

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



**Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques
Département de biologie**

Mémoire de Fin d'Etudes

**En vue de l'obtention du Diplôme de Master en sciences Biologiques
Spécialité : Biologie et Physiologie Animale**

Thème

**ETUDE HISTO-MORPHOMETRIQUE
DES GONADES AU COURS DU
DEVELOPPEMENT CHEZ LE LAPIN
DE LA SOUCHE SYNTHETIQUE**

Présenté par

M^{elle} MOUSSAOUI Rayane

Soutenu devant le jury composé par

M^{me} ZERROUKI DAOUDI N. « Professeur UMMTO »

Présidente

M^{me} BENABDESSELAM R. « Professeur UMMTO »

Promotrice

M^{lle} BENAMARA L. « Doctorante UMMTO »

Co-Promotrice

M^{me} GUENDOUDI S. « Maitre Assistante UMMTO »

Examinatrice

M^{me} KHALDOUN OULARBI H. « Maitre de conférence A BLIDA 1 »

Examinatrice

Année Universitaire : 2018/2019



Remerciements

Tout d'abord, je remercie DIEU le tout puissant, en qui j'ai toujours cru, en qui je croirai toujours, qui m'a donné le courage, la force et la patience afin de mener ce travail à terme.

J'exprime mes plus vifs remerciements, gratitudes et grand respect à Madame BENABDESSELAM R., pour son encadrement scientifique. Merci d'avoir consacré autant d'heures pour les corrections de ce manuscrit, pour la grande rigueur scientifique, l'aide, la disponibilité et les conseils avisés et les remarques qui m'ont permis de présenter mon travail.

Je remercie profondément et énormément ma co-promotrice M^{elle} BENAMARA L., de m'avoir guidé avec patience, aidé à contribuer à la réussite de ce modeste mémoire.

Mes sincères remerciements s'adressent aussi aux membres de jury d'avoir accepté de juger mon travail :

*M^{me} ZERROUKI N. pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer mon travail.
M^{me} GUENDOUI S. et M^{me} KHALDOUN H. Pour avoir accepté d'examiner ce travail, d'avoir bien voulu prendre le temps d'évaluer et de juger mon travail.*





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

Aux êtres qui me sont les plus chères au monde, à mes parents qui ont su me faire confiance et me soutenir, sans qui je n'aurai jamais réalisé tout ce mémoire.

À toute ma famille.

À mes chères cousines Amel, Nissa, Mina que je les aime, je leur souhaite bonheur, prospérité et réussite dans leurs vies.

À tous mes amies, surtout Houda.

À toute la promo BPA 2018/2019.

Je ne saurai terminer sans citer ma meilleure amie Ania, merci pour ton amitié, pour ta présence et tes conseils.



Figure 1 : Appareil reproducteur du lapin mâle (vue dorsale).	2
Figure 2 : Testicule et épидидyme du lapin adulte.	4
Figure 3 : Le testicule et ses enveloppes.	6
Figure 4 : Dessin d'une coupe longitudinale de testicule.	7
Figure 5 : Structure interne du testicule et de l'épididyme en coupe longitudinale du Lapin. .	9
Figure 6 : Schéma d'une coupe transversale de tube séminifère avec la localisation des différents stades de la lignée germinale.	10
Figure 7 : Anatomie et régionalisation de l'épididyme.	13
Figure 8 : Représentation schématique des différents types cellulaires composants l'épithélium du segment initial (A) et de la tête (B) de l'épididyme.	14
Figure 9 : Etapes de la spermatogénèse.	17
Figure 10 : Etapes de la spermiogénèse.	17
Figure 11 : Ultrastructure du spermatozoïde.	20
Figure 12 : Spermatozoïde du lapin.	20
Figure 13 : Régulation hormonale de la fonction sexuelle mâle.	28
Figure 14 : Photographie d'un lapin âgé de 3 mois.	30
Figure 15 : Photographie du matériel de laboratoire.	32
Figure 16 : Photographie montrant l'étape de dissection et de fixation.	32
Figure 17 : Photographie montrant l'étape de la fixation.	34
Figure 18 : Photographie montrant l'étape d'inclusion.	34
Figure 19 : Photographie de l'étape de confection des coupes et étalement.	35
Figure 20 : Le déparaffinage des lames dans l'étuve.	35

Figure 21 : Automate de coloration.	36
Figure 22 : Evolution du poids corporel en fonction de l'âge.....	38
Figure 23 : Evolution du poids testiculaire total (A), du poids moyen du testicule droit et gauche et du Rapport poids testiculaire / poids corporel en fonction de l'âge.	39
Figure 24 : Evolution du poids épидидymaire total (A), du poids moyen de l'épididyme droit et gauche (B) et du poids de l'épididyme proximal et distal (C) en fonction de l'âge.	40
Figure 25 : Structure histologique du testicule du lapin en fonction de l'âge.....	42
Figure 26 : Structure histologique de l'épididyme du lapin en fonction de l'âge.	45
Figure 27 : Evolution du diamètre des tubes séminifères en fonction de l'âge (n=12).	47
Figure 28 : Evolution des surfaces des tubes séminifères en fonction de l'âge (n=12).	47
Figure 29 : Evolution de la surface de la lumière des tubes séminifères en fonction de l'âge (n=6).	48
Figure 30 : Evolution des surfaces des tissus interstitiels en fonction de l'âge (n=15).	48
Figure 31 : Evolution des surfaces des épithéliums en fonction de l'âge (n=6).	49
Figure 32 : Evolution des surfaces des différentes structures du tube séminifère en fonction de l'âge.	49
Figure 33 : Evolution de la surface des noyaux de cellules de sertoli en fonction de l'âge (n=6).	50
Figure 34 : Evolution des surfaces des noyaux de cellules de spermatogonies en fonction de l'âge (n=13).	50
Figure 35 : Evolution du diamètre de l'épididyme en fonction de l'âge (n=5).....	51
Figure 36 : Evolution de la surface de la lumière en fonction de l'âge (n=5).....	51
Figure 37 : Evolution de la surface de l'épididyme en fonction de l'âge (n=5).	52

Liste des figures

- Figure 38 :** Evolution de la surface de l'épididyme et la surface de la lumière en fonction de l'âge (n=5). 52
- Figure 39 :** Evolution de la hauteur des cellules principales en fonction de l'âge (n=29). 53
- Figure 40 :** Evolution de la surface des noyaux des cellules principales de l'épididyme en fonction de l'âge (n=30). 53

ABP : Androgen Binding Protein

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone

AMH : Anti-Mullerien Hormone

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

BMP : Bone Morphogénétic Protein

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRF : Corticotropin-Releasing Factor

CRH: Corticotropin-Releasing Hormone

DHT: 5α -Dihysrotestostérone

EGF : Epidermal Growth Factor

ESM: Erreur Standard à la Moyenne

FS: Follistatine

FGF : Fibroblast Growth Factor

FSH : Folliculo Stimuling Hormone

GH : Growth Hormone

GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

H&E : Hématoxyline Eosine

IGF : Insuline-like Growth Factor

IL : Interleukine

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

INSL3: Insulin Like-3

ITELV : Institut Technique des Elevages

L: Lumière

LeyIL : Leydig-Insulin Like

LH : Luteinizing Hormone

LHRH : luteinising Hormone Releasing Hormone

MSH : Mélanocyte Stimulating Hormone

NPY: Neuropeptides Y

p: probabilité

POMC : Pro-Opio-Mélano-Cortine

RLF: Relaxin-Like Factor

SS : Souche Synthétique

Spz : Spermatozoïde(s)

TGF : Transforming Growth Factor

TRH : Thyrotropin-Releasing Hormone

3HP : 3-alpha-hydroxy-4-prégnèn-20-one

Introduction	1
---------------------------	----------

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre I : Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme.

1. Topographie du testicule	3
1.1. Conformation externe des testicules	3
1.1.1. Les enveloppes testiculaires	4
1.1.2. Vascularisation et innervation testiculaire	6
1.1.2.1. La vascularisation du testicule	6
1.1.2.2. Le système lymphatique du testicule	8
1.1.2.3. L'innervation testiculaire	8
1.2. Conformation interne du testicule	8
1.2.1. La charpente tissulaire conjonctive	8
1.2.2. Parenchyme testiculaire.....	8
1.2.2.1. Tube séminifère.....	8
1.2.2.1.1. Cellule de Sertoli.....	9
1.2.2.2. Tissu interstitiel.....	11
1.2.2.2.1. Cellule de Leydig	12
2. Anatomie de l'épididyme	12
3. Histologie de l'épididyme	13

Chapitre II. Physiologie du testicule et de l'épididyme.

1. Développement des testicules	15
---------------------------------------	----

2. Spermatogenèse et cycle spermatogénétique	15
2.1. Déroulement de la spermatogénèse	16
2.1.1. La spermatocytogenèse	16
2.1.1.1. Phase de multiplication des spermatogonies	16
2.1.1.2. Phase de réduction et de maturation.....	16
2.1.2. Phase de la spermiogenèse	16
2.1.3. La spermiation.....	17
3. Morphologie du spermatozoïde	18
4. Production du sperme	21
5. Régulation endocrine et paracrine du testicule	21
5.1. Facteurs intervenant dans la régulation de la fonction testiculaire	21
5.1.1. Facteurs synthétisés par les cellules de Leydig	21
5.1.2. Facteurs synthétisés par Les cellules de Sertoli	22
5.2. Régulation endocrine du testicule	24
5.2.1. Axe hypothalamo-antéhypophyso-testiculaire.....	24
5.2.2. Rétrocontrôle de la sécrétion des gonadotrophines par le testicule.....	25
5.2.3. Autres hormones intervenant dans la fonction du testicule	26
5.3. La régulation paracrine	26
6. Fonctions épидидymaires	29

ÉTUDE EXPERIMENTALE**Chapitre I – Matériel et Méthodes**

1. Lieu et durée de l'expérimentation.....	30
2. Matériels.....	30
2.1 Matériel biologique	30
2.2. Matériels de laboratoire.....	31
3. Protocole expérimental.....	32
3.1. Prélèvements	32
3.2. Etude histologique	33
3.2.1. La fixation	33
3.2.2. Déshydratation et clarification	33
3.2.3. Imprégnation	33
3.2.4. Inclusion ou préparation des blocs ou enrobage	34
3.2.5. Confection des coupes et étalement	34
3.2.6. Hydratation des coupes	35
3.2.7. Coloration et montage des coupes.....	35
3.3. Observation des lames.....	36
4. Etude histomorphométrique	36
5. Etude statistique	37

Chapitre II – Résultats et discussion

A. Résultat.....	38
1. Evolution du poids corporel des lapins	38
2. Evolution du poids testiculaire et du rapport poids testiculaire/poids corporel	38
2.1. Evolution du poids testiculaire	38
2.2. Evolution du rapport poids testiculaire/poids corporel	38
3. Evolution du poids épидидymaire	39
4. Résultats histologiques.....	40
4.1. Histologie du testicule.....	40
4.2. Histologie de l'épididyme	44
5. Aspects histo-morphométriques	47
5.1. Morphométrie du testicule	47
5.1.1. Diamètre des tubes séminifères	47
5.1.2. Surface des tubes séminifères	47
5.1.3. Surface de la lumière des tubes séminifère	48
5.1.4. Surface tissu interstitiel	48
5.1.5. Surface de l'épithélium	49
5.1.6. Surface des différentes structures du tube séminifère	49
5.1.7. Morphométrie cellulaire du testicule.....	50
5.1.7.1. Noyaux des cellules de Sertoli	50
5.1.7.2. Noyaux de spermatogonies	50

5.2. Morphométrie épидидymaire.....	51
5.2.1. Diamètre de l'épididyme.....	51
5.2.2. Surface de la lumière de l'épididyme.....	51
5.2.3. Surface de l'épididyme.....	52
5.2.4. Surface de l'épididyme et sa lumière.....	52
5.2.5. Morphométrie cellulaire de l'épididyme.....	53
5.2.5.1. Hauteur des cellules principales de l'épididyme.....	53
5.2.5.2. Surface des noyaux des cellules principales de l'épididyme.....	53
B. Discussion.....	54
1. Poids corporel des lapins.....	54
2. Evolution des poids testiculaires et épидидymaires.....	54
3. Evolution histomorphométrique des testicules.....	55
4. Evolution histomorphométrique des épидидymes.....	58
Conclusion et perspectives.....	60

Références bibliographiques.

Annexes.

Introduction

Le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) offre beaucoup d'avantages dans le domaine de la reproduction et peut représenter pour l'Algérie une source de protéines non négligeable compte tenu de sa prolificité et de sa capacité à valoriser des sous-produits agro-industriels. En 2003, l'Université de Tizi-Ouzou et l'institut National de la Recherche Agricole (INRA) de Toulouse ont réussi à créer une souche synthétique (SS) à partir du croisement de femelles de la population locale avec une souche de l'INRA de Toulouse (INRA 2666) par insémination artificiel (Gacem et Bolet, 2005 ; Gacem et *al.*, 2008 ; Zerrouki et *al.*, 2014). Cette souche, en phase de diffusion, est largement exploitée dans la région de Tizi-Ouzou

La fonction de reproduction du lapin mâle est assurée en grande partie par les gonades mâles: le testicule et l'épididyme. Le testicule assure deux fonctions essentielles: la production des gamètes mâles ou spermatozoïdes, assimilée à une fonction exocrine, et la synthèse/sécrétion d'hormones stéroïdes (androgènes, essentiellement la testostérone) constituant la fonction endocrine. Quant à l'épididyme, organe situé sur la face postérieure du testicule, c'est un canal pelotonné qui relie les canaux efférents au canal déférent. Les spermatozoïdes une fois produits dans les tubes séminifères, ils sont différenciés mais immobiles et incapables de fertiliser l'ovocyte (Austin, 1951). Afin d'acquérir une motilité rectiligne et le pouvoir fécondant (capacité à reconnaître et fusionner avec un ovule), au cours de leur transit dans l'épididyme, les spermatozoïdes subissent des modifications, surnommées événements de maturation épидидymaire.

La présente étude se veut une contribution à la connaissance anatomo-histo-fonctionnelle de l'appareil reproducteur male du lapin de la souche SS, préalablement définie. Notre travail de mémoire consiste à examiner les caractéristiques du développement postnatal du testicule et de l'épididyme chez le lapin SS.

Le manuscrit est présenté en deux volets. Le premier, consacré au dossier bibliographique, comprend deux chapitres développant en l'occurrence : les rappels anatomo-histologiques ; la physiologie du testicule et de l'épididyme. Le second volet est dédié à une étude expérimentale où nous avons essayé par une approche histo-morphométrique d'examiner l'évolution du testicule et de l'épididyme du lapin SS.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre I

Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

L'appareil reproducteur du lapin mâle est similaire à celui des autres rongeurs. Il est situé postérieurement, s'extériorise par des bourses peu marquées par rapport aux autres mammifères (Boussit, 1989). Il comporte trois grandes portions qui sont : la portion glandulaire constituée par les testicules, la portion tubulaire constituée par l'épididyme, le canal déférent, et l'urètre et la portion copulatrice constituée par le pénis (Barone, 1976). La **figure 1** montre l'appareil génital mâle du lapin.

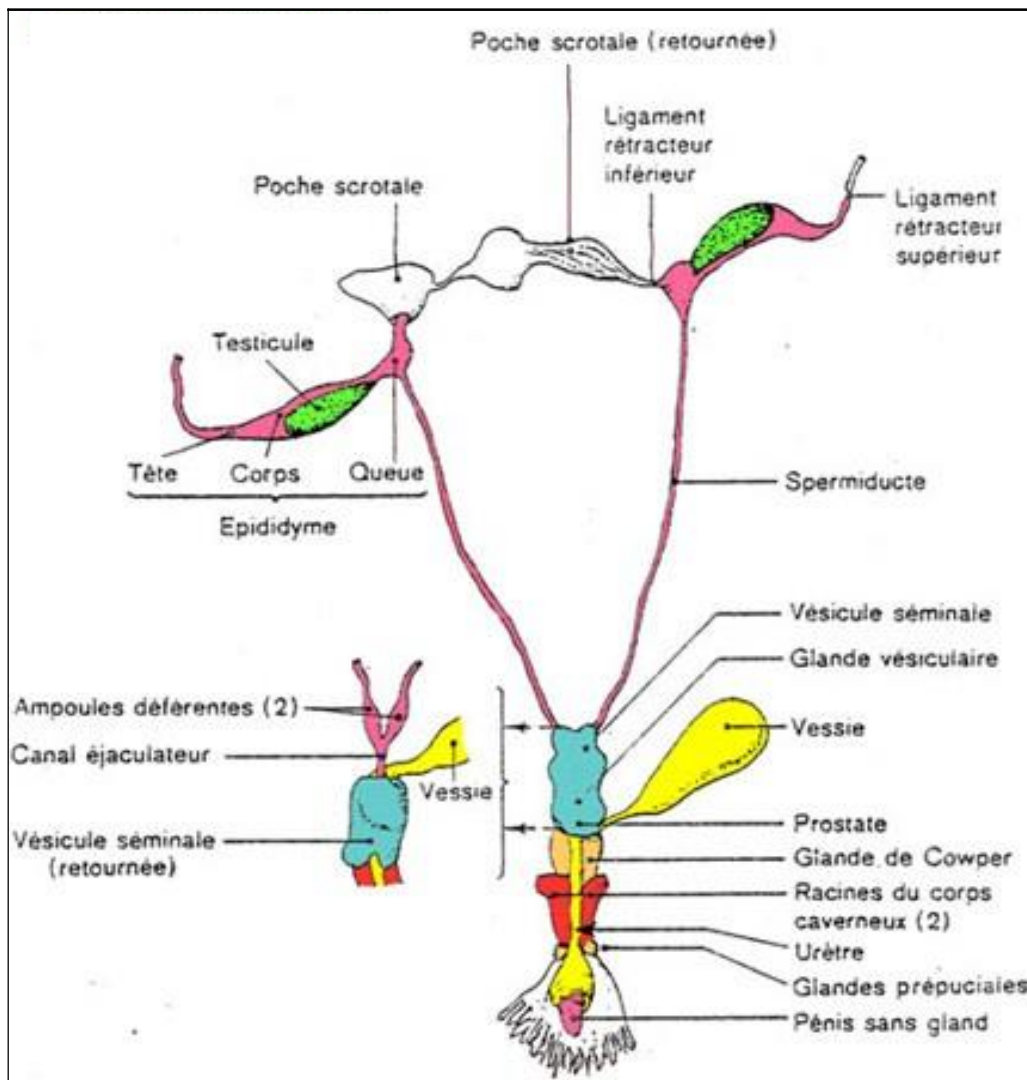


Figure 1 : Appareil reproducteur du lapin mâle (vue dorsale)

Source: Lebas, 1996

1. Topographie du testicule

Chez le lapin comme la plupart des mammifères, la paire de testicules, d'abord en position intra-abdominale, vont migrer de l'avant vers l'arrière pour se retrouver dans un petit diverticule de la cavité abdominale, appelé le scrotum.

Dans Cette espèce, les testicules sont mobiles, ils ont la capacité de se rétracter dans l'abdomen et de ce fait, n'ont pas de position fixe dans la cavité abdominale : c'est une espèce à la fois exorchide et énorchide contrairement à beaucoup d'autres rongeurs (Barone, 1976). La descente testiculaire, bien qu'étant complète à partir de 12 semaines (Vella et Donnelly, 2011), n'est donc que temporaire. En effet il n'y a pas de fermeture de l'anneau inguinal permettant, ainsi l'énorchidie (Vennen et Mitchell, 2009). Mais une formation de tissu adipeux associée à l'épididyme évite la hernie lorsque les testicules sont en position extra-abdominale (Jenkins, 2000 ; Bishop, 2002). IL y a donc une large communication entre le canal vaginal et la cavité abdominale. Ce n'est que lors de l'établissement de la puberté qu'ils migrent en direction des sacs scrotaux desquels ils peuvent remonter en position abdominale par absence de fermeture du canal inguinal lors de combats avec d'autres mâles ou sous l'effet de la frayeur (Lebas et *al.*, 1996); aussi en cas de stress, selon la position du corps, la température corporelle ou l'activité sexuelle (Capello, 2005).

1.1. Conformation externe des testicules

Ce sont des organes pleins, de forme assez régulière, ovales et allongées, légèrement comprimés, situés côte à côte au-dessous de l'anneau inguinal en partie libre. . Ils se trouvent suspendus dans des bourses et sont rattachés au corps par le cordon testiculaire qui traverse la paroi abdominale par le trou inguinal. Chez le lapin adulte, ils sont amincis aux extrémités, ce qui facilite leur passage dans l'espace inguinal, avec un pôle caudal plus pointu. Quand ils sont descendus, les testicules sont presque horizontaux et leur extrémité capitée est crâniale.

Le testicule d'un lapin de 4,5 kg a une longueur de 3 à 3,5 cm et une largeur de 1,5 cm. Leur poids est de 1,5 à 2g. Les deux glandes testiculaires font environ les 1/1000ème du poids vif. Ils sont de couleur rosée et de consistance ferme et élastique et sont logés dans des enveloppes testiculaires (Barone, 1984). Chez les lapins, il existe un plexus tubulaire central appelé Vasa recta (Van Praag ,2002).

Les testicules présentent :

- Une face latérale et une face médiale lisses et arrondies (chez tous les rongeurs).
- Un bord libre, convexe et lisse et un bord épididymaire moins convexe et un peu plus court sur lequel est annexé l'épididyme.

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

- Une extrémité capitée en continuité de substance avec la tête de l'épididyme, reçoit médialement à celle-ci les vaisseaux du cordon spermatique et une extrémité caudée qui s'unit à la queue de l'épididyme par le ligament propre du testicule (**Figure 2**).

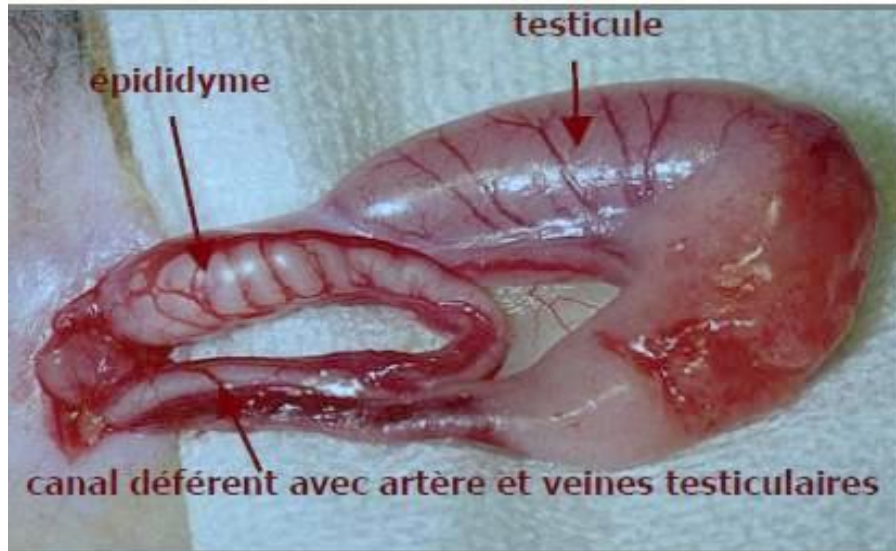


Figure 2 : Testicule et épидидyme du lapin adulte (Van praag, 2002)

1.1.1. Les enveloppes testiculaires (**Figure 3**)

Les enveloppes du testicule protègent et soutiennent cette glande avec ses premières voies d'excrétion, épидидyme et départ du conduit déférent ainsi que ses vaisseaux. On peut distinguer cinq plans membraneux : un premier superficiel formé par le scrotum qui est lui-même formé par la peau du scrotum et le dartos, trois autres profonds formés par le crémaster, la fibreuse et la séreuse vaginale, et un dernier intermédiaire formé par la tunique celluleuse (Vaissaire, 1977) (**Figure 3**).

