles to estradiol. *Endocrinology*, 143, 4922-4933.

**Boursnell JC., Jonson P. et Zamora Y. (1962).** An electrophoretic and ultracentrifuge study of baor seminal plasma. *Biochim Biophys Acta* 63 : 374-381.

**Boussit D. (1989).** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture chez le lapin. Edité par l'association française de cuniculture ; diffusion Lavoisier TEC et DOC : 240p. in Lakabi 2017.

**Bruchovsky N. Lesser B. Van Doorn E. et Craven S. (1975).** Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate. *Vitam Horm* ; 33 :61-102.

**Burbuch H., Peter J., Simon M., Lukman, Murphy D. et Harlod Gainer (2001);** Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system vol 81, no: 3 July *physiological reviews* 1198-1245.

**Caraty A., Duittoz A., Pelletier J., Thiéry JC., Tillet Y. et Bouchard P. (2001)** Libération pulsatile des gonadotropines, de la prolactine et de la GH. Le controle de la pulsativité de LH. In: “ la reproduction chez les mammifères et l'Homme”, C Thibault, MC Levasseur, ed Ellipse, chap 4, pages 85-98.

**Chaves EM., Aguilera-Merlo C., Cruçen OA., Fogal T., Piezzi R., Scardapane L. et Dominguez S. (2012).** Seasonal morphological variations and age- related changes of the seminal vesicle of viscacha ( *Lagostomus maximus maximus*) : an ultrastructure and immunohistochemical study . *Anat Rec*, 295: 886- 895.

**Chaves EM., Aguilera-Merlo C., Fillipa V., Mohamed F., Dominguez S and Scardapane L. (2010).** Anatomical, histological and immunohistochemical study of the reproductive system accessory glands in male viscacha (*Lagostomus maximus maximus*). *Anatomia Histologica Embriologia*.

**Clarkson J. et Herbison AE. (2006).** Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus, sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 147 : 5817-5825.

**Costello LC. et Franklin RB. (1994).** Effect of prolactin on the prostate. *Prostate*. 24(3) : pp 162-166.

**Dadoune JP., Hadjisky P., Vendrey E., Siffroi J P. (2000).** *Histologie*. Ed médecin science Flammarion, 2<sup>ème</sup> édition, pp 207-20 hormone receptor. *Endocrine* 4 : 207-212.

**Davidson JS., Flanagan CA., Zhou W., Becker II., Elario R., Emeran W., Sealfon SC. et Millar RP, (1995).** Identification of N-glycosylation sites in the gonadotropin-releasing hormone receptor : role in receptor expression but not ligand binding. *Mol cell Endocrinol* 107 : 241-245.

**Davidson JS., Flanagan CA., Davies PD., Hopgood J., Myburgh D., Elario R., Millar RP., Forrest-Owen W. et Mc Ardle CA. (1996).** Incorporation of an additional glycosylation site enhances expression of functional human gonadotropin-releasing.

**Defalco T., Takahashi, S et Capel B., (2011).** Two distinct origins for Leydig cell progenitors in the fetal testis. *Dev. Biol.* 352, 14-26.

**Derouiche L. (2016).** Exposition développementale à l'éthinylestradiol et fonction de reproduction chez la souris : effets neuroendocrines et comportementaux.

**Dupouy JP. (1993).** *Hormones et grandes fonctions* (tome 1), édition marketing (Paris) pp 87-65.

**Encha-Razavi F. et Escudier E. (2008).** *Embryologie humaine : de la molécule à la clinique*. 4<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson, 359p.

**Fliers E, N. V. U. AM, Wiersinga W. M., Visser T. J et Swaab B. F (1994)** distribution of thyrotropin releasing hormone (TRH) containing cells and fibers in the human hypothalamus, pp 54-62.