Le scrotum (bourses) se situe en région sous-inguinale, sous l'anneau superficiel, n'est bien visible que dans les périodes d'activité sexuelle. Il est double et forme de chaque côté un sac volumineux très allongé caudalement sous le bassin, jusqu'au voisinage du prépuce dont il reste indépendant (Barone, 2001). Il a un rôle de thermorégulation permettant à la spermatogenèse de se dérouler normalement.

La peau du scrotum représente l'enveloppe cutanée qui contient de nombreuses glandes sébacées, unique, très fine et presque glabre, commune aux deux testicules, souple, recouverte de jarre, et formant un sac commun aux deux testicules pourvu d'un sillon médian: le raphé.

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

Le dartos est une enveloppe, propre à chaque testicule, constituée de fibres élastiques, conjonctives et musculaires lisses et de collagène, qui joue un rôle dans le réchauffement des testicules. Il constitue l'appareil suspenseur des bourses et maintient leurs enveloppes profondes. Les deux sacs dartoïques sont indépendants l'un de l'autre mais ils s'adosent sur la ligne médiane formant le *septum du scrotum* (Barone, 1978). Par ses contractions lentes, il détermine les mouvements vermiculaires et les rides du scrotum, notamment sous l'influence du froid (Barone, 2001).

La celluleuse représente un fascia lamelleux équivalent à un conjonctif sous cutané. Elle permet une grande mobilité au testicule, le protégeant contre les compressions et les chocs (Vaissaire, 1977; Drion et *al.*, 1993).

Le crémaster est un sac musculaire complet, très développé, est directement en continuité avec le muscle oblique interne de l'abdomen autour de l'anneau inguinal profond, qui est large, d'un diamètre suffisant pour livrer passage au testicule et à l'épididyme (Hegelen et Thiriet, 2012). Il reçoit en outre, quelques faisceaux du muscle transverse. Il est localisé du côté externe de l'enveloppe fibro-séreuse et à l'origine de l'ascension du testicule (Vaissaire, 1977). Ce muscle joue un rôle important dans la thermorégulation testiculaire par ses contractions qui permettent d'éloigner ou de rapprocher les gonades du corps. Il se compose de fibres striées à motricité volontaire, qui sort de l'interstice inguinal et entoure en partie le cordon testiculaire. Lors d'un stress, le muscle crémaster se contracte et entraîne la rétraction du testicule dans la cavité abdominale.

La fibreuse est constituée d'une partie externe fibreuse et d'une partie interne séreuse. Elle forme un sac pédonculé, allongé engainant le testicule, l'épididyme et le cordon testiculaire. (Vaissaire, 1977; Barone, 1978 ; Bonnes et *al.*, 2005).

La séreuse vaginale est une expansion du péritoine. Elle comprend un feuillet pariétal qui tapisse la face interne de la fibreuse et un feuillet viscéral qui recouvre le testicule et le cordon testiculaire (Drion et *al.*, 1993).

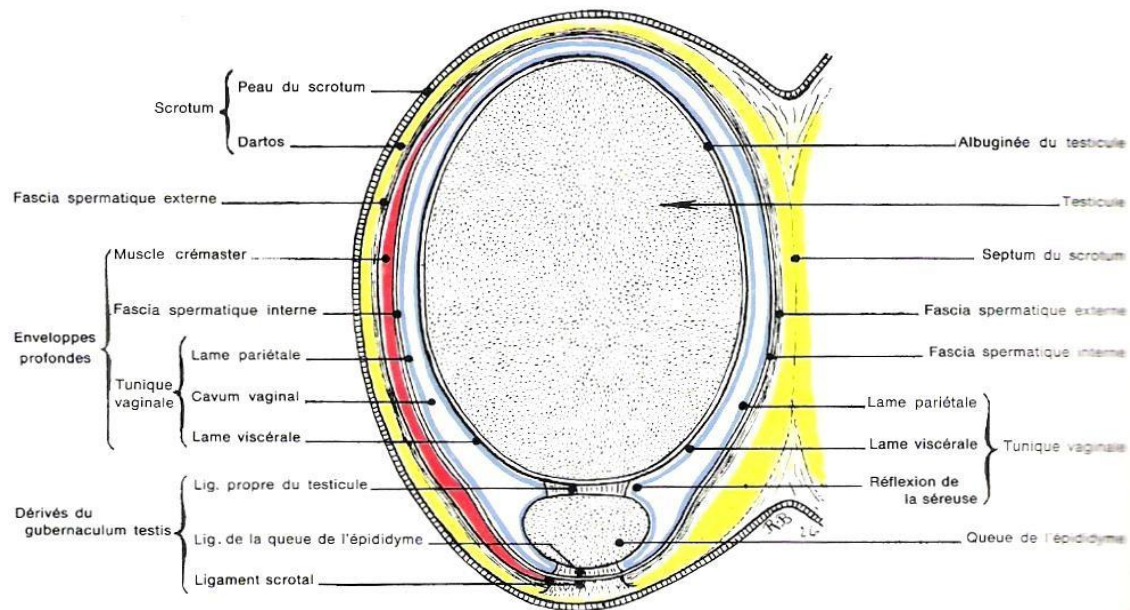


Figure 3 : Le testicule et ses enveloppes (Barone, 1978).

1.1.2. Vascularisation et innervation testiculaire

1.1.2.1. La vascularisation du testicule (Figure 4)

L'irrigation est assurée par l'artère et les veines testiculaires (Barone, 1984).

L'artère testiculaire est issue de l'aorte abdominale pénètre dans l'organe par son pôle apical, se ramifie dans l'albuginée, le mediastinum testis et les cloisons interlobulaires.

A l'entrée du canal inguinal, elle se fléchit en d'amples boucles tout au long du cordon spermatique, s'entremêlant avec un plexus veineux. Cette disposition est dite *cône vasculaire* dont la base repose sur le testicule. Au niveau du bord libre du testicule, elle envoie des collatérales principales qui pénètrent dans la charpente fibreuse près du bord épидidymaire pour rejoindre le mediastinum testis. (Barone, 1990). A la surface testiculaire, l'artère spermaticque se divise en branches qui pénètrent en profondeur pour former un réseau capillaire très riche (Barone, 1978).

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

Le système veineux: les veinules prennent naissance en regard des capillaires et sont drainées par une veine testiculaire. Le testicule est drainé par un ensemble de veinules, situées sous l'albuginée qui reçoivent, à la surface du testicule, celles de la tête épидидymaire et s'engagent ainsi dans le cône vasculaire en se divisant en un réseau complexe : c'est le plexus pampiniforme au niveau du pôle dorsal du testicule et sont étroitement imbriquées autour de l'artère testiculaire. Ce réseau enserre étroitement les circonvolutions de l'artère spermatique et est à l'origine du refroidissement du sang artériel qui irrigue le testicule, par un système d'échange de chaleur à contre-courant, participant ainsi à la thermorégulation du testicule. (Barone, 1990).

A l'extrémité du cône vasculaire, la veine testiculaire draine l'ensemble des veines du cordon spermatique (Barone, 1978).

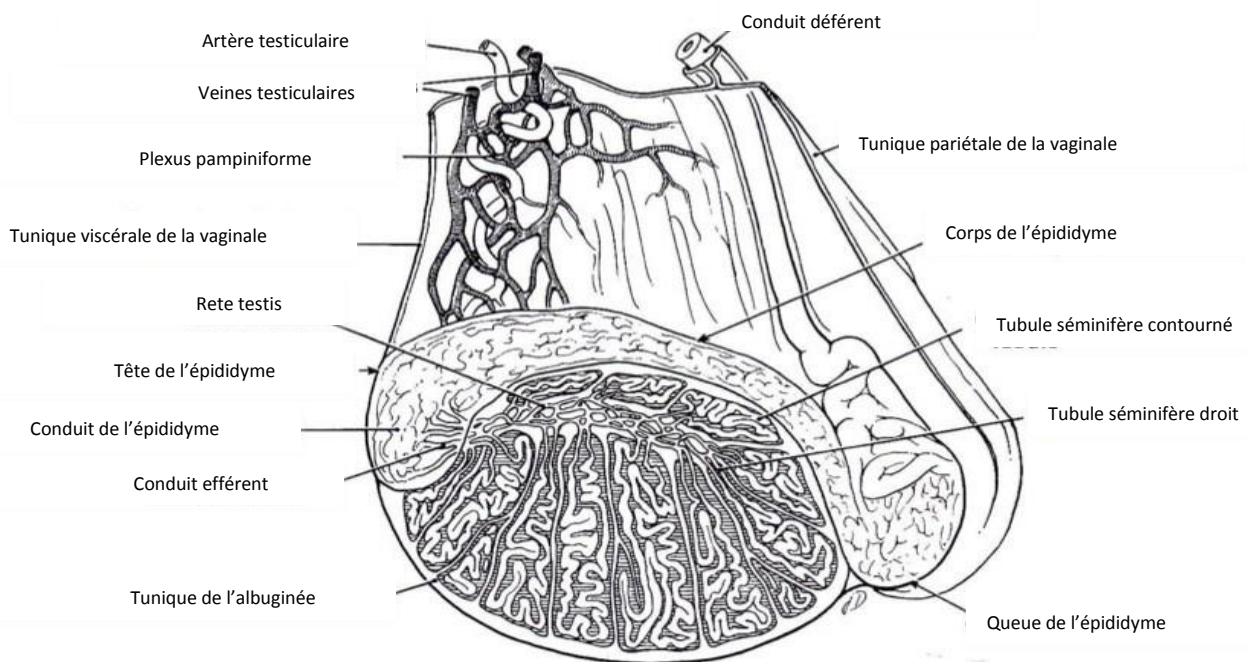


Figure 4 : Dessin d'une coupe longitudinale de testicule, d'après Mc Kinnon A, 1993.

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

1.1.2.2. Le système lymphatique du testicule

Dans les espaces inter-tubulaires existe un réseau lymphatique, plus ou moins développé au contact des cellules de Leydig, qui est drainé par de gros vaisseaux efférents s'engageant dans le cône vasculaire (Barone, 1978).

1.1.2.3. L'innervation testiculaire

Elle provient du plexus mésentérique caudal. Le scrotum, la tunique vaginale et le crémaster sont innervés indépendamment à partir du plexus lombo-sacré (Montane et Bourdelle, 1978).

1.2. Conformation interne du testicule (Figure 5)

1.2.1. La charpente tissulaire conjonctive

Le testicule est entouré d'une enveloppe à membrane fibreuse, épaisse, non élastique, résistante, et blanchâtre, appelée l'albuginée constituée de fibres de collagène et de quelques fibres élastiques. Cette tunique est creusée d'un grand nombre de canalicules très flexueux et de tailles diverses, dans lesquels circulent les vaisseaux. La couche qui les renferme a été qualifiée abusivement de «tunique vasculaire ». De la face profonde de l'albuginée partent des cloisons ou septa (*Septula testis*) qui divisent le tissu sous-jacent en lobules assez réguliers logeant le tissu parenchymateux, et servant de support aux éléments vasculo-nerveux (Drion et *al.*, 1993). On peut compter dans un testicule 200 à 300 lobules spermatiques communicants. Chaque lobule contient 1 à 4 tubes séminifères (Dadoune et Demoulin, 2001).

Ces cloisons convergent en effet sur un axe conjonctif épais. C'est le *médiastinum testis*, anciennement appelé «corps d'Highmore», qui se met en continuité avec les cloisons. Il loge, outre de nombreux vaisseaux, un réseau de conduits excréteurs anastomosés : le *rete testis*, anciennement appelé «réseau de Haller ». Ce dernier collecte les tubes droits qui proviennent des lobules et émet d'autre part les canalicules afférents, 10 à 12 canaux efférents qui traversent l'albuginée et se réunissent pour former la tête de l'épididyme (Drion et *al.*, 1993).

1.2.2. Parenchyme testiculaire

Le parenchyme interne des lobules testiculaires est constitué par deux éléments:

1.2.2.1. Les tubes séminifères

Les tubes séminifères occupent 60% à 80% du volume testiculaire selon les espèces, sont très contournés, fortement pelotonnés, très longs, flexueux, d'une longueur de plusieurs dizaines de mètres (peuvent atteindre 70m chez le lapin) et remplis de cellules reproductrices

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

à différents stades d'évolution (siège de la spermatogenèse) (Craplet et Thibier, 1977). Limité par la «membrane limitante», équivalant à une lame basale, contenant parfois des cellules myoïdes contractiles. Les tubes séminifères contiennent des cellules germinales à différents stades de leur développement ainsi que des cellules somatiques, les cellules de Sertoli (Dadoune et Démolin, 1991 ; Brennan et *al.* , 2003 ; Jeays-Ward et *al.*, 2003). Cette association de cellules germinales et de cellules de Sertoli forme l'épithélium séminifère. L'épithélium séminifère repose sur la lame basale du tube séminifère. Cette lame basale est constituée de tissus conjonctifs et d'une fine couche de cellules appelées cellules myoïdes pérیتubulaires (Maekawa et *al.*, 1996). Ces cellules sont des cellules contractiles qui participent à la propulsion et à l'évacuation des spermatozoïdes qui ne sont pas mobiles dans le testicule.

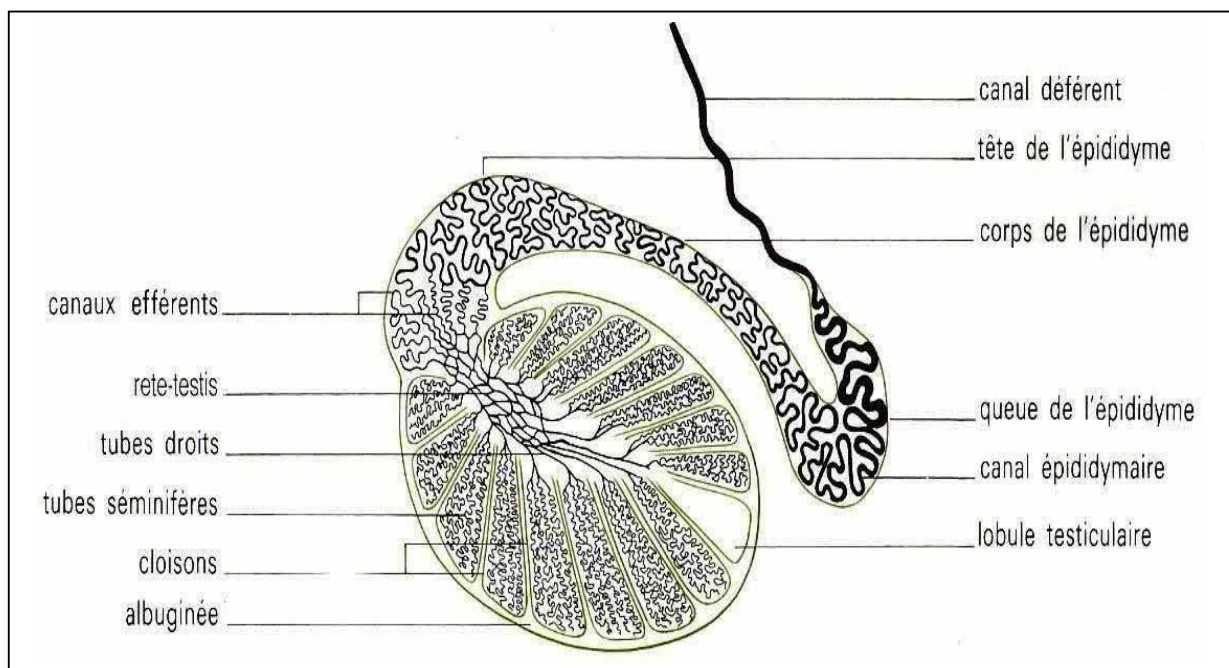


Figure 5 : Structure interne du testicule et de l'épididyme en coupe longitudinale du Lapin (BONNES et *al.*, 1988)

1.2.2.1.1. Les cellules de Sertoli (Figure 6)

La cellule de Sertoli est une grande cellule pyramidale qui s'étend sur toute la hauteur de l'épithélium séminifère. Le corps cellulaire repose sur la lame basale de la gaine pérیتubulaire. Leur noyau, situé à leur base, est de forme ovalaire ou irrégulière, en général pourvu de fortes indentations ; il possède un ou parfois deux nucléoles très colorables.

La cellule de Sertoli accompagne les cellules germinales pendant tous leurs stades de différenciation. Ses faces latérales sont en contact étroit avec les cellules de Sertoli adjacentes

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

et les cellules germinales aux divers stades de la spermatogénèse (**Figure 6**).

La prolifération des cellules de Sertoli s'arrête précocement, au moment de la mise en place de jonctions serrées entre elles, ce qui aboutit à la formation de la lumière du tube séminifères.

D'autres types de jonctions permettent des contacts entre deux cellules de Sertoli, les jonctions adhérentes et les jonctions lacunaires (Mital *et al.*, 2011).

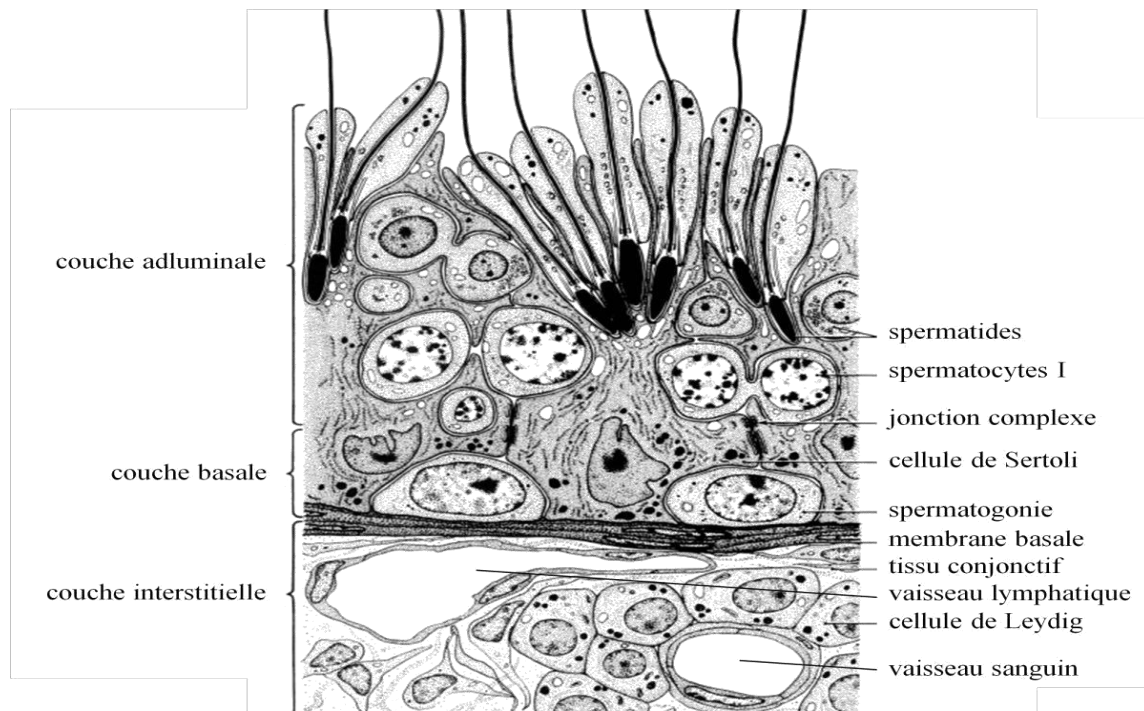


Figure 6 : Schéma d'une coupe transversale de tube séminifère avec la localisation des différents stades de la lignée germinale. (Amann, 1983)

L'arrêt de la multiplication coïncide avec des modifications morphologiques et fonctionnelles, c'est la maturation des cellules de Sertoli. Ces cellules sont polarisées et présentent une activité de sécrétion.

Les jonctions (serrées, communicantes, desmosomes et spécialisations ectoplasmiques) au pôle basal des cellules de Sertoli constituent la barrière sertolienne et forment ainsi deux compartiments : le compartiment basal, périphérique, contenant les spermatogonies et les spermatocytes I et le compartiment central ou adluminale qui contient les spermatocytes II et les spermatozoïdes (Cheng and Mruk, 2004).

En plus de compartimer le tube séminifère, les cellules de Sertoli sont en lien étroit avec les cellules germinales par, entre autres, des jonctions serrées ou des jonctions

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

communicantes. Le nombre de cellules germinales est corrélé au nombre de cellules de Sertoli (une trentaine de cellules germinales par cellule de Sertoli) (Orth *et al.*, 1988).

Rôles des cellules de Sertoli :

Elles ne seront indispensables au bon déroulement de la spermatogenèse qu'après leurs différenciations. Les cellules de Sertoli assurent les fonctions suivantes:

- Support, protection et nutrition des cellules germinales
 - cohésion entre les composants de la lignée germinale et déplacement des cellules germinales vers lumière (rôle des prolongements cytoplasmiques)
 - Protection contre les agressions immunologiques
 - Échanges métaboliques cellules germinales / cellules de Sertoli (épithélium séminal non vascularisé)

- Spermiation: libération des spermatozoïdes dans la lumière (activation du plasminogène par une protéase sécrétée par la cellule de Sertoli qui laisse en place le cytoplasme résiduel des spermatides)

- Un rôle endocrinien: elles produisent des protéines de transport comme L'ABP (Androgen Binding Protein) nécessaire au transport des androgènes, la transferrine et la cerruloplasmine, l'activateur du plasminogène dont le rôle est de dégrader les jonctions cellulaires, l'activine et l'inhibine régulatrices de la prolifération des spermatocytes, du lactate et du pyruvate source d'énergie pour les cellules germinales, du 3-alpha-hydroxy-4-prégnèn-20-one (3HP), stéroïde permettant de stimuler le développement des spermatocytes primaires et enfin, des facteurs de croissance tels que l'insuline growth factor (IGF 1) et le fibroblast growth factor (FGF).

- Possèdent des récepteurs membranaires à la FSH et cytoplasmique à la testostérone.

- Stéroïdogénèse :
 - synthèse de la testostérone à partir de l'androsténone
 - transformation de testostérone en dihydrotestostérone
- Phagocytose: c'est la destruction des corps résiduels et des cellules germinales dégénérées (Dadoune, 1998).

1.2.2.2. Le tissu interstitiel

Le tissu interstitiel (l'interstitium) est disséminé entre les tubes séminifères. Il est constitué d'un stroma conjonctif grêle dans lequel on observe de petits amas de cellules interstitielles : cellules de Leydig, les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

1.2.2.2.1-Cellules de Leydig :

Ce sont les cellules stéroïdogènes du testicule, situées entre les espaces intertubulaires, elles ont une forme polyédrique, relativement volumineuse (15 à 20 μ), entourées par une lame basale discontinue avec cytoplasme dense et noyau arrondi, parfois double, dont la chromatine est peu abondante et périphérique. Ces cellules sont en dehors des tubes séminifères et organisées en îlots à proximité des capillaires sanguins, et plus ou moins abondantes selon les espèces.

La présence dans le cytoplasme des cellules de Leydig d'un abondant réticulum endoplasmique lisse, de nombreuses mitochondries à crêtes lamellaires ou tubulaires, d'un appareil de Golgi développé et d'inclusions lipidiques sont caractéristiques d'une activité de stéroïdogénèse. Ces cellules renferment également des enclaves pigmentaires et des inclusions protéiques spécifiques, cristalloïdes de Reinke (Haider, 2007 ; Tran et Haider, 2006).

2. Anatomie de l'épididyme

L'épididyme est une glande annexe du tractus génital mâle située sur la face postérieure du testicule .C'est un canal qui relie les canaux efférents au canal déférent, et qui est fortement replié sur lui-même. Il est de longueur variable chez les mammifères et peut atteindre plus d'un mètre chez la souris. Il est divisé en trois parties distinctes anatomiquement et morphologiquement : la région proximale ou tête volumineuse, qui coiffe largement l'extrémité capitée du testicule ; la région médiane ou corps étroit et allongé. Il est épais chez le lapin ; la région distale ou queue qui forme un appendice globuleux et mobile. (Grasse, 1971 ; Barone, 1978), qui se continue par le canal déférent.

Les canaux du Rete-testis et les canaux efférents se prolongent dans le premier lobule de la tête de l'épididyme (Bonnes et *al.*, 1988 ; Abraham et Kierszenbaum, 2002 ; Welsch, 2002) .

De plus, l'ensemble de ce canal est régionalisé en segments séparés par des travées conjonctives appelées septa fonctionnellement distincts (**Figure 7**).

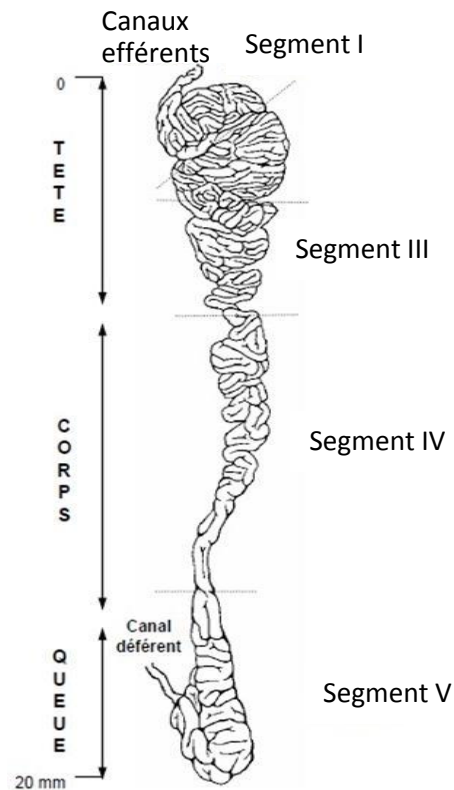


Figure 7 : Anatomie et régionalisation de l'épididyme
(Hermo et Robaire, 2002)

3. Histologie de l'épididyme

La paroi du canal épидидymaire est faite d'un épithélium, pseudostratifié cylindrique constitué de plusieurs types cellulaires, dont les cellules principales, apicales, basales et en halo (**Figure 8**) ; reposant sur une membrane basale. Cette membrane est entourée de fibres musculaires lisses qui permettent le transit des spermatozoïdes le long de l'épididyme grâce à des contractions péristaltiques régulières (Setchell et al., 1994), contrôlées par des fibres nerveuses

La proportion de chacune d'elles varie en fonction des régions de l'organe (Soranzo et al., 1982). Les cellules les plus représentées sont les cellules principales qui constituent de 65% à 80% de la population cellulaire (Trasler et al., 1988). Elles sont différentes en fonction de leur localisation dans l'organe, puisque leur hauteur diminue le long du canal. Chez la souris, le segment 1 présente des cellules hautes avec sur la membrane apicale de nombreuses microvillosités qui se projettent dans la lumière (Abe et al., 1983). Dans la queue de l'épididyme, la hauteur de ces cellules diminuent fortement ainsi que le nombre de microvillosités. Les cellules principales sont très actives au niveau de la synthèse, du transport, de la sécrétion et de l'absorption de petites molécules mais également de protéines

Chapitre I Rappels anatomo-histologiques du testicule et de l'épididyme

qui jouent un rôle important dans la maturation épидидymaire des spermatozoïdes (Hermo et Robaire, 2002).

Les cellules basales sont beaucoup moins nombreuses 10 à 20% de la population totale. Elles reposent sur la membrane basale, et contrairement aux cellules principales, elles n'atteignent pas la lumière de l'épididyme. Leur fonction n'est pas très bien établie, elles auraient un rôle de détoxification et de résistance aux radicaux libres (Veri et al., 1994 ; Cooper, 1998).

Les cellules apicales sont nommées ainsi car leur noyau est localisé du côté apical de l'épithélium. Elles présentent de rares et de courtes microvillosités, un cytoplasme dense, des organites peu développés mais de nombreuses mitochondries. Elles seraient impliquées dans l'acidification du fluide épидидymaire (Martinez-Garcia et al., 1995). Elles varient selon leur aspect et leur localisation et peuvent être aussi appelées les cellules étroites.

Les cellules en halo sont retrouvées dans tout l'épithélium et seraient un constituant de la barrière immunitaire, car il pourrait s'agir de lymphocytes ou de monocytes résidants (Serre et Robaire, 1999).

Les cellules claires sont présentes essentiellement dans le corps et la queue de l'épididyme (Soranzo et al., 1982). Elles seraient responsables de l'absorption de certains composés du fluide épидидymaire (Olson et Hinton, 1985).

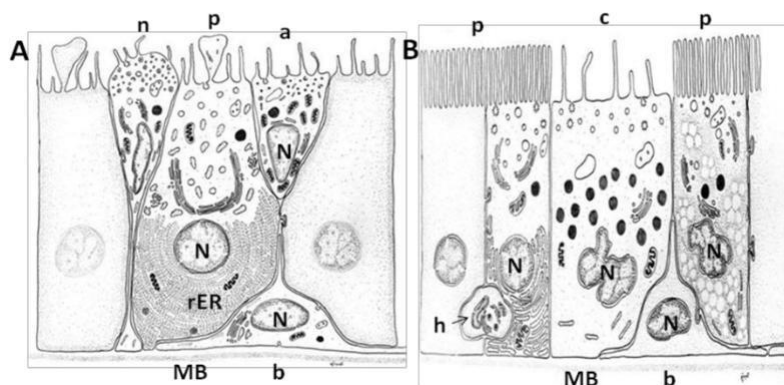


Figure 8 : Représentation schématique des différents types cellulaires composants l'épithélium du segment initial (A) et de la tête (B) de l'épididyme. Modifié (Robaire, 2006)

a : cellule apicale ; **b :** cellule basale ; **c :** cellule claire ; **h :** cellule en halo ; **n :** cellule étroite « narrow cell » ; **p :** cellule principale ; **MB :** membrane basale ; **N :** noyau ; **rER :** réticulum endoplasmique rugueux

Chapitre II

Physiologie du testicule et de l'épididyme

1. Développement des testicules

Chez le lapin adulte en activité sexuelle les testicules pèsent environ 6g dans certaines races (Herbert et *al.*, 2005). Après la naissance, les testicules se développent moins vite que le reste du corps. Dès l'âge de cinq semaines, ils commencent à se développer très rapidement.

La différenciation des gonades commence le 16^{ème} jour suivant la fécondation (Chrétien, 1966). La multiplication des cellules germinales primordiales a lieu entre le 10^{ème} et le 26^{ème} jour de gestation. Le nombre de cellules germinales est toujours plus important dans l'embryon mâle que dans l'embryon femelle de même âge et la production d'hormones androgènes dès le 19^{ème} jour de la gestation. À la naissance, les testicules sont dans la cavité abdominale, ils se développent moins vite que le reste du corps, puis ils connaissent une croissance extrêmement rapide après l'âge de cinq semaines. Une accélération de la croissance testiculaire est observée entre 70 et 110 jours environ. A l'établissement de la puberté, les testicules migrent vers des sacs scrotaux et ensuite remontent en position abdominale lors de combats avec d'autres mâles ou sous l'effet de la frayeur (Lebas et *al.*, 1996)

2. Spermatogenèse et cycle spermatogénétique

La spermatogenèse est un processus biologique qui est l'ensemble des divisions et des différenciations des spermatogonies de souches qui aboutissent à la production des spermatozoïdes (Soltner, 1989). Ce processus, continu au cours de la vie sexuelle, se déroule dans la lumière du tube séminifère de manière centripète. La spermatogenèse commence entre 42 et 63 jours d'âge, mais les spermatozoïdes ne sont pas contenus dans le sperme éjaculé avant 119 jours (Skinner, 1967). Chez le lapin la spermatogenèse commence à l'âge d'un mois à deux mois, elle dure environ 7 à 8 semaines et les premiers spermatozoïdes sont présents dans l'éjaculat vers l'âge de 3 mois (Lebas et *al.*, 1996).

Il est connu que la spermatogenèse est un processus qui dépend de la température basse du scrotum. Ainsi, des températures supérieures à celle du scrotum, comme la température abdominale, peut bloquer la spermatogenèse (Hua et *al.*, 2000). Les tubes séminifères étant actifs aux alentours de 12 semaines. Des spermatozoïdes sont présents dans des éjaculats à partir de 16 semaines et dans des conditions naturelles, un mâle produit des spermatozoïdes pendant 5 à 6 ans, mais en élevage, la vie reproductive d'un lapin est souvent plus courte, notamment à cause des problèmes de libido entraînant la réforme du reproducteur (Bousseau, 1994; Lebas et *al.*, 1994).

2.1. Déroulement de la spermatogénèse

La spermatogénèse est divisée en plusieurs étapes au sein des tubes séminifères:

2.1.1. La spermatocytogénèse (Figure 9) : étape de méiose permettant la maturation des spermatogonies en spermatozoïdes.

2.1.1.1. Phase de multiplication des spermatogonies

Situés près de la membrane basale, les spermatogonies ont un noyau arrondi, foncé à chromatine finement dispersée, et désignées par *Ad* (Dark, type A). Par mitose, elles donnent une spermatogonie *Ad* et une spermatogonie *Ap* (pâle, type A) appelée aussi « *poussiéreuse* » ayant une chromatine plus claire toujours finement dispersée. La division de celle-ci aboutit aux spermatogonies **B** ou « *croûtelles* ». Les spermatogonies croûtelles se divisent par mitose une à trois fois pour donner des « *spermatocytes du premier ordre* » ou « *spermatocytes I* » (George, 1996).

2.1.1.2. Phase de réduction et de maturation

Le spermatocyte I devient une grande cellule ovaire et entre par la suite en division méiotique aboutissant à la formation de deux « *spermatocytes du deuxième ordre* » ou « *spermatocytes II* » possédant la moitié du stock chromosomique : c'est la première division de la méiose (réductionnelle). Sa prophase compte cinq étapes : *leptotène*, *zygotène*, *pachytène*, *diplotène* et *diacinèse*. Suite à la deuxième division de la méiose (équationnelle), chaque spermatocyte II donne deux nouvelles cellules appelées « *spermatides* » (Vaissaire, 1977).

2.1.2. Phase de la spermiogénèse (Figure 10)

Les spermatozoïdes ne se divisent pas mais subissent une série de modifications aboutissant à la libération des spermatozoïdes, ces transformations vont intéresser à la fois le noyau et le cytoplasme de la spermatozoïde et consistent en :

- Réorganisation du noyau : il s'aplatit latéralement, se dirige vers le pôle acrosomique et sa condensation se poursuit.
- Développement du système acrosomique: sur le pôle antérieur du noyau, s'étalent des vésicules provenant du système golgien pour former l'acrosome. il contiendra notamment les enzymes protéolytiques nécessaires lors de la fécondation.
- Assemblage des structures du flagelle : les formations flagellaires apparaissent à partir du col marqué par le centriole distal (Dadoune, 1998 ; Albert et Jean, 2001).

2.1.3. La spermiation : est l'étape finale de la spermatogénèse : c'est la libération des spermatozoïdes dans la lumière du tube séminifère (Vaissaire, 1977).

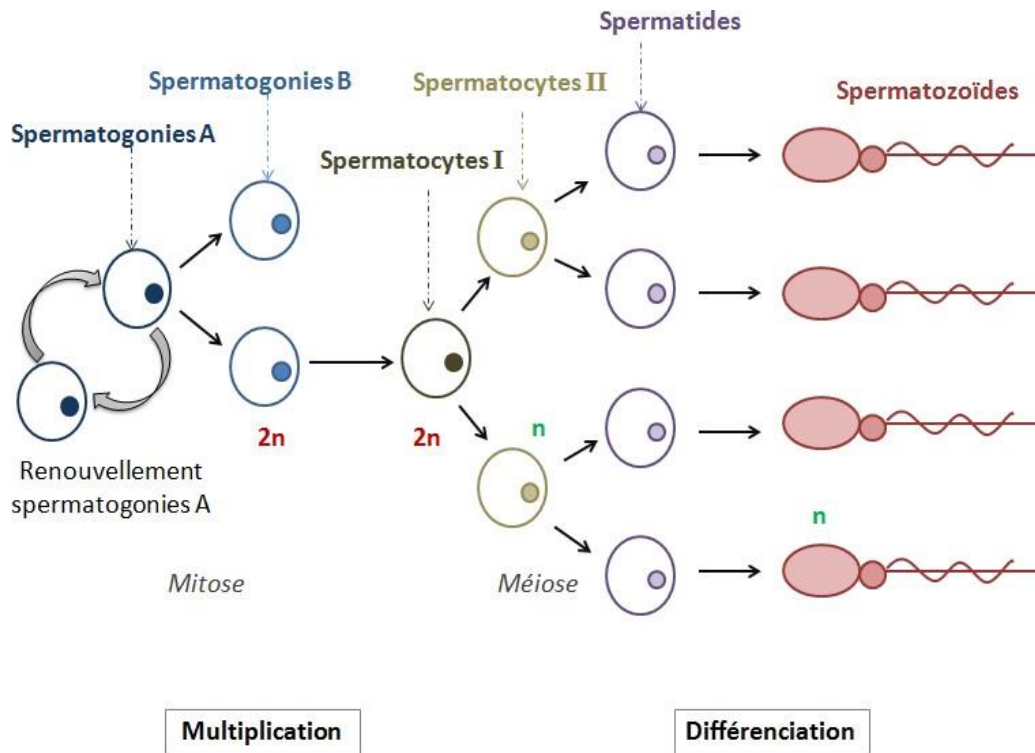


Figure 9 : Etapes de la spermatogénèse. (Amann, 2011).

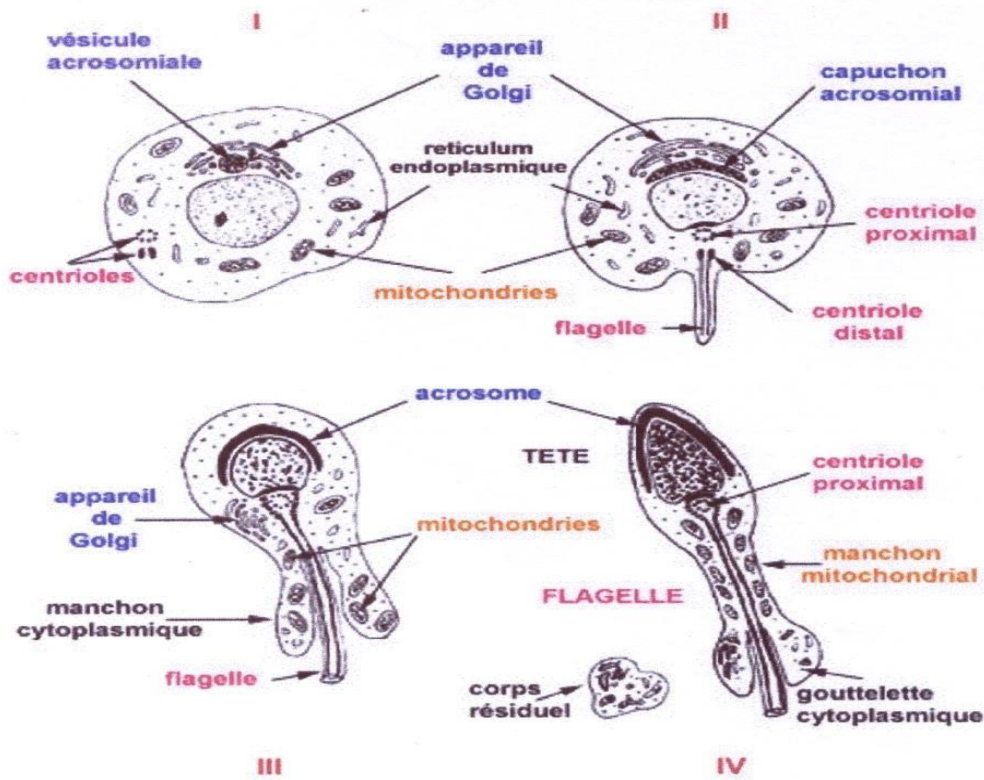


Figure 10: Etapes de la spermiogénèse. (Albert et Jean, 2001).

3. Morphologie du spermatozoïde

Le spermatozoïde est une cellule hautement spécialisée qui assure la transmission du génome haploïde mâle (ADN) à l'œuf de la femelle (Thibault, 1975). Il est très différencié, possède une structure effilée, divisée en trois régions distinctes : la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle (Le roux, 2002; **Figure 11**). C'est une petite cellule allongée, très mobile, de forme et de longueur variable selon les espèces (Ponthier et *al.*, 2014; Barone, 2001).

- **La tête** du Spz constitue sa partie essentielle, car elle est presque entièrement composée du noyau et renferme donc la chromatine. La tête comprend trois parties : l'acrosome, le noyau et le chapeau nucléaire. La surface de la membrane de la tête est structurée en une mosaïque de territoires exposant des protéines nécessaires à la capacitation.

- **L'acrosome**: est une vacuole spécialisée, composée d'une double membrane, située à l'avant du noyau et formée lors de la spermiogenèse pendant la phase de Golgi. Le segment antérieur de l'acrosome contient la « *Hyaluronidase* » qui digère le matériel unissant les cellules du cumulus oophorus, tandis que le segment postérieur renferme l'*acrosine* dont le rôle est la perforation de la zone pellucide de l'œuf (Drion et *al.*, 1993).

- **Le noyau**: occupe la plus grande partie de la tête du spermatozoïde et contient le matériel génétique mâle sous forme d'ADN hautement condensé. Il est haploïde et ne contient donc qu'un seul exemplaire de chromosomes (Ponthier et *al.*, 2014; Brito, 2007).

- **La pièce intermédiaire (le col)**: C'est la centrale énergétique de spermatozoïde (Clermont et *al.*, 1990 ; Brown et *al.*, 2003). C'est une courte partie cytoplasmique (2 à 3 μ) contenant une plaque basale, le centriole proximal, 9 fibres denses disposées autour d'un complexe filamenteux axial (axonème) qui comprend 9 paires de tubules périphériques et une paire de tubules centraux. Le tout s'entoure d'une gaine mitochondriale, qui est le reflet d'un métabolisme aérobie et assurent une production importante d'ATP (Adénosine Tri Phosphate) utilisée dans le fonctionnement de l'axonème. La gaine est entourée d'une mince couche cytoplasmique (Vaissaire, 1977).

● **La queue ou le flagelle** : assure la mobilité du spermatozoïde (Wargo et Smith, 2003 ; Turner, 2003). Le flagelle est la formation locomotrice qui permet d'amener le contenu chromosomique mâle jusqu'au gamète femelle. Il comprend trois parties successives: la pièce intermédiaire, la pièce principale et la pièce terminale (**Figure 11**).

○ **La pièce intermédiaire** : La pièce intermédiaire débute au niveau du centriole distal et se termine par un épaississement de la membrane cytoplasmique en partie caudale: c'est l'annulus. Elle est formée de l'axonème et contient des éléments fibrillaires présents au niveau du col et des mitochondries disposées en gaine spiralée (Barone, 1978). Cette gaine mitochondriale est indispensable à la production d'énergie (ATP) nécessaire au mouvement du flagelle

○ **La pièce principale** : c'est la partie la plus longue de la queue. A son niveau, la gaine mitochondriale est substituée par une gaine fibreuse

○ **la pièce terminale** : ne contient que le filament axial avec une mince membrane remplaçant la gaine fibreuse (Barone, 1978).

Le flagelle est l'élément moteur du spermatozoïde car les mitochondries assurent les phosphorylations oxydatives du fructose présent dans le liquide séminal fournissant l'énergie nécessaire aux mouvements de la queue, tandis que les structures de l'axonème ont des propriétés contractiles. Ainsi, les microtubules périphériques sont riches en ATPase (Mc Donald, 1980 ; Albert et Jean, 2001).

Chez le lapin, un spermatozoïde fait environ 59 µm de longueur ; la tête fait 14 µm, la pièce de connexion et le flagelle font 45 µm (Lebas, 2010 ; **Figure 12**).

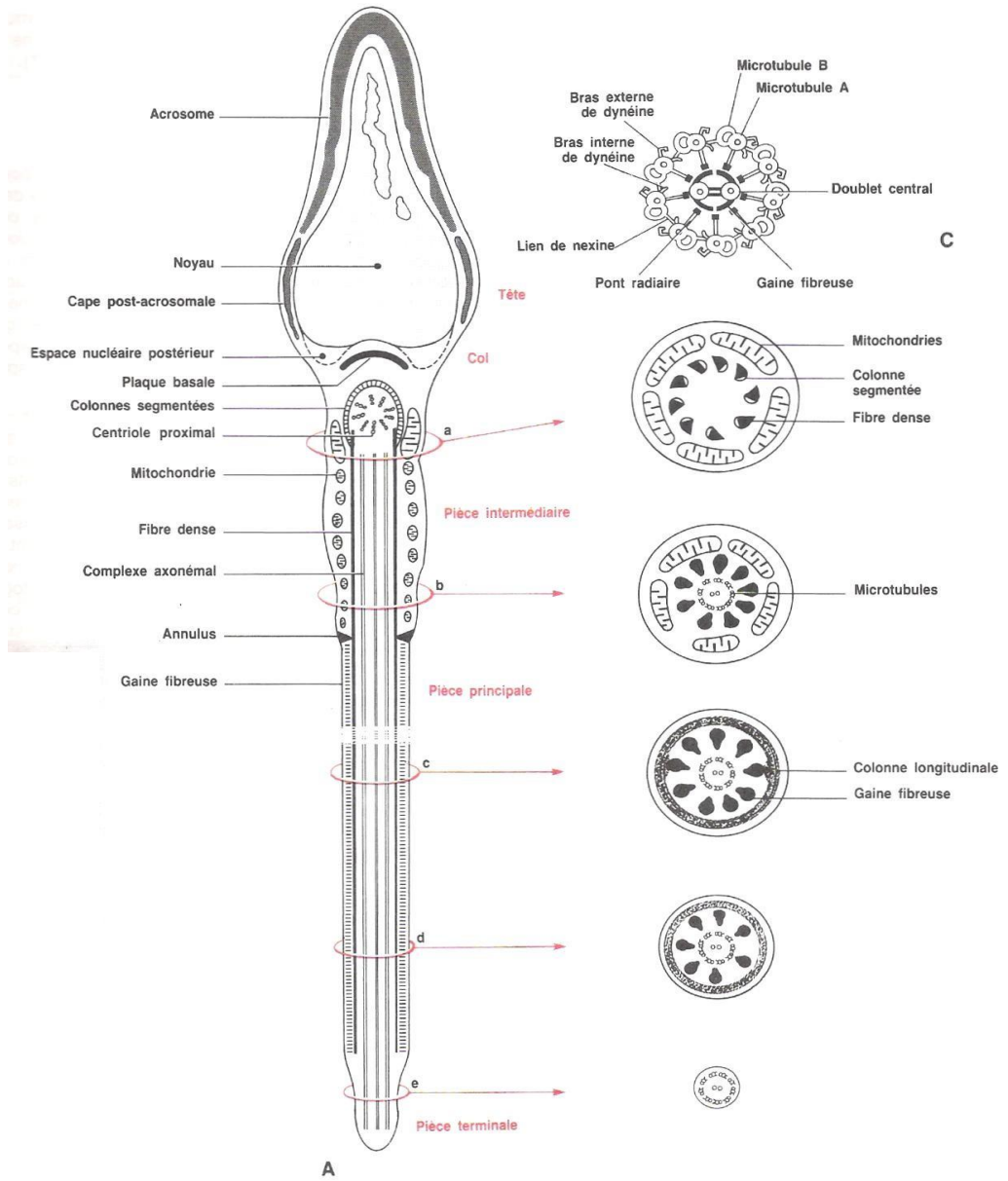


Figure 11 : Ultrastructure du spermatozoïde (Dadoue, 1998).