- Fujimoto N., Akimoto Y., Suzuki T., Kitamura S. et Ohta S. (2006).** Identification of prostatic- secreted proteins in mice by mass spectropetric analysis and evaluation of lobe-specific and androgen-dependent mRNA expression. *J Endocrinol*; 190(3): 793-803.
- Fujimoto N., Suzuki T., Ohta S. et Kitamura S. (2009).** Identification of rat prostatic secreted proteins using mass spectrometric analysis and androgen-dependent mRNA expression. *J Andiol* ; 30(6): 669-78.
- Furutani Y., Kato A., Kawai R., Fibriani A., Kojima S. et Hiros S. (2004).** Androgen dependent expression, gene strusture and molécular évolution of guinea pig caltrin II. A WAP- motif protein. *Biology of reproduction*, 71 : 1583-1590.
- Girod C. et Trouillas J. (1993).** Hypophyse ; embryologie, anatomie et histologie, EMC(Paris) endocrinologie et nutrition.
- Goemaere-Vanneste J. et Santa Maria-Gonzalez A. (1984).** Atlas d'histologie, p 53-63.
- Grasse PP. (1984).** Traité de zoologie, Anatomie, Systématique, Biologie. Ed. Masson et Cie, Paris: 979p.
- Griffin et Ojeda. (2000).** Textbook of endocrine physiology. Edition Masson,pp :400
- Hammamah S. (1999).** Médecine et biologie de la reproduction. Edition Masson, Paris.
- Hamon R., Thepot N. et Salaum G. (1999).** Biologie de la reproduction des mammifères d'élevage. Edition Educagri, 132p.
- Hatton GI. (2002).** Glial –neuronal interactions in the mammalian brain. *Advances in pyhysiology education* 26(24): 225-237.
- Hayward SW., Baskin LS., Haughney PC., Cunha AR., Foster BA., Dahiya R., Prins GS. et Cunha GR. (1996).** Epithelial development in the rat ventral prostate, anterior prostate znd seminal vesicle. *Acta Anat. (Basel)*, 155 (2), 81-93.
- Hazard J. et Perlmutter I. (2000).** Endocrinologie. Eddition Masson, Paris pp 15-30,363-412,419.
- Hélène Perez M. et Richard D. (1994).** Les fonctions de l'hypothalamus. Edition Nathan (Paris). p 126.
- Hennen G. (2001).** Endocrinologie. Edition DeBoek, 1èr édition, Bruxelles .

**Herbison AE. (2008).** Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent : the case for the rostral périventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res. Rev.* 57, 277-287.

**Hiney JK., Ojeda S. et Dees WL. (1991).** Insulin-like growth factors I : a possible metabolic signal involved in the regulation female puberty. *Neuroendocrinology* 54 : 420-423.

**Holtz W. et Foote R. (1978).** The Anatomy of the reproductive system in male dutch rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) with special emphasis on the accessory sex glands, *J. Morph.* 158: 1-20.

**Hyon PC. (2016).** Etude des gènes impliqués dans le déterminisme gonadique chez l'homme. Thèse de doctorat, université Pierre et Marie Curie, France : 161p.

**Jardin A. et De Fournestraux N. (1984).** In mawais- Jarvis P. médecine de la reproduction masculine. Edition Flammarion Med. Sci : pp 15-23.

**Karl J. et Capel B. (1998).** Sertoli cells of the mouse testis originate from the coelomic epithelium. *Dev. Biol.* 203, 323-333.

**Kashimada K. et Koopman P. (2010).** SRY the master switch in mammalian sex determination. *Development.* 137 : 3921-3930.

**Kayser CH. (1976).** Physiologie. Edition Flammarion, Paris, pp 1770.

**Kedadouche F. et Mesbahi M. (2005),** synthèse bibliographique sur le système hypothalamo-neurohypophysaire, DES en biologie et physiologie animale.

**Knobil E. (1990).** The GnRH pulse generator. *Am J Obstet Gynecol* 163 : 1721-1727.

**Lebas F. (2009).** Biologie de lapin. Sous chapitre 7.2. Reproduction du mâle. <http://www.cuniculture.info/docs/index.htm>.