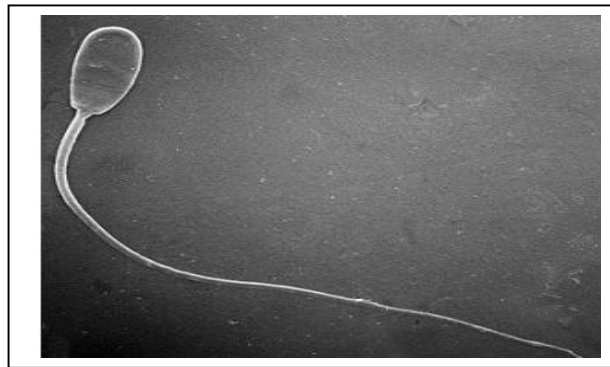


Figure 12 : Spermatozoïde du lapin (Lebas, 2010).

4. Production du sperme

Les testicules continuent de croître et d'augmenter la production de sperme jusqu'à six mois d'âge (Morton, 1988). Les spermatozoïdes peuvent déjà être présent dans l'épididyme caudal à environ 15 semaines d'âge (Chubb *et al.*, 1978). Ces auteurs ont également enregistré une augmentation quotidienne de la production de spermatozoïdes de 15 à 52 semaines d'âge. D'autres études ont montré une corrélation positive entre la réserve gonadique et le poids des testicules (Orgebin-Crist, 1968) et le corps du lapin (Ewuola et Egbunike, 2010). Selon plusieurs auteurs, la production quotidienne de spermatozoïdes a été de $148 \pm 11 \times 10^6$ / jour (Amann et Lambiase, 1967), 187×10^6 / jour (Holtz et Foote, 1972) et 210×10^6 (Amann et Lambiase, 1969). C'est à noter que la collecte de sperme n'a aucune incidence sur la production quotidienne de spermatozoïdes (Amann, 1966).

La production de spermatozoïdes maximale est obtenue en utilisant le mâle régulièrement une fois par jour. Si le mâle est utilisé régulièrement deux fois par jour, chaque éjaculat a une seule moitié de la concentration des spermatozoïdes. D'autres parts, si les mâles sont utilisés plusieurs fois par jour, 1 jour par semaine, 3 ou 4 éjaculats peuvent être suffisamment concentrés pour la fécondation. Theau-clément *et al.*, 2003 ont confirmé que le volume du premier éjaculat est plus élevé que celui du deuxième.

5. Régulation endocrine et paracrine du testicule

La régulation de la spermatogenèse dépend en premier lieu de l'axe hypothalamo-antéhypophysaire, toutefois, elle implique aussi un système de régulation locale qui module les effets du système endocrine. Cette régulation locale fait intervenir non seulement les contacts cellulaires, en l'occurrence entre les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli, entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales, entre les cellules germinales elles-mêmes ; mais aussi des facteurs de régulation ayant une action de type paracrine ou autocrine.

5.1. Facteurs intervenant dans la régulation de la fonction testiculaire

5.1.1. Facteurs synthétisés par les cellules de Leydig

- **La testostérone :** Les cellules de Leydig synthétisent à partir du cholestérol la testostérone et des substances intermédiaires ; la dihydrotestostérone (DHT) et le 17- β -oestradiol. La testostérone est l'androgène principal circulant chez la plupart des espèces de mammifères. Quant à la dihydrotestostérone, c'est l'androgène actif au niveau des tissus périphériques (prostate, épидидyme, vésicule séminale) grâce à la présence de l'enzyme 5- α réductase dans ces tissus. Elle résulte de la réduction de la testostérone par la 5- α réductase. La

DHT produite au sein du testicule intervient dans la régulation de la spermatogenèse mais la quantité libérée dans la circulation est négligeable au regard de la production par les tissus périphériques. Le 17- β - oestradiol sécrété par le testicule mais ne représente que 20 % du 17 β -oestradiol circulant (le reste provenant de la conversion périphérique de la testostérone) (Jacques et *al.*,1997).

Les androgènes ont pour principales fonctions la différenciation sexuelle masculine, le développement des organes génitaux internes et externes, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. La testostérone agit directement pour la différenciation des canaux de Wolff, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. Mais la testostérone doit être métabolisée en DHT pour induire la virilisation du sinus urogénital et des organes génitaux externes, le développement de la prostate et du follicule pilosébacé à la puberté. La testostérone a, par ailleurs, une action anabolisante au niveau de tous les tissus, en particulier musculaire et osseux, et intervient dans le dimorphisme sexuel cérébral et la physiologie du comportement sexuel (Jacques et *al.*,1997).

• **L'hormone Insulin Like-3 (INSL3) ou hormone de la famille des Relaxin-Like Factor (RLF):** L'INSL3 connue aussi sous les noms de RLF et de Leydig-Insulin Like (LeyIL) est une protéine qui appartient à la superfamille des hormones Insulin-Like (Adham et *al.*, 1993) qui comprend chez la souris, l'insuline, la relaxine, les Insulin-like growth factor 1 et 2 (IGF1 et IGF2). L'INSL3 produite principalement par les cellules de Leydig (Ivell and Bathgate, 2002) a pour la principale fonction de diriger la première phase de la descente testiculaire, la phase intra-abdominale (Zimmermann et *al.*, 1999).

Les cellules de Leydig synthétisent également un ensemble d'autres facteurs ayant des rôles aussi bien autocrine, comme l'IGF-I, que paracrine comme l'ocytocine ou la vasopressine.

5.1.2. Facteurs synthétisés par Les cellules de Sertoli

Les cellules de Sertoli produisent de nombreuses protéines importantes pour la spermatogenèse : des glycoprotéines qui facilitent le transport des ions et des hormones ou qui ont une fonction de protection comme la transferrine, l'*androgen binding-protein* (ABP) et la cérulosplasmine ; des protéases et des inhibiteurs des protéases impliquées dans le processus de remodelage tissulaire afin de permettre la spermiation ou le passage des spermatozoïdes dans le compartiment adluminal du tube séminifère ; des composants de structure de la membrane

basale localisée entre les cellules de Sertoli et les cellules péritubulaires (Grisworld *et al.*, 1998 ; Sofikitis *et al.*, 2008).

- **L'hormone anti-Müllérienne (AMH)** est l'une des premières protéines de l'un des gènes très précocement activés dans les cellules de Sertoli juste après leur différenciation (Josso *et al.*, 2006), elle est exprimée dès le début de l'assemblage des cordons testiculaires, à partir de la 6^{ème} semaines chez l'homme.

L'AMH est une glycoprotéine (monomère de 72 kDa) qui est un marqueur précoce de la formation du testicule, produite par les cellules de Sertoli immatures chez le fœtus mâle sous contrôle du gène SRY. Cette hormone induit la dégénérescence des canaux de Muller, l'ébauches embryonnaires de l'utérus, des trompes de Fallope et de la partie supérieure du vagin (Cate *et al.*, 1986; Tran *et al.*, 1977).

Elle est membre de la famille des cytokines incluant les transforming growth factor beta (TGFβ), les activines, les inhibines et les BMP. L'AMH est le seul ligand du récepteur à l'AMH de type II (Mishina *et al.*, 1996).

L'AMH est impliqué dans la régulation de la stéroïdogénèse par les cellules de Leydig, la maturation des gonocytes en spermatogonies de type A dans le testicule périnatal et la spermatogénèse dans le testicule adulte.

Son effet anti-aromatase sur les cellules de Sertoli fœtales et immatures lui confère également un rôle dans le contrôle de la production d'œstrogènes au cours du développement testiculaire (Rouiller-Fabre *et al.*, 1998).

- **Androgen Binding Protein (ABP)** est une protéine de 41 kDa, possédant une grande affinité pour la testostérone et la dihydrotestostérone (DHA). Elle est libérée sous l'influence de la FSH et de la testostérone, elle transporte les androgènes vers l'épididyme (Dadoune et Demoulin, 2001).

- **Les inhibines et les activines** sont des glycoprotéines hétérodimères. Elles appartiennent à la famille des Transforming Growth Factors (TGF). L'inhibine est constituée de deux sous unités α et β reliées par deux ponts disulfures. L'activine est un homodimère de 2 sous-unités β (Imbeaud *et al.*, 1994).

- **Insulin-like growth factor I (IGF I)** est Secrété également par les cellules de Leydig, joue un rôle important dans la régulation des fonctions endocrine et exocrine du testicule. Il a une action mitogène sur les cellules somatiques et germinales ; augmente le nombre de récepteurs à LH et la capacité stéroïdogénique de la cellule de Leydig ; stimule, dans la cellule

de Sertoli, la production de lactate et de l'activateur du plasminogène, facteurs importants d'interaction avec les cellules germinales (Jacques et *al.*, 1997).

- **Le Transforming Growth Factor beta (TGF β)** produit et agit sur les cellules somatiques en inhibant leurs fonctions différenciées en réponse aux gonadotrophines. Il diminue l'activité de plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse et la production de testostérone de la cellule de Leydig ; inhibe la production de lactate de la cellule de Sertoli. Il a des effets opposés à l'IGF I (Jacques et *al.*, 1997).

- **L'Epidermal Growth Factor (EGF) et Transforming Growth Factor alpha (TGF α)** sont deux peptides proches agissant via le même récepteur et pourraient être des modulateurs de la spermiogénèse et des fonctions leydigiennes et sertoliennes.

- **Les Interleukine 1 et 6 (IL 1, 6)** sont sécrétées principalement par les cellules de Sertoli où elles interviendraient comme régulateurs essentiels des stades précoces de la spermatogénèse (Syed et *al.*, 1993).

- Les cellules de Sertoli produisent aussi des protéines de transport pour des vitamines en particulier pour le folate et la biotine.

5.2. Régulation endocrine du testicule

5.2.1. Axe hypothalamo-antéhypophyso-testiculaire

L'axe hypothalamo-antéhypophyso-testiculaire est l'interrupteur général de fonctionnement testiculaire. Il est primordial dans la production des hormones sexuelles et est soumis à un rétrocontrôle hormonal par les androgènes testiculaires. L'hypothalamus, à partir de la maturité sexuelle, produit la gonadolibérine (GnRH). Cette dernière est une neurohormone composée de 10 acides aminés (décapeptide), sa sécrétion se fait de façon pulsatile afin de stimuler la production de deux hormones : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans l'adénohypophyse (Shacham et *al.* 2001).

Les GnRH, LH et FSH sont des protéines hétérodimériques (Papkoff et Samy, 1967) richement glycosylées, La sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus stimule la production et la sécrétion des gonadotrophines, la LH et de la FSH par l'hypophyse (Figure 8 ; Hammoud et *al.*, 1997).

La GnRH exerce son action via un récepteur transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (pour revue : Millar et *al.*, 2004).

Les cellules testiculaires et en particulier, les cellules de Leydig et de Sertoli, sont soumises à une régulation endocrine assurée par LH et FSH. Ces gonadotrophines circulent

dans le sang pour atteindre le testicule. La LH stimule la sécrétion de testostérone et d'œstradiol par les cellules interstitielles de Leydig (Nilsson et *al.*, 1986 ; Zhang et *al.*, 2004).

La LH stimule les cellules de Leydig au niveau de ses récepteurs. Ces derniers sont de la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G hétérotrimérique. Cette activation induit ensuite l'activation de multiples voies de signalisation et s'effectue principalement par l'intermédiaire de l'adénylate cyclase et du second messenger AMPc (Dufau et *al.*, 1977 ; Catt et *al.*, 1980). En réponse à ce signal, les cellules de Leydig produisent et sécrètent la testostérone.

La FSH se lie aux cellules de Sertoli qui possèdent à leur surface des FSH-R (Miwa et *al.*, 1994, Oba et *al.*, 2001) et stimule ainsi la production et la sécrétion d'enzymes et de substances qui assurent le soutien de la spermatogenèse (Verhoeven, 1992 ; Gendt et *al.*, 2004; Abel et *al.*, 2009).

Avant la puberté, la FSH stimule la prolifération des cellules de Sertoli ; joue également un rôle dans la maturation et la différenciation des cellules de Sertoli. De plus, la FSH est la principale hormone impliquée dans le contrôle du métabolisme des cellules germinales et l'initiation de la spermatogenèse à la puberté.

La FSH agit au niveau de l'épithélium séminal et au niveau des cellules de Sertoli qui sécrètent différents composés intervenant dans la nutrition des cellules de la lignée germinale ainsi que des protéines qui ont un rôle dans la régulation de la stéroïdogénèse telles que l'inhibine, l'activine ou bien l'ABP (Androgen binding protein) (Smith and Walker, 2015) et différents facteurs de croissance et de différenciation des spermatogonies tels que : les FGF α et β (Fibroblast Growth Factor), l'IGF1 et l'Interleukine II. (Gilles et *al.*, 2006 ; Silverthorn et *al.*, 2007). La FSH stimule la production de la sous-unité α sans modifier celle de la sous-unité β de l'inhibine (Ying, 1988). La FSH augmente la transcription du gène codant pour le récepteur aux androgènes ce qui permet aux cellules de Sertoli de répondre à la testostérone (Verhoeven and Cailleau, 1988 ; Blok et *al.*, 1992). La FSH régule ainsi les fonctions et la structure des cellules de Sertoli.

5.2.2. Rétrocontrôle de la sécrétion des gonadotrophines par le testicule

En demeure que la concentration de testostérone régule négativement et de façon dose dépendante la sécrétion de la LH par l'adénohypophyse (Figure 11). Cette diminution réduit la stimulation des cellules de Leydig via le LHR, ce qui entraîne une diminution de la production

de testostérone. Conséquemment, la production de LH augmente de nouveau, conduisant un nouveau cycle d'activation-rétroaction.

La testostérone exerce un rétrocontrôle inhibiteur de la sécrétion de LHRH et LH (Bridges *et al.*, 1993; Dohle *et al.*, 2003) après aromatisation et 5- α réduction au niveau hypothalamo-hypophysaire (Santen, 1975 ; Winters et Troen, 1986).

Il existe trois types de peptides gonadiques : activine, inhibine et follistatine. L'activine est capable de stimuler la synthèse et la sécrétion de la FSH par l'hypophyse (Vale *et al.*, 1986; Ling *et al.*, 1986; Carroll *et al.*, 1989) ; alors que L'inhibine exerce un feed-back négatif sur la sécrétion de FSH, en agissant soit sur les neurones hypothalamiques, soit sur les noyaux hypophysaires (Vaissaire, 1977).également les follistatines (FS) inhibent la synthèse et la sécrétion de la FSH (Esch *et al.*, 1987 ; Robertson *et al.*, 1987 ; Ueno *et al.*, 1987). Cette dernière est une protéine glycosylée capable de lier spécifiquement les activines et de neutraliser leur action en empêchant la liaison des activines à leurs récepteurs (De Winter *et al.*, 1996). L'inhibine peut aussi entrer en compétition pour les mêmes sites de liaisons que l'activine, modulant ainsi son effet (Smith, 2015).

5.2.3. Autres hormones intervenant dans la fonction du testicule

Plusieurs autres hormones interviennent dans le contrôle endocrine de la spermatogenèse, comme l'hormone de croissance, la GH (Bartlett *et al.*, 1990), la prolactine (Takase *et al.*, 1990), les hormones thyroïdiennes qui augmentent le nombre de cellules de Sertoli (Kumar *et al.*, 2014), l'ocytocine (Assinder *et al.*, 2002) qui stimule la contractilité des voies vectrices des spermatozoïdes : au moment de l'éjaculation, la libération d'ocytocine par la neurohypophyse stimule la contraction des muscles lisses au niveau de la queue de l'épididyme, permettant ainsi leur progression dans les voies génitales mâles (Filippi *et al.*, 2002) , l'insuline et l'IGF qui contrôlent la prolifération des cellules de Sertoli immatures (Pitetti *et al.*, 2013).

5.3. La régulation paracrine

Elle est due à des substances (protéines, peptides...), sécrétées par une cellule ou un groupe de cellules, qui agissent sur des cellules voisines à l'intérieur du testicule.

Ces substances sont responsables d'interactions réciproques entre les cellules de Leydig, les cellules de Sertoli et cellules germinales (Roser, 2008). On trouve :

- l'AMH Serait un facteur de régulation paracrine de la prolifération des cellules de Leydig.

• **Les inhibines et les activines** ont des rôles opposés dans le contexte de la régulation paracrine du testicule, l'inhibine est sécrétée lorsque la production de spermatozoïdes est élevée. Cette protéine inhibe la synthèse d'ADN et les mitoses des spermatogonies (Roser, 2008) ; en revanche, l'activine favorise les mitoses de spermatogonies.

• **La testostérone** est l'élément de régulation paracrine principal des cellules de Leydig sur les cellules de Sertoli est la production de testostérone qui stimule la sécrétion par les cellules de Sertoli de différents facteurs comme l'ABP ou la transferrine. Réciproquement, les cellules de Sertoli jouent un rôle sur les cellules de Leydig. En effet, en cas de fonctionnement anormal des cellules de Sertoli (déficience en vitamine A, par exemple), la morphologie des cellules de Leydig est altérée. La cellule de Sertoli sécrète donc une substance régulant les cellules de Leydig. Cette substance peut être les œstrogènes, l'IGF-1, le TGF α , le TGF β , l'IL-1 ou encore l'inhibine.

Enfin de nombreux facteurs peptidiques vont intervenir également à cette régulation paracrine tels que : le Pro-Opio-Mélano-Cortine (POMC) et les peptides dérivés, comme ; la β -endorphine, l'Adrénocorticotrope Hormone (ACTH) , la Alpha Mélanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) ,l'enkephaline, la dynorphine ,l' γ -endorphine, l'Arginine-vasopressine, la substance P , la Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), la luteinising Hormone Releasing Hormone like (LHRH-like), la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) et le Corticotropin Releasing Factor (CRF).

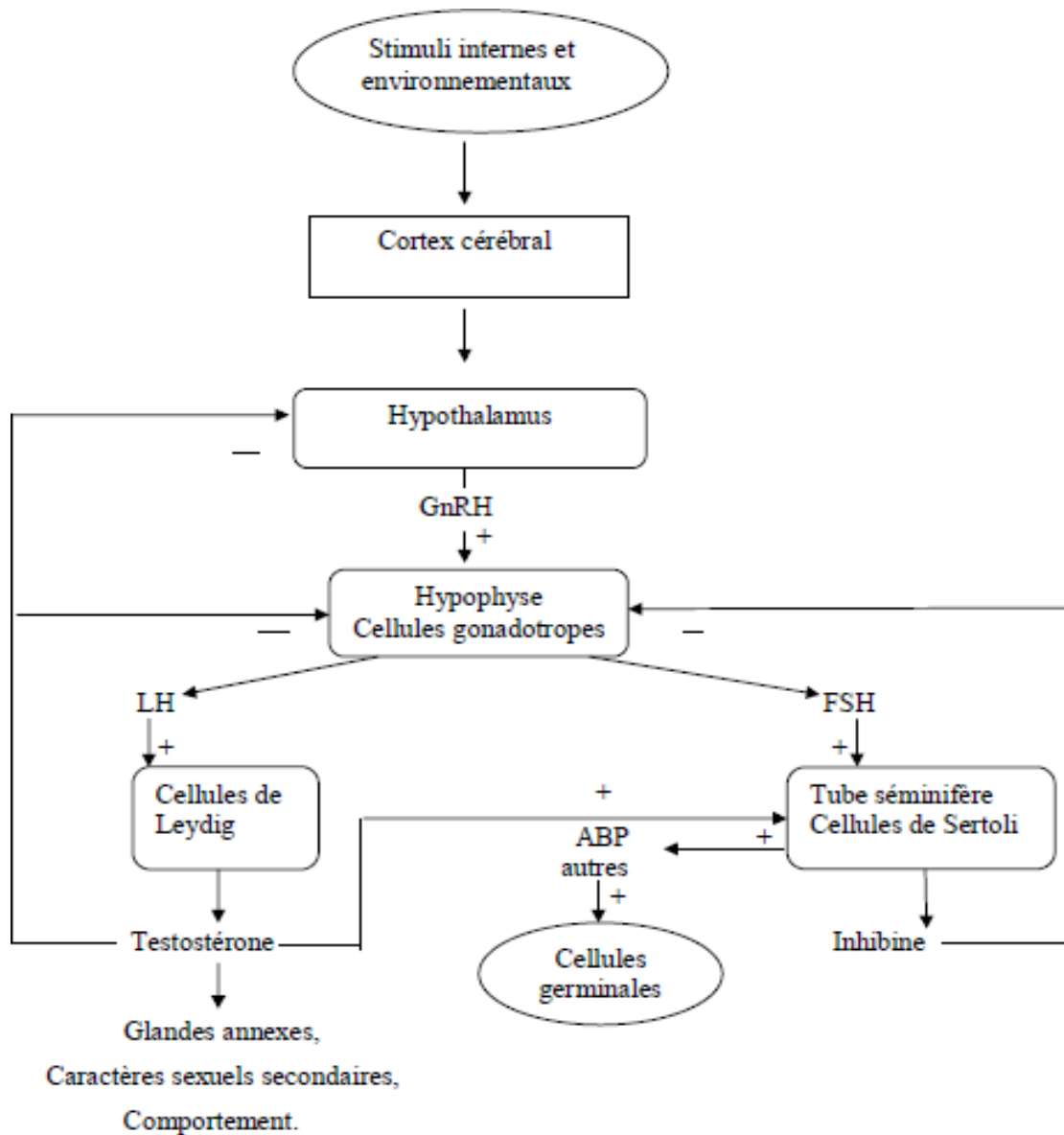


Figure 13 : Régulation hormonale de la fonction sexuelle mâle. (Adaptée de Van Der Molen et Coll, 1975 ; Bonnes et *al.*, 2005 ; Silverthorn et *al.*, 2007).

6. Fonctions épидидymaires

- Le transport : Il permet le transport des spermatozoïdes des canaux efférents au canal déférent, grâce à la pression hydrostatique provenant du fluide testiculaire. A côté de ce mécanisme, les contractions péristaltiques des muscles lisses présents à la périphérie des tubules épидидymaires, et les mouvements des stéréocils situés à la surface des cellules principales participent à la progression de ces cellules.

- La maturation : cette fonction est assurée par les cellules épithéliales qui sécrètent de nombreuses substances assurant le développement, la nutrition des spermatozoïdes, l'acquisition de leur mobilité et du pouvoir fécondant

- glycoprotéines, concentration de la carnitine plasmatique, et de leur pouvoir fécondant. La carnitine est transformée en acétylcarnitine utilisée comme substrat énergétique pour la motilité spermatique (Jeulin et Lewin, 1996).

- Les cellules épидидymaires produisent également un facteur décapacitant des spermatozoïdes qui empêche l'expression prématurée de leur pouvoir fécondant (Dacheux F et Dacheux J-L, 2001).

- La protection des spermatozoïdes matures, qui sont les cibles de multiples agressions. la barrière hémato-épидидymaire les protège contre les attaques du système immunitaire (Pollanen et Cooper, 1994) et certaines protéines sécrétées par l'épithélium épидидymaire ont, quant à elles, une action protectrice contre les dommages protéolytiques et oxydatifs.

Étude Expérimentale

Chapitre I

Matériels et méthodes

1. Lieu et durée de l'expérimentation

L'expérimentation s'est déroulée au sein de l'unité de recherche de Biologie et Physiologie de la Reproduction, affiliée au laboratoire des Ressources Naturelles de la Faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques de Tizi-Ouzou.

Notre étude s'est étalée entre le mois de mai et le mois de septembre 2019.

2. Matériels

2.1. Matériel biologique

➤ Les animaux:

Cette étude a porté sur 7 lapins mâles de souche synthétique (SS) dénommée ITELV 2006 appartenant au centre d'élevage cunicole de Tizirt (**Figure 14**), c'est un génotype obtenu par croisement par insémination artificielle entre des mâles (semences) de souche paternelle sélectionnée INRA2666 (France) réputée pour sa prolificité et son poids adulte meilleur et des femelles de population blanche locales décrite par Zerrouki et *al.*, 2007. Ces lapins sont répartis en 3 lots:

1^{er} lot: 3 lapins âgés de 1 mois (Petits)

2^{ème} lot: 3 lapins âgés de 3 mois (Jeunes)

3^{ème} lots: 1 lapin âgé de 6 mois (Adulte)

Les animaux étudiés sont élevés sur grillage, en cage individuelle, dans un bâtiment conventionnel clos (clapier), avec fenêtres. Ils recevaient à volonté de l'eau et un aliment commercial granulé, fabriqué au niveau de l'unité de production d'aliment de Fréha, willaya de Tizi-Ouzou. Sa composition comprend du maïs, de la luzerne déshydratée, du son de blé, du tourteau de soja et du complément minéral vitaminé.

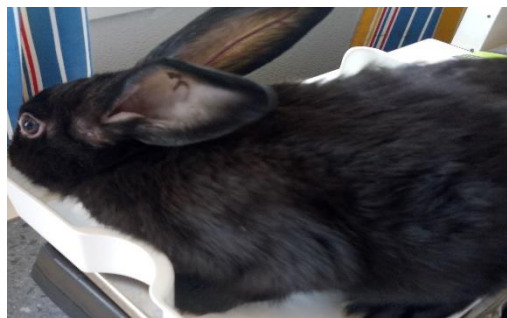


Figure 14: Photographie d'un lapin âgé de 3 mois.

➤ **Classification zoologique du lapin**

L'espèce du lapin domestique, appelé aussi lapin de garenne est *oryctolagus*. La position taxonomique du lapin (*Oryctolagus cuniculus*) est la suivante (Grasse, 1949 ; Lebas *et al.*, 1984) :

- Règne : **Animal**
- Embranchement : **Vertébrés**
- Classe : **mammifères**
- Super Ordre : **Glires** , qui regroupe deux ordres : Rongeurs et Lagomorphes
- Ordre : **Lagomorphes ou Duplicidentés**
- Sous Ordre : **Lagomorphes**
- Famille : **Léporides (lièvre et lapin)**
- Sous-famille : **Leporinae**
- Genre : *Oryctolagus*
- Espèce *Oryctolagus cuniculus*.

2.2. Matériels de laboratoire utilisés

- **Instruments de dissection** : Pour les opérations de dissection, nous avons utilisé ; une Planche à dissection, un couteau, des ciseaux de différents taille, des clamps, un scalpel, des pinces (**Figure 15A**).

- **Verrerie** : Nous avons utilisé essentiellement des flacons de fixation et conservation de tissus, des lames/lamelles, des béchers, des fioles jaugées, l'entonnoir, des tubes secs, des porte-tubes, des erlenmeyers ainsi que des cassettes et moules pour la récupération des échantillons d'organes à examiner (**Figure 15B**).

- **Produits chimiques et réactifs** : nous citerons, en l'occurrence ; le formol à 10%, la paraffine, l'eau distillé, l'éthanol, le xylène, l'héματοxyline éosine (H&E), Eukitt.

- **Appareillage** : 1 Balances de précision 1200 g, de marque KERN, et une balance de 3Kg, de marque Zenati, une loupe monoculaire, une automate à circulation de déshydratation de type Leica, un appareil à inclusion (Leica), une étuve (Leica), un microtome (Leica), une plaque refroidissante de l'appareil (Leica), l'automate de coloration (Leica) un microscope optique de type AUSTRIA.



Figure 15 : Photographie du matériel de laboratoire

3. Protocole expérimental

3.1. Prélèvements

Les lapins sont pesés avant d'être sacrifiés par décapitation l'après-midi entre 13h et 15h, à défaut de faire le sacrifice le matin entre 8h et 11h.. Ensuite, les animaux sont disséqués et les organes reproducteurs males tels que les testicules et les épидидymes sont prélevés.

Les grandes étapes de la dissection sont illustrées dans la figure 13 et décrites succinctement comme suit :

- Retrait de la peau afin de faciliter la dissection et le repérage des organes reproducteurs superficiels (**Figure 16A**),
- Ouverture de la cavité abdominale pour l'identification des organes reproducteurs males en place,
- Isolement et prélèvement des testicules et des épидидymes. A l'aide d'une loupe, ces organes sont débarrassés de la graisse et pesés en utilisant une balance de précision (**Figure 16B**),
- Les organes sont ensuite plongés dans des piluliers étiquetés, remplis de fixateur (formol 10%) et destinés à l'étude histologique (**Figure 16C**).



Figure 16: Photographie montrant l'étape de dissection et de fixation.

A. Lapin disséqué; **B.** Testicule, épидидyme prélevés; **C.** La fixation du testicule, épидидyme dans le formol 10%.

3.2. Etude histologique

L'étude histologique a été réalisée en partie au service du laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou. Les coupes sont confectionnées à partir de blocs inclus à la paraffine en utilisant un microtome. Les étapes de la technique utilisée sont résumées comme suit :

3.2.1. La fixation

Après leur prélèvement, les testicules et les épидидymes sont fixés immédiatement dans une solution de formol à 10%. Les solutions de formaldéhyde sont les fixateurs les plus utilisées. La fixation est très utile pour la fixité des tissus et pour l'inhibition de l'action néfaste des enzymes cellulaires, elle accentue aussi la basophilie des tissus et facilite la coloration nucléaire. Ainsi, la fixation conserve les tissus dans un état proche du tissu vivant. Pour éviter leur putréfaction en protégeant les cellules de l'attaque bactérienne.

Les organes, plongés dans des piluliers contenant un volume de formol 10 fois plus important que le volume de l'organe, sont maintenus ainsi dans le fixateur, à température ambiante. Au bout de cette période, les organes sont prédécoupés transversalement et placés dans des cassettes histologiques marquées (**Figure 17A**) avant d'être replongées de nouveau dans un erlenmeyer contenant le fixateur.

Les cassettes sont ensuite placées dans un panier de l'automate de circulation, contenant 12 cuves (**Figure 17B**), permettant la réalisation de trois étapes successives: déshydratation, imprégnation et inclusion

3.2.2. Déshydratation et clarification

La déshydratation consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient ; l'agent déshydratant doit être miscible à l'eau et à la paraffine. Ce sont donc des bains d'alcool éthylique.

Les échantillons sont passés dans trois bains alcoolisés à concentration croissante (70°, 96°, 100°) pendant 2 heures chacun.

Après la déshydratation, les pièces sont placées dans 3 bains successifs de xylène. Chaque bain dure 2h également. Le xylène est un solvant miscible à la paraffine et sert à l'éclaircissement des pièces.

3.2.3. Imprégnation

Les organes sont plongés dans 3 bains successifs de paraffine, de 2 heures chacun à 60°C.

Le premier bain est constitué d'une moitié de paraffine et moitié xylène. Le deuxième et le troisième bain renferment de la paraffine pure.

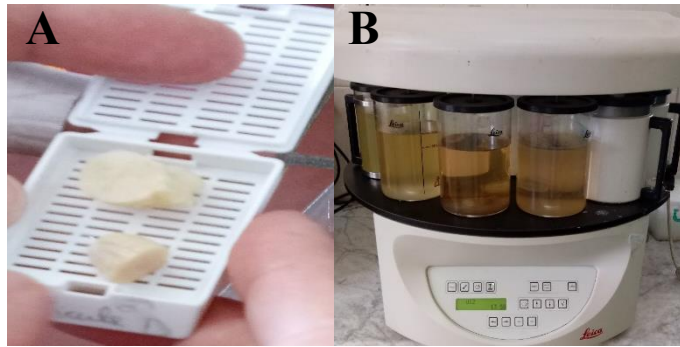


Figure 17 : Photographie montrant l'étape de la fixation.

A. Un testicule découpé et mis dans une cassette ; **B.** L'imprégnation des échantillons dans un automate de circulation.

3.2.4 Inclusion ou préparation des blocs ou enrobage

C'est l'étape de l'enrobage dans des moules de paraffine fondue à 60°C dans l'appareil d'enrobage pour réaliser des blocs sur les échantillons déjà paraffinés à l'imprégnation (**Figure 18A**).

Ensuite, des cassettes en plastique identifiant chaque échantillon, seront fixés dessus et le volume sera complété avec de la paraffine, puis mis sur une plaque refroidissante de l'appareil pour une bonne solidification (**Figure 18B**).



Figure 18: Photographie montrant l'étape d'inclusion.

A. Appareil d'inclusion des tissu en paraffine ; **B.** la solidification des échantillons sur plaque refroidissante

3.2.5 Confection des coupes et étalement

Les blocs de paraffine contenant les échantillons sont fixés sur le microtome (**Figure 19A**); ceci, pour réaliser des séries de ruban de coupes d'organes à une épaisseur de 5µm.

Ces rubans ont été déposés sur des lames marquées recouvertes d'une fine couche d'eau albumineuse, puis immergées un court instant dans un bain marie chauffé à 40°C (**Figure 19B**).



Figure 19 : Photographie de l'étape de confection des coupes et étalement.

A. La coupe des blocs au microtome; **B.** Bain marie pour le dépôt des coupes.

Après cela, les lames ont été rangées dans un portoir, puis placées dans l'étuve à une température de 60°C, pendant une durée de 30 minutes (**Figure 20**), avant d'être immergées dans un solvant (bain de xylène de 6 bacs, d'une durée de 30 secondes pour chaque bac), afin d'éliminer toute trace de paraffine, et ainsi permettre la pénétration des colorants hydrophiles dans les tissus.



Figure 20 : Le déparaffinage des lames dans l'étuve.

3.2.6. Hydratation des coupes

Cette étape, consiste en l'immersion des lames dans 3 bains d'éthanol à degrés décroissants (100°, 96°, 70°) pour une durée de 30 secondes chacun, suivi d'une immersion dans 2 bains d'eau pour une durée de 30 secondes.

3.2.7. Coloration et montage des coupes

Les lames ont été colorées avec deux colorants qui permettent de mettre en évidence la morphologie cellulaire et tissulaire : l'hématoxyline basique qui colore le noyau acide (basophile) en bleu-violet et l'éosine acide qui colore le cytoplasme basique (acidophile) en rose (Kierszenbaum, 2006).

Les étapes de coloration se font dans l'automate de coloration (**Figure 21**), il s'agit d'une série de bains de 30 secondes chacun :

- 1 bain d'Hématoxyline de Harris.

- 3 Bains d'eau de Robinet.
- 1 Bain de Carbonate de Lithium.
- 1 Bain d'eau de Robinet.
- 1 Bain d'éosine.
- 2 Bains d'eau de Robinet.
- 3 Bains d'alcools de degré croissant (70°,96°,100°)
- 4 Bains de Xylène.



Figure 21 : Automate de coloration.

La dernière étape de l'histologie est le montage. Quelques gouttes d'Eukitt (colle biologique) ont été déposées sur des lamelles avant d'être placées sur les lames.

3.3. Observation des lames

L'observation des lames a été faite à l'aide d'un microscope photonique équipé d'un appareil photo et d'une tablette. Après la prise de photos, nous avons réalisé des examens histomorphométriques.

Le grossissement 40X nous a permis de voir la forme générale de l'organe, et les grossissements 100X et 400X nous ont permis de faire l'étude structurale et morphométrique.

4. Etude histomorphométrique

L'étude histomorphométrique des structures testiculaires et épидидymaires a été réalisée à l'aide du logiciel axio vision Rel.4.8 qui permet de mesurer, à l'échelle microscopique, les structures histologiques des testicules et des épидидymes étudiés, sur les photos réalisées à partir des observations microscopiques. Les mesures concernent la surface des tubes séminifères, leur diamètre, leur lumière et la surface du tissu interstitiel et de l'épithélium séminifère, la taille des noyaux des cellules de Sertoli et de spermatogonies pour le testicule et la surface de l'épидidyme, sa lumière, son diamètre, la hauteur des cellules principales et la surface des noyaux des cellules principales.

5. Etude statistique

- Les résultats de l'évolution pondérale, gonadique sont présentés sous forme de moyenne et les différentes mesures sont présentées sous forme de moyennes \pm l'erreur standard à la moyenne.
- Les résultats individuels ont été enregistrés puis groupés sur une base de données Excel puis traités par le logiciel *R version 3.5.2*
- Les tests de normalité et d'homogénéité des variances ont été appliqués pour vérifier une série d'observation.
- La comparaison de la moyenne pour les 3 groups a été faite comme suit :
 - Si la normalité et l'homogénéité sont vérifiées, on utilise un test paramétrique de l'ANOVA.
 - Si la normalité et l'homogénéité ne sont pas vérifiées, on utilise un test non paramétrique qui est le test de Kruskal-wallis.

Le calcul du degré de significativité s'est fait entre les valeurs moyennes, la significativité est défini pour une probabilité p avec un risque de 5%.

- Si $p < 0.001$: La différence est hautement significative (HS) ****
- Si $p < 0.01$: La différence est très significative (TS) ***
- Si $p < 0.02$: La différence est significative (S) **
- Si $p < 0.05$: La différence est peu significative (PS)*
- Si $p > 0.05$: La différence est non significative (NS)

Résultats et discussion

A. Résultats.

Dans cette partie, nous présentons les résultats relatifs à l'évolution du poids corporel, testiculaire, épидидymaire et aux variations histologiques et histomorphométriques des mêmes organes en fonction de l'âge chez le lapin mâle. Les résultats sont exprimés par la moyenne pour les données pondérales et par la moyenne \pm l'erreur standard à la moyenne (ESM) pour les paramètres morphométriques.

1. Evolution du poids corporel des lapins

L'examen du poids corporel des lapins âgés de 1, 3 et 6 mois a révélé une augmentation pondérale progressive. En effet, la valeur moyenne du poids corporel passe de 733,33g à 1 mois à 3092g à 6 mois, avec écart de 2358.67g (**Figure 19**).

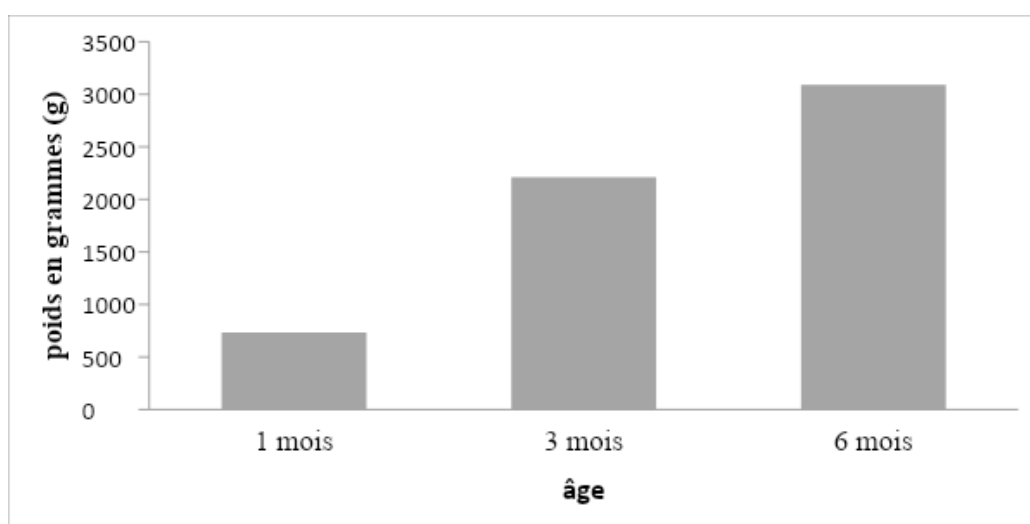


Figure 22 : Evolution du poids corporel en fonction de l'âge.

2. Evolution du poids testiculaire et du rapport poids testiculaire/poids corporel

2.1. Evolution du poids testiculaire

Le poids testiculaire, représenté dans la **figure 20A**, montre une augmentation progressive en fonction de l'âge avec une moyenne de 0,16 ; 2,33 et 4,5g respectivement aux trois âges : 1, 3 et 6 mois. L'évolution du poids des testicules droit et gauche séparément, représenté dans la **figure 20B**, a révélé que le testicule gauche a une croissance plus avancée que le testicule droit, particulièrement à l'âge de 1 et 6 mois.

2.2. Evolution du rapport poids testiculaire/poids corporel

La courbe représentant le rapport poids testiculaire sur poids corporel évolue de façon progressive et passe d'une valeur de 0,0002 à 0,0014 de 1 mois à 6 mois (**Figure C**).

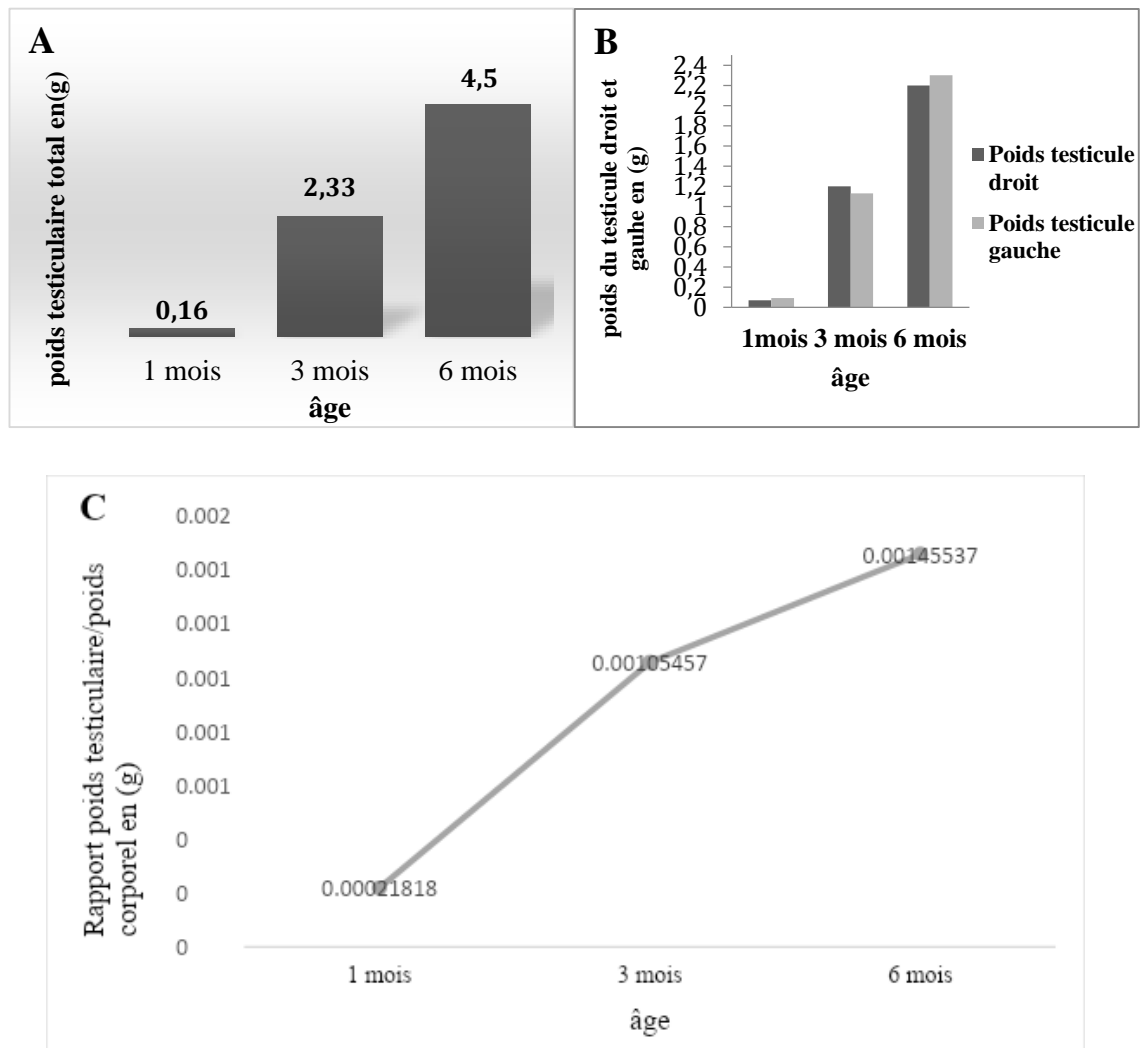


Figure 23 : Evolution du poids testiculaire total (A), du poids moyen du testicule droit et gauche et du Rapport poids testiculaire / poids corporel en fonction de l'âge

3. Evolution du poids épидидymaire

Sur la **figure 21 A** représentant l'évolution du poids total de l'épididyme, nous constatons une augmentation considérable de ce paramètre en fonction de l'âge. De plus, l'examen du poids de l'épididyme gauche et droit séparément a pu révéler que l'épididyme gauche à une croissance plus avancé que le droit (**Figure 24B**). Il en est de même pour les épидидymes proximaux totaux et distaux dont le poids augmente progressivement avec une avancée en masse des proximaux comparativement aux distaux, surtout à l'âge de 6 mois (**Figure 24C**).

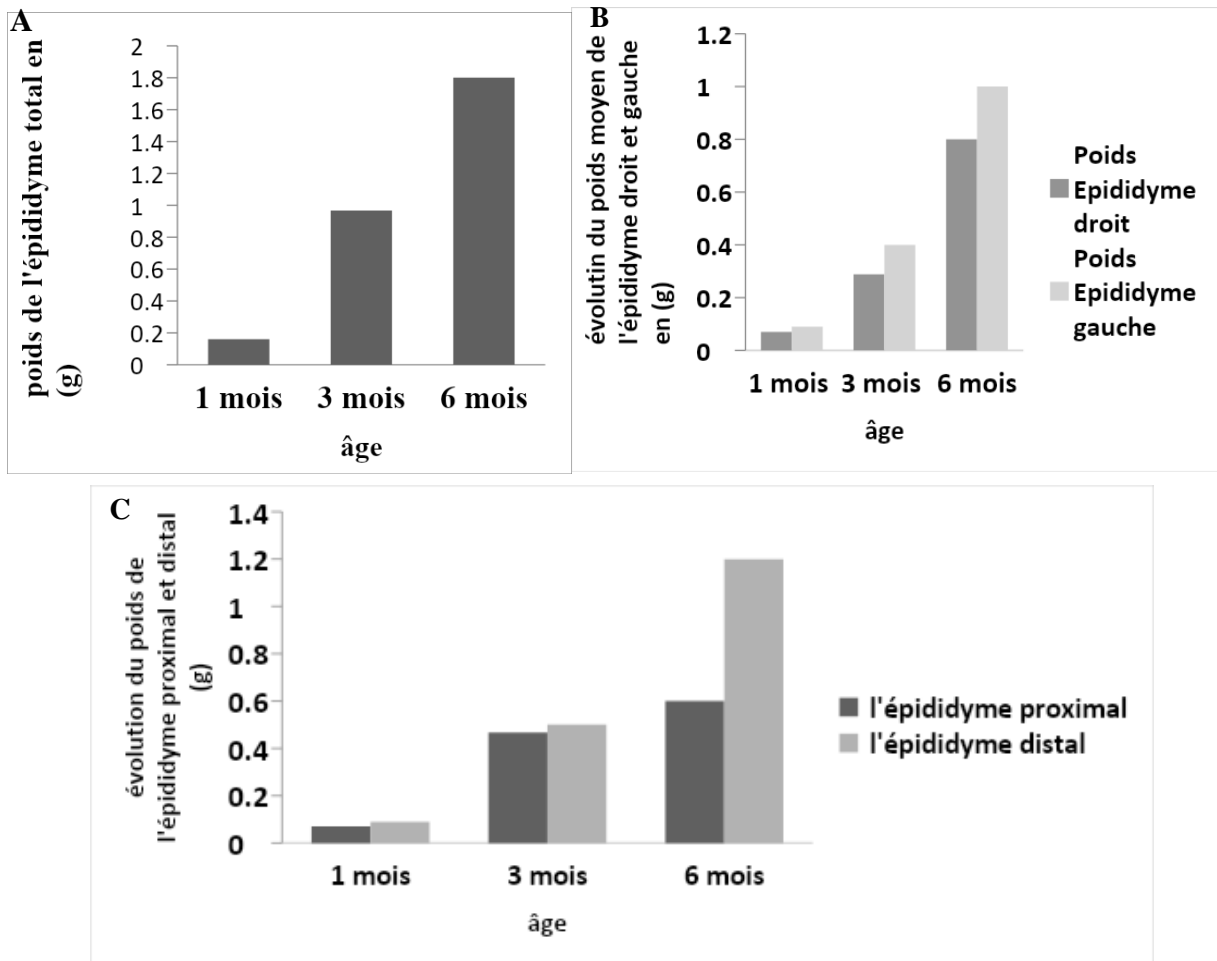


Figure 24 : Evolution du poids épидидymaire total (A), du poids moyen de l'épididyme droit et gauche (B) et du poids de l'épididyme proximal et distal (C) en fonction de l'âge.