**Lebas F., Coudert P., De Rochambeau H. (1984).** Le lapin, élevage et pathologie (nouvelle édition revise). FAO éditeur. Rome: 227p.

**Lebas F., Coudert P., Rouvier R., De Rochambeau H. et Thébault RG. (1996).** Le lapin, élevage et pathologie. FAO éditeur, Rome ; 227p.

- Lee C., Tsai Y., Sensibar J., Oliver L. et Grayback JT. (1986).** Two dimensional characterization of prostatic acid phosphatase, prostatic specific antigen and prostate binding protein in expressed prostatic fluid. *Prostate*,9 (2) : 135-46.
- Leonor P., Aguilar E., Dieguez C., Robert P., Millar et Tena-Sempers M.(2010).** Kissiptin and reproduction physiological roles and regulation mechanisms. *Physio Rev* 92 :1235-1316
- Luo CW., Lin HJ. et Chen YH.(2001).** A novel heat-labile phospholipids-Binding protein, SVS VII, in séminal vesicle as a sperm motility enhancer. *The J.Biol. chem.*, 276,10 :6913-6921.
- Macari M. et Machado CR. (1978).** Sexual maturity in rabbits defined by the physical and chemical characteristics of semen. *Labo. Anio* . 12 :37-39.
- Maillet M. (1985).** Le tissu musculaire Tome 4. Office des publication universitaires. Alger : pp 78.
- Mann T. et Parsons U. (1950).** Studies on the metabolism of sonem .6. Role of hormones effects of castration, hypophyse ectomy and diabetes. Relation between blood glucose and eminal fructose. *Biochem.J.* 46 : 440.
- Marieb E.N (1999).** Anatomie et physiologie humaine. Edition Deboeck, Paris: 1052p.
- Mareib E.N. (2014).** Anatomie et physiologie humaine. Edition nouveaux horizons: 1504p.
- Marieb EN. (2005).** Anatomie et physiologie humaine. Adaptation de la 6 ème édition américaine, édition Pearson Education.
- Marieb E.N. et Katja Hoehn (2010).** Anatomie et physiologie humaine .éditeur Erpi, 8<sup>ème</sup> édition, nombre de pages 1264.
- Marque P., Skorupskaitė KT., George J., et Anderson RA. (2009).** Physiology of GnRH and gonadotropin secretion.
- Martin PM., Rossi D., Murracciole X., Saussine C., Rayand JR., Tostain J. (2004).** Androgène et système reproducteur masuclin, androgens et prostate: aspects fondamentaux et Clinique. *Prog Urol*, 14, 751-768.
- Martineau J., Nordqvist K., Tilmann C., Lovell-Badge R. et Capel B. (1997).** Male-specific cell migration into the developing gonad. *Curr Biol* .1 ; 7 (12), 958-968.