4. Résultats histologiques

4.1. Histologie du testicule

L'examen de l'aspect histologique des coupes de testicules de lapin ont permis de révéler des modifications morphologiques en fonction de l'âge.

L'observation microscopique des testicules du lapin âgé de 1 mois au faible grossissement (100X ; **Figure 25A**), montre des tubes séminifères contournés et situés dans les lobules testiculaires, séparés les uns des autres par de fins septa et entourés d'une gaine conjonctive fibro-myoïde. Cette dernière est composée de la membrane basale, des fibrocytes, des myofibroblastes et des fibres de collagène. Les spermatogonies, cellules rondes à noyaux riche en chromatine, se trouvent toutes contre la membrane basale (**Figure 25A**).

L'observation au fort grossissement (400X ; **Figure 25B**) montre différentes formes de tubes séminifères presque tous dépourvus de lumière. Les cellules de la paroi des tubes séminifères est constituée d'une lignée de cellules germinales ou spermatogonies Ad (en réserve) de taille moyenne avec un noyau très dense (coloré), et des cellules de spermatogonies B (Entrant en spermatogenèse) au noyau ovalaire, claire et arrondi. Nous avons aussi identifié des cellules de Sertoli, avec un noyau de forme irrégulière ; pyramidale ou triangulaire. Ces cellules sont localisées à la périphérie et s'étendent jusqu'au centre du tube séminifère. Par ailleurs, un espace large de tissu conjonctif interstitiel, renfermant des cellules péricubulaires ou myoïdes et des cellules endocrines de Leydig entourent les tubes séminifères (**Figure 25B**).

A l'âge de trois mois, au faible grossissement (100X ; **Figure 25C**), les tubes séminifères à différents diamètres, présentent un début de formation de la lumière. Au fort grossissement (400X; **Figure 25D**), nous avons identifié des cellules myoïdes bordant l'épithélium des tubes séminifères et en contact avec des spermatogonies à noyaux ronds et condensés, et des cellules de Sertoli de formes irrégulières. En allant vers la lumière des cellules plus développées nous avons reconnu des spermatocytes I à noyaux volumineux et à chromatine caractéristique, suivés de cellules rondes à noyaux dense en contact de la lumière, il s'agit de spermatides. A ce stade du développement, la lumière semble être vide, elle ne contient ni spermatides allongés ni spermatozoïdes. Par ailleurs, nous avons identifié les cellules de Leydig dans l'espace interstitiel rétréci comparativement à son apparence à un mois de développement (**Figure 25D**).

A l'âge adulte, six mois, au faible grossissement (100X ; **Figure 25E**), l'épithélium des tubes séminifères s'épaissit, délimitant une lumière souvent remplie. À ce stade, l'espace interstitiel se rétréci davantage.

Au fort grossissement (400X ; **Figure 25F**), les coupes de testicule montrent des tubes séminifères serrés les uns aux autres, délimitant d'étroits espaces interstitiels contenant des cellules de Leydig, éparses ou encore groupées en petits amas. Les différents stades de la spermatogenèse, qui se déroule d'une façon centripète, sont facilement perceptibles. Ainsi, nous reconnaissons dans le sens centripète, les spermatogonies de petite taille, situés à proximité de la membrane basale, les spermatocytes I de plus grande taille, caractérisés par un volumineux noyau en phase de division, les spermatides ronds plus petits à noyaux denses, faisant apparaître le capuchon céphalique ou acrosome et enfin en contact avec la lumière des spermatides de forme allongée qui sont en phase de spermiogénèse (**Planche 1 F**).

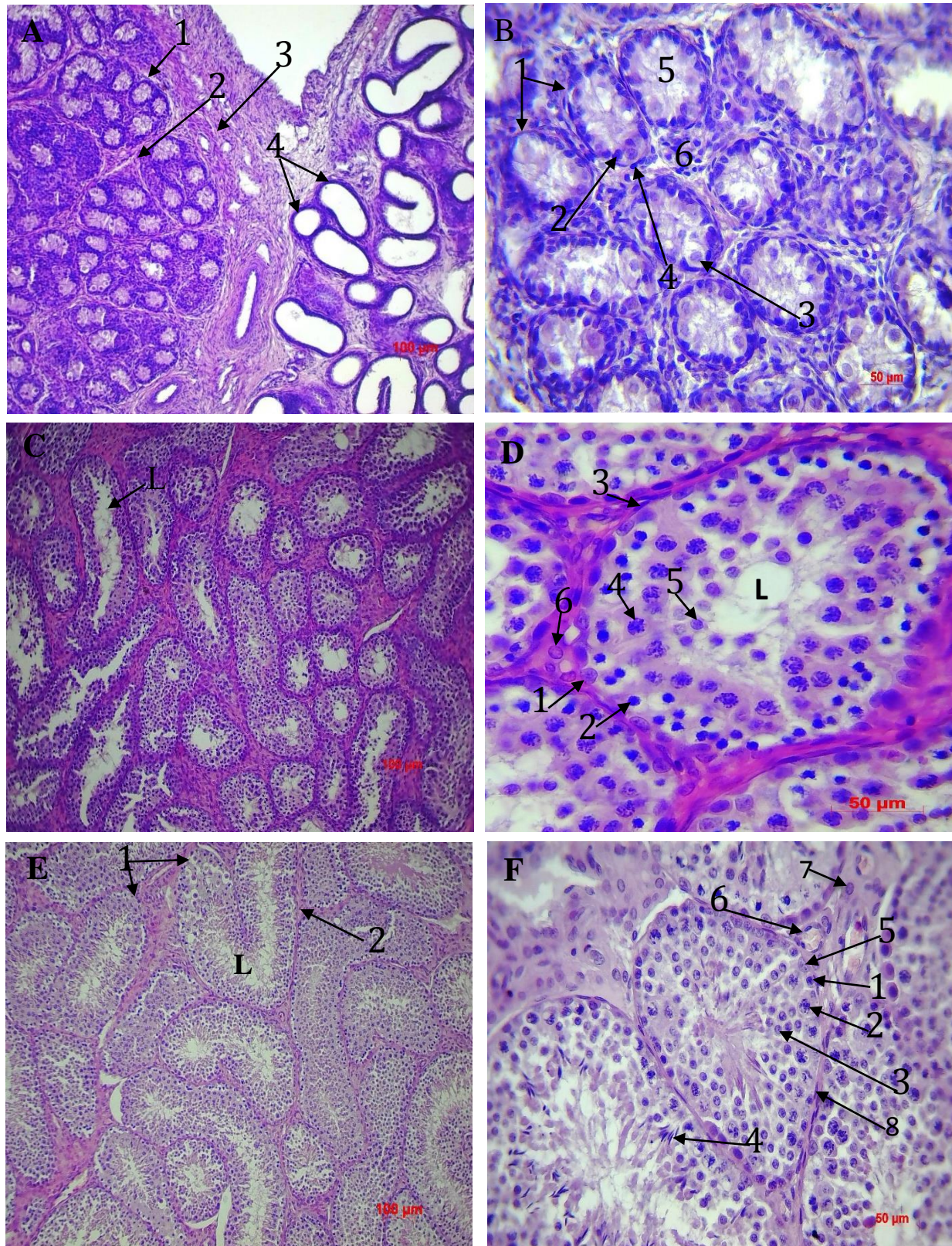


Figure 25 : Structure histologique du testicule du lapin en fonction de l'âge.

Légende de la figure 25

A et B : Structure du testicule des lapins âgés de 1 mois au grossissement 100X et 400X.

●**Légende A :**

- (1) : lobule testiculaire.
- (2) : cloison ou septa testiculaire.
- (3) : gaine limitante du tube séminifère.
- (4) : tubes épидидymaires.

●**Légende B :**

- (1) : Tubes séminifères.
- (2) : spermatogonie Ad.
- (3) : spermatogonie B
- (4) : cellule myoïde
- (5) : lumière fermée
- (6) : tissu interstitiel.

C et D : Structure du testicule des lapins âgés de 3 mois au grossissement 100X et 400X.

●**Légende C :**

L : lumière

●**Légende D :**

- (1) : cellule de sertoli.
 - (2) : cellule de spermatogonie.
 - (3) : cellule myoïde.
 - (4) : spermatocyte 1.
 - (5) : spermatide.
 - (6) : cellule de Leydig.
- L : lumière.

E et F: Structure du testicule des lapins âgés de 6 mois au grossissement 100X et 400X.

●**Légende E :**

- (1) : tubes séminifères.
 - (2) : tissu Interstitiel rétréci.
- L: lumière.

●**Légende F :**

- (1) : cellule de spermatogonie.
- (2) : spermatocyte 1.
- (3) : spermatide rond.
- (4) : spermatide allongé.
- (5) : cellule de sertoli.
- (6) : vaisseau sanguin.
- (7) : cellule de Leydig.
- (8) : cellule myoïde.

4.2. Histologie de l'épididyme

A l'âge d'un mois, au faible grossissement (100X, **Figure 26A**), les tubes épидидymaires apparaissent de petite taille, presque ouverts, avec une lumière dépourvue de spermatozoïdes. Ils sont contenus dans un tissu musculaire et entourés par une capsule conjonctif épaisse.

Au fort grossissement (400X, **Figure 26B**), l'épithélium des tubes épидидymaires paraît pseudostratifié, à cellules cubiques et de de taille régulière.

A trois mois, au faible grossissement (100X, **Figure 26C**), le diamètre des tubes épидидymaires est plus important qu'à un mois et leurs épithélium est doté de stéréocils. Pour certains tubes, la lumière vide alors que pour d'autres, la lumière contient à son centre une petite quantité de sécrétions épидидymaires.

Au fort grossissement (400X, **Figure 26D**) on observe des tubes ouverts avec un épithélium pseudostratifié cylindrique pourvu de cellules à stéréocils. Parmi les cellules épithéliales on distingue les cellules principales et les cellules basales.

A l'âge adulte, 6 mois, au faible grossissement (100X, **Figure 26E**), la plupart des tubes épидидymaires ont une de formes irrégulière et contiennent des spermatozoïdes.

Au fort grossissement (400X, **Figure 26F**), la lumière des canaux épидидymaires est délimitée par un épithélium pseudostratifié cylindrique, cilié, présentant des cellules épithéliales qui partent de la membrane basale, elles sont superposées, de taille variable et se chevauchent. Le canal épидидymaire est entouré de fibres musculaires lisses. La lumière contient une grande quantité de spermatozoïdes.

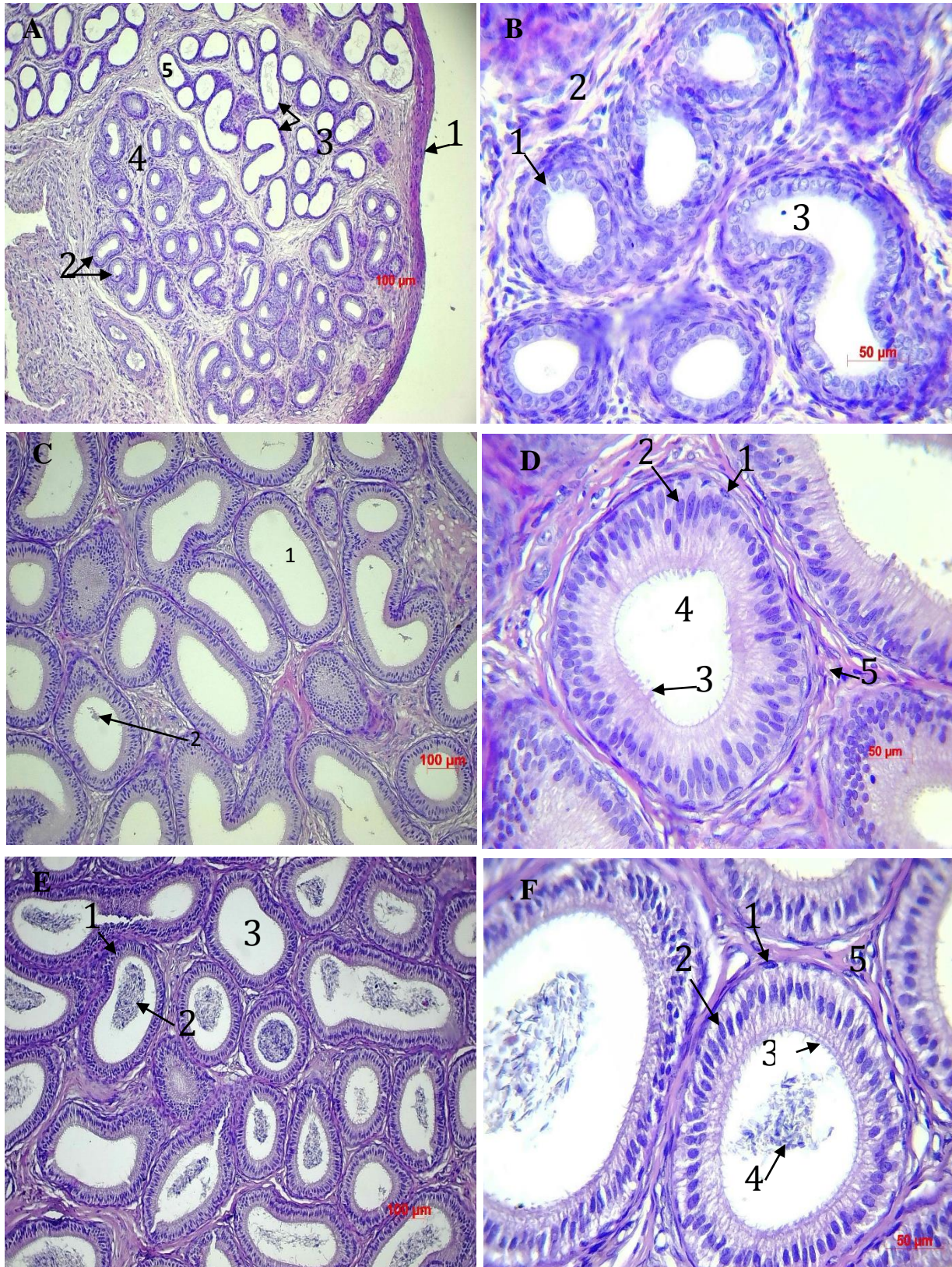


Figure 26 : Structure histologique de l'épididyme du lapin en fonction de l'âge.

Légende de la figure 26

A et B : Structure de l'épididyme des lapins âgés de 1 mois au grossissement 100X et 400X

Légende A :

- (1) : capsule conjonctive.
- (2) : tubes de la tête de l'épididyme.
- (3) : tubes de la queue de l'épididyme.
- (4) : musculature.
- (5) : lumière.

Légende B :

- (1) : épithélium.
- (2) : musculature.
- (3) : lumière.

C et D : Structure de l'épididyme des lapins âgés de 3 mois au grossissement 100X et 400X.

Légende C :

- (1) : lumière vide.
- (2) : une sécrétion épидидymaire.

Légende D :

- (1) : cellule basale.
- (2) : cellule principale.
- (3) : stéréocils.
- (4) : lumière.
- (5) : fibres musculaires lisses.

E et F : Structure de l'épididyme de lapins âgés de 6 mois au grossissement 100X et 400X.

Légende E :

- (1) : épithélium.
- (2) : spermatozoïdes.
- (3) : lumière.

Légende F :

- (1) : cellule basale.
- (2) : cellule principale.
- (3) : stéréocils.
- (4) : spermatozoïdes.
- (5) : fibres musculaires lisses.

5. Aspects histo-morphométriques

5.1. Morphométrie du testicule

5.1.1. Diamètre des tubes séminifères

Le diamètre des tubes séminifères augmente de façon hautement significatif ($p < 0.001$) au cours du développement. Il passe d'une moyenne de $77,36 \pm 1,01 \mu\text{m}$ pour le lapin de 1 mois, à $167,91 \pm 7,89 \mu\text{m}$ pour le lapin de 3 mois et en fin à $213,04 \pm 4,95 \mu\text{m}$ à 6 mois d'âge (**Figure 27**).

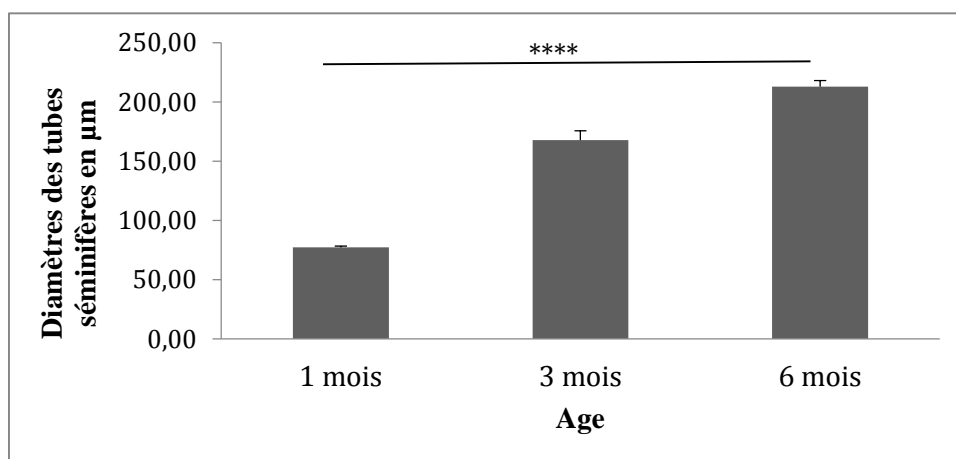


Figure 27 : Evolution du diamètre des tubes séminifères en fonction de l'âge (n=12).

5.1.2. Surface des tubes séminifères

La surface des tubes séminifères augmente de façon hautement significative ($p < 0.001$) au cours du développement. Elle est évaluée à partir d'un mois où la moyenne retrouvée est de $4458,15 \pm 92,76 \mu\text{m}^2$, passant à $21845,52 \pm 2204,6 \mu\text{m}^2$ à l'âge de 3 mois et ensuite à $40506,63 \pm 3866,44 \mu\text{m}^2$ à 6 mois, avec un écart de $36048,48 \mu\text{m}^2$ entre le lapin de 1 mois et celui de 6 mois (**Figure 28**).

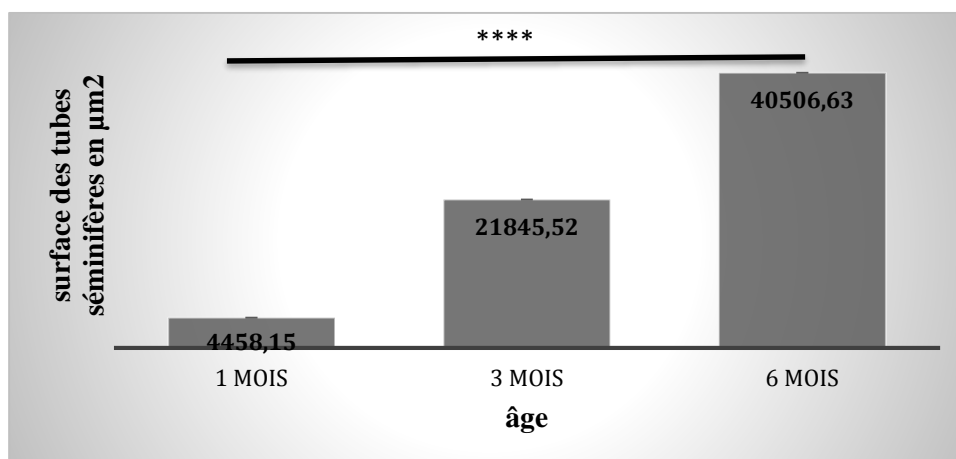


Figure 28 : Evolution des surfaces des tubes séminifères en fonction de l'âge (n=12).

5.1.3. Surface de la lumière des tubes séminifère

L'histologie des tubes séminifères pour le lapin de 1 mois révèle une absence de lumière pour la majorité des tubes ou une surface étroite en voie d'apparition, avec une moyenne de $242,02 \pm 139,36 \mu\text{m}^2$. Cette surface évolue très significative ($p < 0.01$) pour atteindre $2812,72 \pm 441,96 \mu\text{m}^2$ à 3 mois et $3768,92 \pm 320,94 \mu\text{m}^2$ à 6 mois, laissant un écart de $956,2 \mu\text{m}^2$ entre 3 et 6 mois (**Figure 29**).

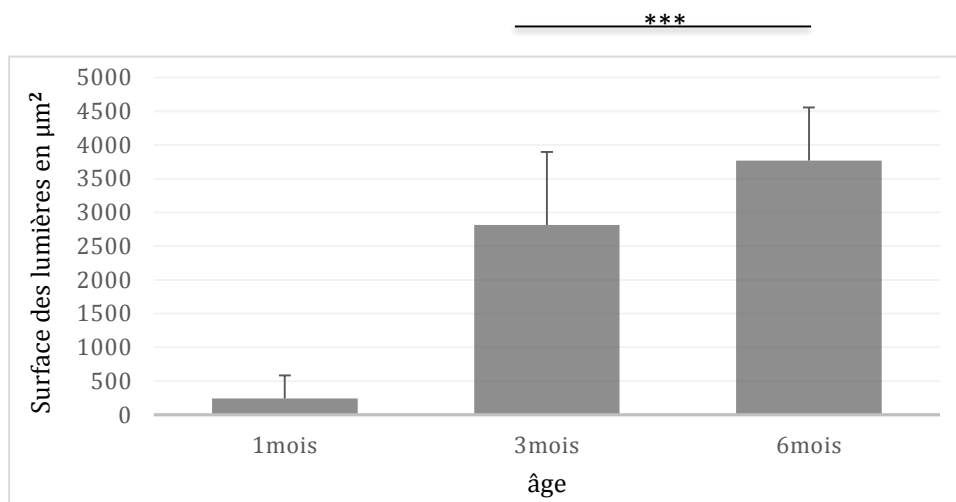


Figure 29 : Evolution de la surface de la lumières des tubes séminifères en fonction de l'âge (n=6).

5.1.4. Surface tissu interstitiel

L'examen de la surface du tissu interstitiel montre une diminution progressive allant de $2657,94 \pm 330,70 \mu\text{m}^2$ à l'âge d'un mois, à la valeur de $887,75 \pm 97,52 \mu\text{m}^2$ à l'âge de 6 mois et un écart de $-1770,19 \mu\text{m}^2$ entre l'âge de 1 mois et de 6 mois, cette différence est hautement significative ($p < 0.001$) entre les 3 groupes de lapins (**Figure 30**).

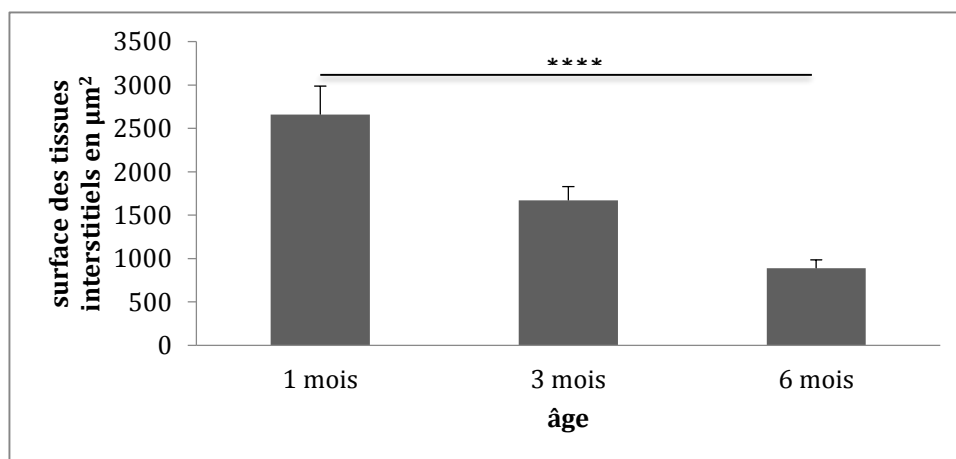


Figure 30: Evolution des surfaces des tissus interstitiels en fonction de l'âge (n=15).

5.1.5. Surface de l'épithélium

La surface de l'épithélium montre une augmentation progressive passant de la valeur de 4216,13 μm^2 à 1 mois à la valeur de 36737,71 μm^2 à 6 mois avec un écart de 32521,58 μm^2 (Figure 31).

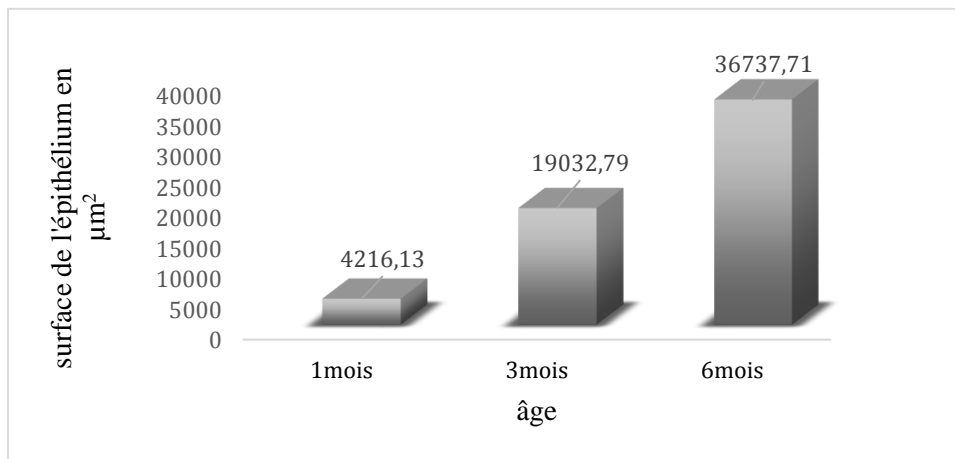


Figure 31 : Evolution des surfaces des épithéliums en fonction de l'âge (n=6).

5.1.6. Surface des différentes structures du tube séminifère

Les valeurs des surfaces du tube séminifère, de l'épithélium séminifère, ainsi que de la lumière du tube sont inversement proportionnelles à la surface du tissu interstitiel qui diminue avec l'âge (Figure 32).

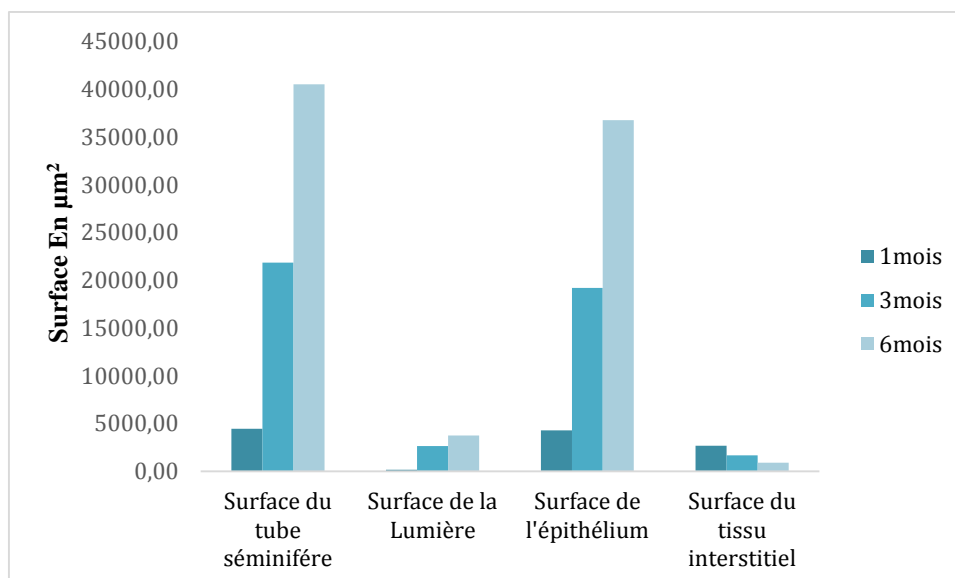


Figure 32 : Evolution des surfaces des différentes structures du tube séminifère en fonction de l'âge.

5.1.7. Morphométrie cellulaire du testicule

5.1.7.1. Noyaux des cellules de Sertoli

L'examen de la taille des noyaux de cellules de Sertoli révèle une augmentation hautement significative ($p < 0.001$) entre les lapins de 1 mois et de 3 mois. En effet, les valeurs respectives sont $37,57 \pm 1,28 \mu\text{m}^2$ à 1 mois ; $79,01 \pm 2,84 \mu\text{m}^2$ à 3 mois engendrant un écart de $59,44 \mu\text{m}^2$ entre 1 mois et 3 mois. A l'inverse, aucune différence de la taille des noyaux des cellules de Sertoli n'a été enregistrée entre 3 et 6 mois (**Figure 33**).

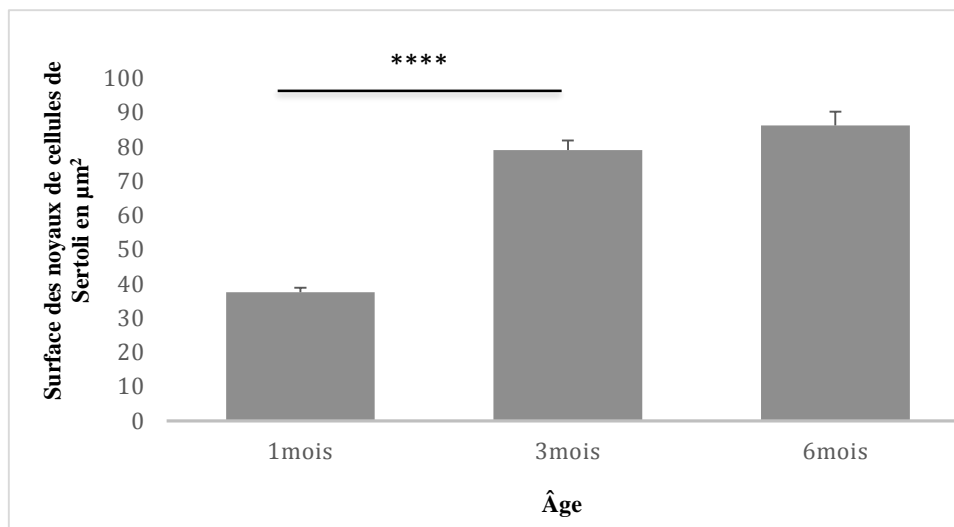


Figure 33: Evolution de la surface des noyaux de cellules de sertoli en fonction de l'âge (n=6).

5.1.7.2. Noyaux de spermatogonies

La taille des noyaux des cellules de spermatogonie ne révèle aucune différence significative entre les 3 âges de l'expérimentation. Les moyennes enregistrées étant de $41,17 \pm 2,68 \mu\text{m}^2$ à 1 mois, $42,88 \pm 2,14 \mu\text{m}^2$ à 3 mois et $43,62 \pm 2,33 \mu\text{m}^2$ à 6 mois (**Figure 34**).

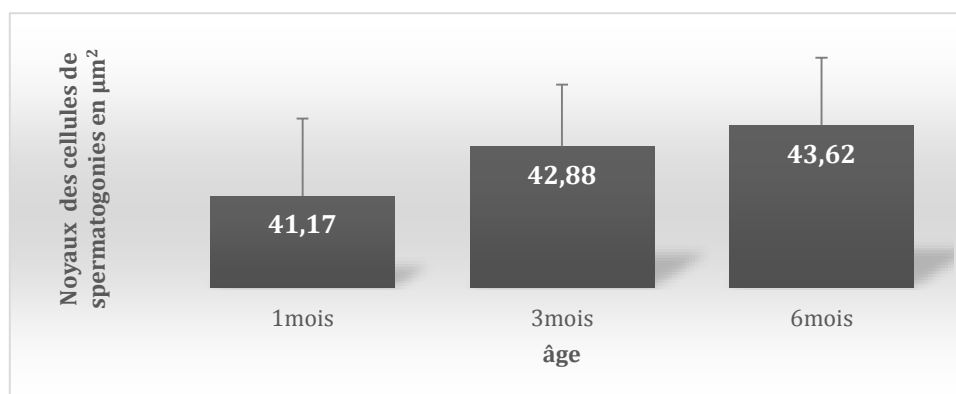


Figure 34 : Evolution des surfaces des noyaux de cellules de spermatogonies en fonction de l'âge (n=13).

5.2. Morphométrie épидидymaire

5.2.1. Diamètre de l'épididyme

Le diamètre de l'épididyme augmente très significativement ($p < 0.01$) entre les deux premiers âges, avec une moyenne de $93,08 \pm 7,48 \mu\text{m}$ pour le lapin de 1 mois, $260,15 \pm 10,11 \mu\text{m}$ pour le lapin de 3 mois donnant un écart de $167,07 \mu\text{m}$. cependant, aucune différence de diamètre n'a été enregistré entre 3 mois et 6 mois (**Figure 35**).

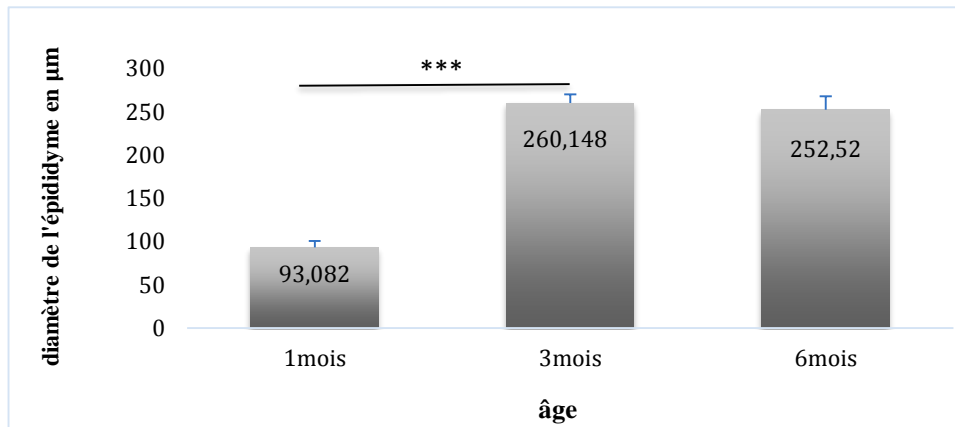


Figure 35 : Evolution du diamètre de l'épididyme en fonction de l'âge (n=5).

5.2.2. Surface de la lumière de l'épididyme

La lumière de l'épididyme montre également une augmentation très significative ($p < 0.01$) de la lumière de l'épididyme entre l'âge de un et trois mois, avec une moyenne de $2753,62 \pm 733,9 \mu\text{m}^2$ à 1 mois, $16531,83 \pm 2927,76 \mu\text{m}^2$ à 3 mois et avec $13778,18 \mu\text{m}^2$ d'écart. Par contre, il n'y a aucune différence de surface de la lumière entre 3 et 6 mois (**Figure 36**).

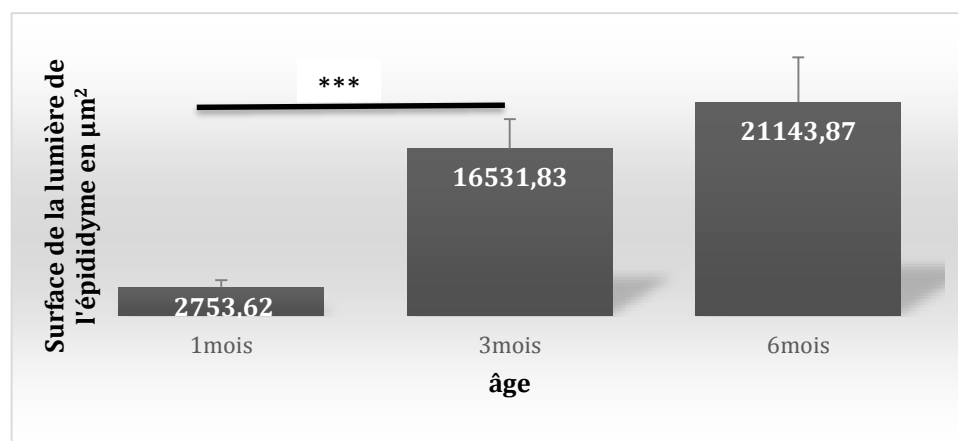


Figure 36 : Evolution de la surface de la lumière en fonction de l'âge (n=5).

5.2.3. Surface de l'épididyme

L'examen de la surface de l'épididyme montre une augmentation très significative ($p=8.2 \times 10^{-3}$) entre les 2 premiers groupes de lapins avec une moyenne de $6317,82 \pm 855,5 \mu\text{m}^2$ à 1 mois, $46924,62 \pm 2432,17 \mu\text{m}^2$ à 3 mois, avec un écart de $40606,8 \mu\text{m}^2$. Par contre entre 3 et 6 mois aucune différence n'a été enregistrée (**Figure 37**).

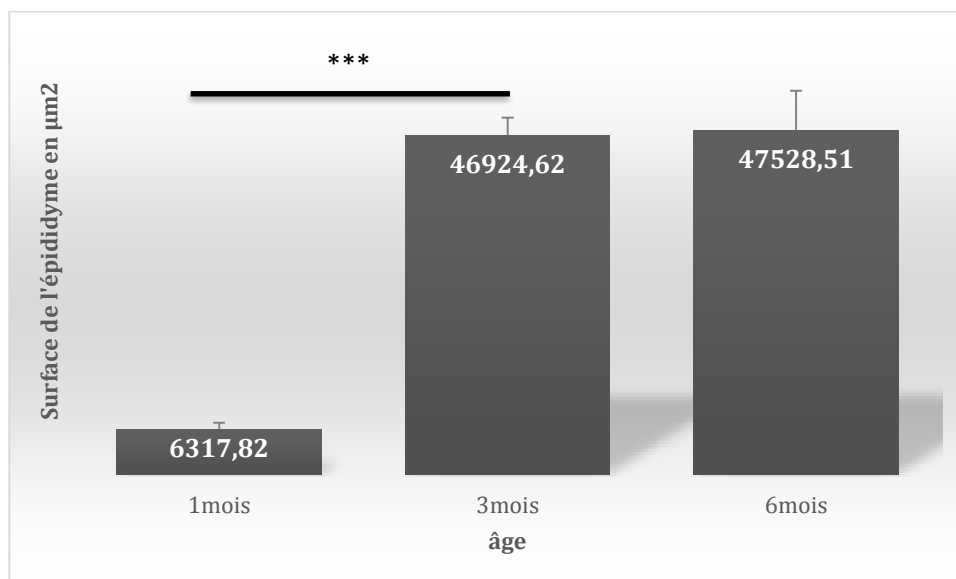


Figure 37: Evolution de la surface de l'épididyme en fonction de l'âge (n=5).

5.2.4. Surface de l'épididyme et sa lumière

La surface de l'épididyme et celle de la lumière augmentent progressivement en fonction de l'âge et la surface de l'épididyme est plus importante que la surface de sa lumière (**Figure 38**).

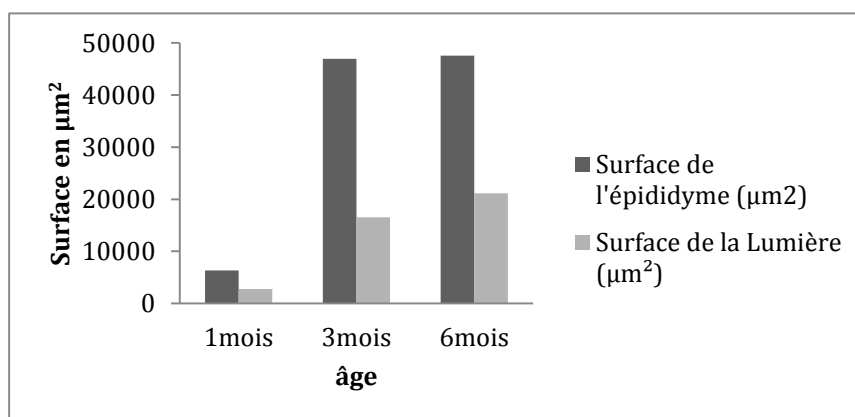


Figure 38 : Evolution de la surface de l'épididyme et la surface de la lumière en fonction de l'âge (n=5).

5.2.5. Morphométrie cellulaire de l'épididyme

5.2.5.1. Hauteur des cellules principales de l'épididyme

Une importante augmentation ($p < 0.001$) de la hauteur des cellules principales de l'épididyme a été constatée au cours de la première étape de développement, avec une moyenne de $17,72 \pm 0,4 \mu\text{m}$ à 1 mois et de $44,88 \pm 1,91 \mu\text{m}$ à 3 mois et un écart de $27,16 \mu\text{m}$ entre 1 et 3 mois; par contre, au-delà de 3 mois aucune différence n'a été constatée (**Figure 39**).

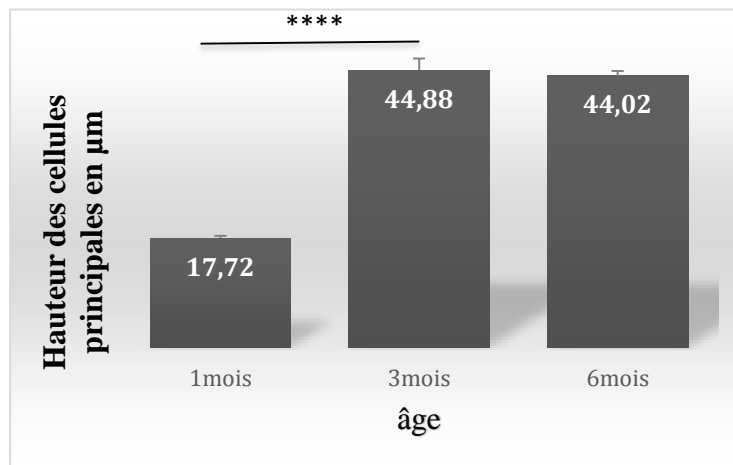


Figure 39 : Evolution de la hauteur des cellules principales en fonction de l'âge (n=29).

5.2.5.2. Surface des noyaux des cellules principales de l'épididyme

Concernant la surface des noyaux des cellules principales, aucune différence significative n'a été enregistrée entre les 3 âges : 1, 3 et 6 mois, avec une moyenne de $59,44 \pm 2,45 \mu\text{m}^2$ à 1 mois, $64,06 \pm 1,6 \mu\text{m}^2$ à 3 mois et $62,49 \pm 2,19 \mu\text{m}^2$ à 6 mois (**Figure 40**).

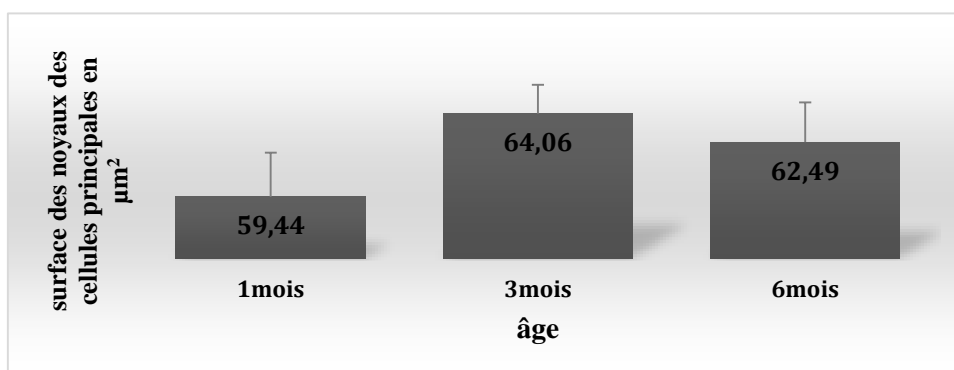


Figure 40: Evolution de la surface des noyaux des cellules principales de l'épididyme en fonction de l'âge (n=30).

B. Discussion

1. Poids corporel des lapins

Au cours du développement, plus précisément de un à six mois, le poids corporel des lapins de notre population de souche synthétique évolue en augmentant progressivement. Ces résultats corroborent ceux de (Garcia-Tomas *et al.*, 2007) et (Lakabi *et al.*, 2015) qui ont examiné le poids corporel des lapins de la population blanche entre 4 et 20 semaines.

En effet, la croissance pondérale d'un animal résulte d'un développement en poids de chacun des éléments constitutifs de son corps (Micol *et al.*, 1993). Chez le lapin, la croissance pondérale commence à la naissance et n'atteint la pleine efficacité qu'au bout de 100 jours (Vézinhet, 1968). Quant à la vitesse de croissance différente d'une étude à une autre, elle peut être liée à plusieurs facteurs; génétiques, alimentaires et/ou environnementaux.

La régulation de la croissance du corps est sous le contrôle hypothalamique. En effet, cette région du cerveau régule la prise alimentaire, la satiété et la thermogénèse via des neuropeptides cataboliques tels que le TRH et le CRH, ou anaboliques tel que le NPY, peptide orexigénique majeur, qui est inhibé par la leptine hormone tripeptidique synthétisée dans les adipocytes (karydis *et al.*, 1998 ; Richard *et al.*, 2004 in Djediat, 2005).

2. Evolution des poids testiculaires etépididymaires

Le poids du testicule par rapport au poids corporel varie considérablement entre les souches et les espèces (Setchell, 1978). Dans notre étude, la courbe représentant le rapport poids testiculaire sur poids corporel évolue de façon progressive. Il en est de même pour l'évolution aussi bien du poids des testicules que celui des épидидymes, qui augmentent progressivement au cours du développement pour atteindre leur maximum à l'âge de 6 mois. Des résultats analogues sont rapportés par des études antérieures, réalisées chez le lapin d'autres populations et souches (Garcia-Tomas *et al.*, 2007; Lakabi *et al.*, 2015; Lakabi *et al.*, 2016). La même tendance de développement progressif des gonades est rapportée chez d'autres espèces, comme le veau (Kugimoto,1943; Bratton *et al.*,1959; Abdel-Raouf,1960; Attal *et al.*, 1963), le mouton(Carmon et Green, 1952; Courot,1962); le Cobaye (Bessesen et Carlson,1923; Mixnen *et al.*,1943). La plupart de ces études ont décrit une évolution en courbe sigmoïde du poids gonadique.

L'évolution progressive des gonades est déterminé par plusieurs facteurs, tels que l'établissement de l'activité spermatogénèse, l'augmentation de la population de cellules

germinales et le nombre de cellules de Sertoli, montrant un effet direct sur la production quotidienne de sperme (Ferreira *et al.*, 2004).

L'atteinte du poids maximal à six mois d'âge pourrait donc indiquer que l'activité spermatogénétique est bien développée à cet âge et elle va de pair avec l'installation de la puberté. En effet, le développement testiculaire reste un paramètre important pour le développement chronologique de la spermatogenèse et l'établissement de la puberté (Johnson *et al.*, 1991). D'autres auteurs, affirment que les variables macroscopiques des testicules et de l'épididymes, comme le poids, le volume ou la circonférence scrotale restent de bon marqueurs de la maturité sexuelle chez divers mammifères (Schinckel *et al.*, 1983; Salhab *et al.*, 2001; Lunstra et Cundiff, 2003; Mandal *et al.*, 2004).

3. Evolution histomorphométrique des testicules

L'examen histologique et morphométrique des testicules ont permis de révéler des variations morphologiques en fonction de l'âge, et ce, en nous référant aux données de la littérature qui nous ont permis de reconnaître les différentes structures tubulaires et interstitiels constituant le testicule. Ainsi, selon les descriptions de (Beaumont et Cassier, 1998 ; Welsch, 2002), les cellules basales à noyau densément coloré sont des spermatogonies de type A ; celles à noyau plus pâle et au cytoplasme abondant sont les spermatogonies de type B; les cellules à noyau dense plus proche de la lumière sont les spermatides qui, une fois dans la lumière du tube séminifère, se transformeront en spermatozoïdes. Les cellules à noyau ovale, localisées dans l'espace interstitiel, sont les cellules de Leydig.