- Mason AJ., Hayflick JS., Zoeller RT., Young WS., Philips HS., Nikolics K. et Seeburg PH. (1986).** A deletion truncating the gonadotropin releasing hormone gene is responsible for hypogonadism in the hpg mouse. *Science* 234 ;1366-1371.
- Matsumoto AM. et Bremner WJ.(1984).** Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man. *J clin Endocrinol Metab* 58 : 609-614.
- Mbouga S. (2011).** Contribution à l'étude anatomique de l'appareil uro-génital male grand aulacode *Thryonomys swinderianus*. E.I.S.M.V, Dakar. pp : 91.
- Meyer P. (1977)** physiologie humaine. Ed. Flammarion médecine science ( Paris ).
- Mikkelsen JD. et Simonneaux V. (2009).** The neuroanatomy of the kisspeptin system in the mammalian brain. *Peptides* 30, 26-33.
- Millar RP., Lu ZL., Pawson AJ., Flanagan CA., Morgan K., Maudsley SR. (2004)** Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev* 25 : 235-275
- Mouriquand C. (1977).** Histologie. 6 appareil respiratoire et glandes endocrines. Edition armand colin.
- Muller Y. et Clos J. (1997).** La reproduction ( Gonades, gamètes et fécondation). Edition Nathan, Paris: 9-21.
- Murad H., Fiatte C., Brunner E., Huin-Schohn C., Schohn H., Bécuwe P., Domenjoud L. et Dauça M. (2007).** PPAR et interaction des cellules entre elles avec la matrice extracellulaire. *Med/scien ;* 23 : 515-8.
- Ojeda., SR., comniczi A., Samdan US. (2008).** Glial-gonadotropin hormone (GnRH) neurone interactions in the median eminence and the control of GnRh secretion, *neuroendocrinol* 20 : 732-742.
- Peitz B. (1988).** Effects of seminal vesicle fluid components on sperm motility in the house mouse. *J reprod Fertil.*, 83(1) : 169-176.
- Perleman R. (1994),** maladies des glandes endocrines, édition maloine, p 955-994.
- Pincas H. Amoyel K., Counis R. et Laverriere JN. (2001).** Proximal cis-acting elements including steroidogenic factor 1, mediate the efficiency of a distal enhancer on the promoter of the rat gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *Mol endocrinol* 15 : 319-337.

**Raadsher FC., Sluiter AA., Ravid R., Tlders F J H. et Swaab D F. (1993).** Localization of corticotrophin-releasing hormone (CRH) neurons in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus; age-dependent co-localization with vasopressin. *Brain research*; vol. 615, pp 50-62.

**Raskine K., Gendt K., Duittoz A., Liere P., Verhoeven G., Tronche F. et Mhaouty-Kodja S. (2009).** Conditionnal inactivation of androgen receptor gene in the nervous system : effects on male behavioral and neuroendocrine responses. *J Neurosci* 29 : 4461-4470.

**Razavi (2000).** Embriologie humaine. 2ème edition Masson , Paris. Pp 50-53.

**Rhodes CH., Morelle JL. et Pfaff DW. (1981).** Immunohistochemical analysis of magnocellular elements in rat hypothalamus distribution and numbers of cells containing neurophisin, oxytocin and vasopressin, pp 45-64.

**Roger T. (2002).** Anatomie comparée des animaux de laboratoire, Lyon, ENV- 20p.

**Roseweir AK. et Millar RP. (2009).** The role of kisspeptin hormone (GnRH) neurone interactions in the median eminence and the control of GnRH secretion, human reproduction update, vol 15, No.2 pp. 203-212.

**Sakairi A., Tsukiis A. et Meyr W. (2005).** Glycoconjugate histochemistry of the secretory épithium lining the seminal vesicles of the miniature pig. *Arch.histochem. cytochem.*, 68 : 193-204.

**Schaison G., Bouchard P. et Mahoudeau\_ Flabrie J. (1984).** *Medecine de reproduction humaine.* Edition Flammarion, Paris.

**Schally AV., Arimura A., Kastin AJ., Matsuo H., Baba Y., Redding TW., Nair RM., Debeljuk L. et White WF. (1971).** Gonadotropin-releasing hormone : one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* 173, 1036-1038.

**Schang AL. (2001).** Codes transcriptionnels et expression du gene du récepteur de la GnRH au cours du développement et chez l'adulte.

**Sebbagh M. (1983).** Etude de la sexualité et de la reproduction du lapin domestique *oryctolagus cuniculus* à des températures élevées en corrélation avec la régulation thermique. Le comportement alimentaire et le fonctionnement thyroïdien et surrénalien en période

d'adaptation au stress thermique. Thèse de doctorat vétérinaire université de Dakar. Ecole inter- etats des sciences et vétérinaires : 113p.

**Seguy B. (1995).** Physiologie. Edition Maloine, Paris.

**Sidi A. Bencherif, Guillemot F., Huebsh N., David A., Edwards, David J. et Mooney. (2001).** Force de traction à l'interface cellule-matrice extracellulaire et destin des cellules souches mésenchymateuses. *Medecine / science* n°1, vol . 27.

**Simina M., Popa, Donald K., Clifton, Robert A. et Steiner. (2007).** The role of kisspeptin and GPR54 in the neuronendocrine regulation of reproduction. *Annu.Rev.70* :2013-38.

**Skinner JD. (1967).** Puberty in the male rabbit (Brief communication). *J. Reprod. Fert.* 14 :151-154.

**Skonieczna J., Madej JP. et Będziński R. (2019).** Accessory genital glands in the New Zealand White rabbit: a morphometrical and histological study, *J Vet Res* 63, 251-257.

**Smith JJ., Cunningham MJ., Rissman RF., Clifton DK. Et Steiner RA. (2005).** Regulation of Kiss1 gene expression in the train.

**Stevens A. et Lowe J. (1997).** Histologie humaine. 2<sup>ème</sup> édition, édition De Boeck Université, pays :

**Swaab DF. (1997);** neurobiology and neuropathology of the human hypothalamus, the primate nervous system, vol. 13, Elsevier science, p 98.

**Swanso LW. et Sawchenko PE. (1983).** Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu review neurosci* 6: 269-324.

**Tena-Sempere M. (2009).** Kisspeptin signaling in the brain : developments and future challenges. *Molecular and cellular endocri* 314 164-169.

**Thibault C., Beaumont A. et Levasseur MC. (1998).** La reproduction des vertébrés, Edition Masson.

**Thompson A. (2001).** Role of androgène and fibroblaste growth factors in prostatic development. *Reproduction*, 121: 187-195.

**Tortora et Derrickson. (2016).** Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2<sup>ème</sup> édition, De Boeck supérieur .

**Tortora G., Grabowski SR. (1994).** Principe d'anatomie et de physiologie. Edition DeBoeck, Paris. Pp 985-998, 1023-1025.

**Vézinhet A. (1968).** Effets de l'hypophysectomie sur la croissance pondérale du lapin. C.R.Acad. scie., Paris, 266, 83

**Vincent M. (2011).** Polluants environnementaux et développement du testicule fœtal humain : effets et mécanismes d'action des phtalates, thèse de doctorat, université paris-sud 11 : 185p.

**Wheater PR., Young B., Heath JW.(2001).** Histologie fonctionnelle, édition DeBoeck Université, Paris : pp 413.

**Wilhlem D., Palmer S. et Koopman P. (2007a).** Determination and gonadal development in mammals. *Physiol.Rev.* 87 : 1-28.

**Winnica DE. Novella ML. Dematteis A. et Corenel CE. (2000).** Trypin / Acrosin inhibitor activity of rat and guinea pig caltrin proteins. Structural and functional studies. *Biology of reproduction*, 63 : 42-48.

**Wintermantel TM., Campbell RE., Porteous R., Bock D., Grone HJ., Todman MG., Korach KS., Greiner E., Pereg CA., Schutz G. et Herbison AE. (2006).** Définition of oestrogen receptor pathway critical for oestrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility. *Neuron* 52 : 271-280.

**Yamada G., Satah Y., Baskin LS. et Cunha GR. (2003).** Cellular and molecular mechanisms of development of the external genitalia. *Dfferenciation* 71,445-460.

**Yoshida K., Kawano N., Yoshida M., Iwamoto T. et Morisawa M. (2008).** Physiological roles of semenoglin I and zinc in sperm motility and semen coagulation on éjaculation in humans. *Mol Hum Reprod.*, 14(3) : 151-6.

**Zerrouki N., Lebas F ., Gacem M., Meftah I. et Bolet G. (2014).** Reproduction performances of a synthetic rabbit line and rabbits line and rabbits of local populations in Algeria in 2 breeding locations. *World. Rabbit Scie* 22 : 269-278.