L'aspect histologique du testicule montre un épithélium séminifère de type pluristratifié avec des cellules germinales à différents stades d'évolution selon l'âge du lapin. Dans le parenchyme testiculaire du lapin de 1 mois, de nombreux petits tubes séminifères, séparés par un espace modéré de tissu conjonctif (tissu interstitiel), étaient évidents et sont pour la majorité dépourvus de lumière. A ce stade, l'épithélium séminifère est formé uniquement de cellules de Sertoli et d'une lignée de cellules germinales de type spermatogonies Ad et quelques spermatogonies B, dispersées chez le lapin comparativement à ceux de la souris (Maekawa *et al.*, 1996) ; dispersion pouvant être expliquée par le fait que le volume des testicules du lapin est plus grand que celui de la souris. La reconnaissance en plus des spermatogonies Ad, des spermatogonies B témoigne du déclenchement de la division mitotique, correspondant à la première étape de la spermatogenèse et indique le début du développement testiculaire, largement conforme à ce qui a été décrit chez le lapin new-zélandais âgé de 7 jours (Branco *et al.*, 2016); et chez le lapin de la population blanche âgé de

4 semaines (Lakabi et *al.*, 2017), ainsi que chez le rat en période infantile où les tubules séminifères contenaient des gonocytes et des cellules de Sertoli immatures actives sur le plan mitotique (Picut et *al.*, 2015).

A l'âge de trois mois, correspondant normalement au lapin pré-pubère, et comparativement aux lapins de 1 mois, les tubes séminifères sont de plus grandes dimensions avec une lumière nettement formée, et un espace interstitiel qui se rétrécit, en raison de l'augmentation du diamètre des tubes séminifères. Ces résultats corroborent globalement ceux de (Watson, Sapsford et McCance, 1956), confirmant que la formation de la lumière dans les tubes séminifères coïncide avec une importante augmentation du diamètre des tubes chez l'agneau.

Par ailleurs, du point de vue histologique, nous constatons la présence massive de spermatocyte I, à noyaux volumineux et à chromatine caractéristique, et l'apparition de spermatides ronds (I). Cette prolifération de cellules germinales est considérée comme le principal facteur responsable de la croissance en longueur et en diamètre des tubes séminifères (Kosco et *al.*, 1989; Iczkowski et *al.*, 1991). Elle est aussi fortement associée au poids testiculaire (Jafariahangari et *al.*, 2012).

Meisami et *al.*, 1994 ont également montré une corrélation positive entre le diamètre des tubes séminifères et la maturation testiculaire. En effet, chez les mammifères adultes, le diamètre tubulaire montre une forte variation, allant de 160 à 450 μm . Il est, en l'occurrence, de 354, 275 μm respectivement chez le Rat et le Hamster, de 209, 237 μm respectivement chez les carnivores (chat et chien) et de 280 μm chez l'humain (Lara, Costa et *al.*, 2018).

A l'âge de six mois, correspondant théoriquement au lapin pubère, les tubes séminifères montrent un diamètre plus important par rapport aux lapins de 3 mois, qui est d'environ 213 μm , comparable à celui de la souris adulte, pour qui la valeur de 216 μm a été enregistrée (Lara, Costa et *al.*, 2018). D'autres auteurs ont rapporté un accroissement maximal du diamètre des tubes séminifères au début de la spermatogenèse chez le verat (Schinckel et *al.*, 1983), chez le lapin (Iczkowski et *al.*, 1991), ainsi que chez les primates (Chemes, 2001). Garcia-Tomas et *al.*, 2007 ont mentionné, de leur côté, une augmentation de trois à quatre fois le diamètre du tube séminifère entre huit à quatorze (8 – 14) semaines d'âge chez le lapin.

Sur le plan histologique, à six mois, l'épithélium des tubes séminifères s'épaissit, délimitant une lumière remplie, faisant apparaître de nouvelles cellules germinales qui sont les spermatides de forme allongée en phase de spermiogénèse et des spermatozoïdes. À ce stade, l'espace interstitiel se rétrécit davantage. Nos résultats marquent une différence avec

ceux de (Lakabi *et al.*, 2016 ; Berger *et al.*, 1982 ; Garcia-Thomas *et al.*, 2007), qui ont démontré l'apparition de spermatides allongées à 14 semaines (3 mois et ½) de vie et de spermatozoïdes à 16 semaines (4 mois) chez le lapin.

Il est actuellement bien établi que l'apparition de la lumière représente une étape de grande importance dans le développement des tubes séminifères. Elle est en effet concomitante à l'apparition des spermatides. Les données morphométriques du tube séminifère (diamètre, surface de l'épithélium, surface du tube séminifère et de sa lumière) augmentent significativement en fonction de l'âge tandis que la surface du tissu interstitiel diminue. Ces résultats concordent avec ceux de (Lakabi *et al.*, 2015).

Par ailleurs, nos résultats sur le développement testiculaire ont révélé que la spermatogenèse est établie vers l'âge de 3 mois, bien plus tard que 70 jours (2 mois et 10 jrs) rapporté par (Berger *et al.*, 1982) et en accord avec les résultats d'autres espèces (Kugimoto., 1941 ; Attal *et al.*, 1963), notamment chez le taureau où la spermatogenèse est de 3 à 12 mois en moyenne, se traduisant par une accélération de la croissance testiculaire, phénomène qui a été montré aussi chez le Bélier (Courot, 1962).

Les variables histologiques comme l'apparition de spermatides allongés et de spermatozoïdes dans les tubes séminifères, le diamètre, le nombre et la taille des cellules interstitielles et germinales ont été utilisées comme indicateurs de maturité (Schinckel *et al.*, 1983; Tegegne *et al.*, 1991). Ces paramètres concordent modérément avec les variables macroscopiques (Schinckel *et al.*, 1983; Chemes, 2001), en donnant une information supplémentaire quant à la maturité fonctionnelle des testicules.

Concernant la morphométrie cellulaire au niveau du testicule, nous avons pris comme mesure la surface des noyaux des cellules de Sertoli et celle des cellules des spermatogonies, afin de déduire d'éventuelles différences dans l'activité cellulaire entre les 3 âges du lapin.

Pour différencier les cellules de Sertoli et les cellules germinales au sein de l'épithélium séminifère, il est facile d'évaluer la morphologie nucléaire: les cellules de Sertoli immatures présentent un noyau rond et sombre et des branches cytoplasmiques, les cellules peuvent être reconnues par leur noyau de forme ovale ou triangulaire, et un nucléole proéminent (Fietz and Bergmann, 2017).

Une augmentation hautement significative de la surface des cellules de Sertoli entre les trois âges ; un, trois et six mois, marque le développement post-natal du testicule, ce résultat peut être expliqué par le fait que ces cellules se divisent par mitose pour ensuite se différencier et assurer le développement, la différenciation des cellules germinales pour un bon déroulement de la spermatogenèse ; et témoigne aussi de l'activité cellulaire, coïncidant

avec l'efficacité de la méiose et de la spermiogenèse, car les spermatocytes et les spermatides ont des relations très étroites avec les cellules de Sertoli (Jégou. *et al.*, 1995). Le volume nucléaire des cellules de Sertoli adultes, rapporté chez l'humain est d'environ 410 μm^3 et la surface cellulaire est d'environ 430 μm^2 (Bruning *et al.*, 1993), ces valeurs diffèrent chez les mammifères d'une espèce à l'autre.

Concernant, la surface des noyaux des cellules de spermatogonies n'ont révélé aucune différence significative entre les différents trois âges (1, 3, 6 mois), parce que les spermatogonies sont des cellules en réserve et ne subissent pas de changement de taille qu'au moment d'entrée dans le cycle spermatogéniques (division méiotique).

Dans la littérature, la plupart des études morphométriques cellulaires prennent en compte le nombre de cellules de Sertoli et spermatogonies puisqu'une diminution du nombre de cellules de Sertoli au cours de la vie pourrait être responsable d'une baisse de la fertilité (Sharpe *et al.*, 2003). Cependant, dans notre actuelle étude, nous n'avions pas examiné ce paramètre malgré qu'il pourrait être indicateur du fonctionnement testiculaire. Yasser *et al.*, 2012 ont remarqué une diminution graduelle du nombre de spermatogonie chez les lapins âgés de 1 jours à 24 semaines accompagnée d'une baisse du nombre des cellules de Sertoli qui passe de de 32 ± 1.6 chez les lapins de 1 jour à 5.4 ± 0.7 après 24 semaines d'âge.

Chez les autres mammifères, Attal *et al.*, 1963 ont rapporté une augmentation du nombre total de spermatogonies souches de façon constante chez le veau âgé de 0 à 3 ans, alors que le nombre de cellules de Sertoli reste relativement constant à partir de l'âge de 6 mois. De même, Herrera-Alarcon *et al.*, 2007 ont trouvé un résultat similaire chez le mouton, où ils remarquent que le nombre total de cellules de Sertoli augmente de la naissance jusqu'à 15 semaines d'âge, puis reste stable et concluent que la période d'accélération de la croissance testiculaire est associée à d'importants changements de la morphologie testiculaire, conséquence de l'établissement de la spermatogenèse et de la maturation des cellules de Sertoli.

4. Evolution histomorphométrique des épидидymes

Du point de vue histologique, à un mois, l'épithélium est cubique, formé de cellules principales et devient prismatique et pseudostratifié à 3 mois, où il est enrichi en cellules basales. Cet aspect de l'épithélium concorde avec la description de (Lakabi *et al.*, 2018)

A trois mois d'âge postnatal, nous remarquons, l'apparition de stéréocils (microvillosités) au niveau des cellules principales, témoignant du développement de

l'épithélium épидидymaire et d'une lumière dépourvue de spermatozoïdes. Ces observations contredisent celles d'Alvariño, 2000 selon lesquelles les premiers spermatozoïdes apparaissent à l'âge de 60 jours (2 mois).

A l'âge de six mois, la lumière épидидymaire renferme une grande quantité de spermatozoïdes, indiquant l'importante activité de la spermatogenèse et rejoignant les résultats décrits par Lakabi et *al.*, 2017 chez le lapin de la population blanche. Selon El-Sherbiny et El-Sherbiny, 1994 le début de la puberté implique l'aspect des premiers spermatozoïdes observés dans l'épididyme caudal des lapins mâles.

Les mesures morphométriques de l'épididyme, montrent une augmentation significative pour l'ensemble des paramètres mesurés (le diamètre, la surface, la lumière de l'épididyme, la hauteur des cellules principales) en fonction de l'âge (1, 3,6 mois). Nos résultats sont similaires avec ceux de (Lakabi et *al.*, 2017) et ceux de (Hamidouche et *al.*, 2018).

Il est donc clair que l'augmentation du poids des testicules met en jeu une prolifération cellulaire plus importante dans l'épithélium séminifère et l'établissement d'une spermatogenèse avancée, en associant également une augmentation de la lumière tubulaire et une expansion du diamètre des tubes séminifères. Ces caractéristiques rejoignent les résultats de plusieurs auteurs, tels que (França et *al.*, 2000) et (Assis Neto et *al.*, 2003). Nous retenons aussi que la caractérisation histologique et morphométrique de l'épididyme en fonction de l'âge peut être un bon indice d'identification des caractéristiques physiologiques de la reproduction chez le lapin.

Conclusion et perspectives

Les résultats préliminaires obtenus au cours de ce travail d'initiation aux techniques histo-morphométriques a tout de même permis de retenir certaines caractéristiques de développement post-natal du testicule et épидидyme chez le lapin de la souche synthétique, en l'occurrence :

Les poids corporel, gonadique et épидидymaire augmentent progressivement en fonction de l'âge.

L'étude histologique montre que la spermatogenèse s'installerait à l'âge de 3 mois avec l'apparition de la lumière, des spermatocytes I indicateurs de la division méiotique, des spermatides ronds ; et se déclenche à l'âge de 6 mois avec l'apparition de spermatides allongés; on a constaté également des tubes épидидymaires remplis de spermatozoïdes ce qui a indiqué que le lapin a atteint le stade de puberté.

L'étude morphométrique des structures testiculaires du lapin SS a révélé une augmentation progressive de l'âge de 1 à 6 mois pour le diamètre des tubes séminifères; la surface des tubes séminifères; la surface de l'épithélium; la lumière des tubes séminifères est absente à 1 mois et apparaît à l'âge de 3 mois; par contre la surface des tissus interstitiels montre une diminution progressive.

Concernant, la morphométrie cellulaire, la taille des noyaux de cellules de Sertoli montre une augmentation progressive de 1 à 3 mois et se stabilise au-delà de trois mois. La taille des noyaux des cellules de spermatogonie ne révèlent aucune différence significative entre les trois âges ; 1, 3 et 6 mois.

L'étude morphométrique des structures épидидymaires du lapin SS a révélé une importante augmentation entre 1 à 3 mois et aucune différence entre 3 et 6 mois pour le diamètre, ainsi que pour la surface de la lumière de l'épидидyme.

La morphométrie cellulaire de l'épидидyme a permis de montrer que la hauteur des cellules principales augmente fortement entre 1 et 3 mois, et ne change pas entre 3 et 6 mois. Quant à la surface des noyaux de ces mêmes cellules, elle ne varie pratiquement pas entre les 3 âges.

Ces caractéristiques structurales du développement testiculaire et épидидymaire peuvent contribuer à une meilleure connaissance de l'âge pubertaire et la maîtrise des performances de reproduction de la souche SS de lapins en Algérie.

Il serait intéressant de reprendre ce travail d'initiation par :

La reprise de l'étude avec des tranches d'âge plus rapprochées et un effectif plus grand ;

La caractérisation des profils hormonaux afin de mieux cerner l'aspect fonctionnel de l'appareil reproducteur dans son ensemble ;

L'analyse de la semence des lapins ;

L'examen de l'effet de l'alimentation sur le développement corporel et gonadique chez le lapin de cette population de lapins.

-A-

ABDEL-RAOUF M. (1960). The postnatal development of the reproductive organs in bulls with special reference to puberty. *Acta Pndocr.*, 34, sup. 49,109 p.

ABE K., TAKANO H., ITO T. (1983). Ultrastructure of the mouse epididymal duct with special reference to the regional differences of the principal cells. *Arch Histol Jpn* 46(1): 5168.

ABEL MH., BABAN D., LEE S., CHARLTON HM., O'SHAUGHNESSY PJ. (2009). Effects of FSH on testicular mRNA transcript levels in the hypogonadal mouse. *J Mol Endocrinol*, 42(4):291-303.

ABRAHAM L., KIERSZENBAUM. (2002). Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique, Paris : éd médicales internationales. 619p.

ADHAMJ M., BURKHARDT E., BENAHMED M., ENGEL W. (1993). Cloning of a cDNA for a novel insulin-like peptide of the testicular Leydig cells. *J. Biol. Chem.* 268, 26668-26672.

ALBERT., JEAN. (2001). Biologie du développement .5^{ème} édition de l'abrégé.

ALVARIÑO JM. (2000). Reproductive performance of male rabbits. *In: Proc. 7th World Rabbit Congr., Valencia Jul., 2000, vol. A:* 13-35.

AMANN RP. (1966). Effect of frequency of ejaculation and breed on semen characteristics and sperm output of rabbits. *J.Reprod.Fert.*11,291.

AMANN RP., LAMBIASE JR. (1967). The Male Rabbit :I.Changes in semen characteristics and sperm output between puberty and one year of age. *J.Reproduction and Fertility.*14:329-332.

AMANN RP. (1983). Endocrine changes associated with onset of spermatogenesis in Holstein bulls. *J Dairy Sci*, 66:2606-2622.

AMANN RP. (2011). Physiology and Endocrinology. In: Mc KINNON AO, SQUIRES EL, VAALA WE, VARNER DD (eds), *Equine Reproduction*, 2ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, pp. 881-908.

ASSINDER SJ., REZVANI A., NICHOLSON HD. (2002). Oxytocin promotes spermiation and sperm transfer in the mouse. *International Journal of Andrology* 25, 19–26.

ASSIS NETO AC CARVALHO MAM., MELO MIV., MIGLINO MA., OLIVEIRA M., ALMEIDA MM., PAPA PC., KFOURY JÚNIOR JR. (2003). Aspectos biométricos do desenvolvimento testicular e corporal em cutias (*Dasyprocta aguti*) criadas em cativeiros. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 40:154-160.

ATTAL J., COUROT M., RICHTIN CHRISTIANE., PISSELET CLAUDINE. (1963). Développement testiculaire et établissement de la spermatogenèse chez le taureau. *Annales de biologie animale, biochimie, biophysique* 3 (3), pp.219-241.

AUSTIN CR., SAPSFORD CS. (1951). The development of the rat spermatid. *J R Microsc Soc* 71(4): 397-406.

-B-

BANCO B., GRILLI G., GIUDICE C., TOMAS MARQUES A., COTTI COMETTI S., VISIGALLI G., GRIECO V. (2016). Immunophenotyping of Rabbit Testicular Germ and Sertoli Cells Across Maturational Stages. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2016, Vol. 64(11) 715 –726.

BARONE R. (1976). Anatomie comparée des mammifères domestiques : Tome 4 : Splanchnologie : Laboratoire d’anatomie.-Lyon, ENV .-879p.

Barone R. (1978).Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3, splanchnologie, Fascicule 2, appareil urogénital, 951p.p89-447.

Barone R. (1984).Anatomie comparée des Mammifères domestiques : Tome 3 : Splanchnologie 1 : Appareils digestif et respiratoire.- Paris : Vigot.- 896p.

BARONE R. (1990).Anatomie comparée des animaux domestiques. Tome 4. Splanchnologie II. Appareil uro-génital. Foetus et Annexes. Péritoine et topographie abdominale. Ed. Vigot, Paris : 951p.

BARONE R. (2001).Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4: splanchnologie II. Edition Vigot Frères : 241-516.

BARTLETT JM., CHARLTON HM., ROBINSON IC., NIESCHLAG E. (1990). Pubertal development and testicular function in the male growth hormone-deficient rat. *J. Endocrinol.* 126, 193–201.

BEAUMONT A., CASSIER P. (1998).Travaux pratiques de biologie animale (Zoologie-Embryologie-Histologie).- 3ème éd.- Paris : éd.Pierre et Marie Curie.-502 p.

BERGER M., JEAN-FAUCHER CH., DE-TURCKHEIN M., VEYSSIERE G., BLANC.

BESSESEN A. N., CARLSON H. A. (1923). Postnatal growth in weight of the body and of the various organs in the guinea pig. *Amer. J. Anat.*, 31, 483-521.

BISHOP CR. (2002). Reproductive medicine of rabbits and rodents. *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, 5, 507–535.

BLOK LJ., THEMME AP., PETERS AH., TRAPMAN J., BAARENDS WM., HOOGERBRUGGE JW., GROOTEGOED JA. (1992).Transcriptional regulation of androgen receptor gene expression in Sertoli cells and other cell types, *Mol Cell Endocrinol*, 88: 153-64.

BONNES G., DESCLAUDE J., DROGOUL C., GADOUD R., JUSSIAU R., LE LOC'H A., MONTAMEAS L., ROBIN G. (1988). Reproduction des mammifères d'élevages. Collection INRAP. Edition foucher, 239p, p7-96.

BONNES G., DESCLAUDE J., DROGOUL C., GADOUD R., JUSSIAU R., MONTMEAS L., ET AL. (2005). Reproduction des animaux d'élevage. Educagri édition, deuxième édition, 407 P.

BOUSSEAU S. (1994). Technique, récolte et conservation du sperme In:Journée de l'AERA, Ecole nationale vétérinaire,20 janvier 1994.94p.Edition:Association pour l'étude de la reproduction animale,Maisons-Alfort.

BOUSSIT D. (1989). Reproduction et insémination artificielle en cuniculture chez le lapin. Edité par l'association française de cuniculture ; Diffusion *Lavoisier* TEC & DOC : 240p.

BRATTON RW., MuscRAVE SD., DUN NH., FOOTE RH. (1959). Causes and Prevention of Reproductive Failures in Dairy Cattle. II. Influence of Underfeeding and Overfeeding from Birth to 80 Weeks of Age on Growth, Sexual Development, and Semen Production of Holstein Bulls. Cornell Univ. Agr. Expt. Sta., Bull. 940,45P.

BRENNAN J., TILMANN C., CAPEL B. (2003). Pdgfr-alpha mediates testis cord organization and fetal Leydig cell development in the XY gonad. *Genes Dev*, 17(6):800-810.

BRIDGES NA., HINDMARSH PC., PRINGLE PJ., MATTHEWS DR., BROOK CG. (1993). The relationship between endogenous testosterone and gonadotrophin secretion. (edition oxford) *Clin Endocrinol*; 38:373– 378.

BRITO LEONARDO FC. (2007). Evaluation of Stallion Sperm Morphology. *Clinical Techniques in Equine Practice*. Vol. 6, n° 4, p 249- 264.

BROWN PR., MIKI K., HARPER DB., EDDY EM. (2003). A-kinase anchoring protein 4 binding proteins in the fibrous sheath of the sperm flagellum. *Biol Reprod*, 68(6):2241-2248.

BRUNING G., DIERICHS R., STÜMPEL C., BERGMANN M. (1993). Sertoli cell nuclear changes in human testicular biopsies as revealed by three dimensional reconstruction. *Andrologia*. 1993;25:311–6.

-C-

CAPELLO V (2005a). Surgical techniques for Orchiectomy of the pet rabbit. *Exot. DVM*, 7, 23–32.

CARMON JL., GREEN W. (1952). Histological study of the development of the testis of the ram. *J. Anim. Sci.*, 11, 674-687.

CARROLL RS., CORRIGAN AZ., GHARIB SD., VALE W., CHIN W. (1989). Inhibin, activin and follistatin: regulation of follicle-stimulating hormone messenger ribonucleic acid levels. *Mol Endocrinol* 3, 1969-1976.

CATE RL., MATTALIANO RJ., HESSION C., TIZARD R., FARBER NM., CHEUN

GA., NINFA EG., FREY AZ., GASH DJ., CHOW EP. (1986). Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 45, 685-698.

CATT KJ., HARWOOD JP., CLAYTON RN., DAVIES TF., CHAN V., KATIKINENI M., ET AL. (1980). Regulation of peptide hormone receptors and gonadal steroidogenesis. *Recent Prog Horm Res*; 36:557-662.

CHEMES HE. (2001). Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int. J. Androl.* 2001 Feb; 24(1): 2-7.

CHRETIEN FC. (1966). Etude de l'origine, de la migration et de la multiplication des cellules germinales chez l'embryon de lapin. *J.Embryol.exp.Morph.* 16:561-607.

CHUBB C., EWING L., IRBY D., DESJARDINS C. (1978). Testicular maturation in the rabbit: secretion of testosterone, dihydrotestosterone, 5α -androstane- $3\alpha,17\beta$ -diol and 5α -androstane- $\beta,17\beta$ -diol by perfused rabbit testes-epididymides and spermatogenesis. *Biology of Reproduction* 18,212-218.

CLERMONT Y., OKO R., HERMO L. (1990). Immunocytochemical localization of proteins utilized in the formation of outer dense fibers and fibrous sheath in rat spermatids: an electron microscope study. *Anat Rec* 1990, 227(4):447-457.

COOPER TG. (1998). Interactions between epididymal secretions and spermatozoa. *J Reprod Fertil Suppl* 53: 119-36.

COUROT M. (1962). Développement du testicule chez l'Agneau. Établissement de la spermatogenèse. *Ann Biol. anim. Bioch. Biophys.*, 2, 25-41.

CRAPLET C., THIBIER M. (1977). Le mouton: Tome 4, 4e Ed., Vigot Frère (Ed.), Paris: 575 p.

CZYKIER E., BIERL A., GORAL KK. (2012). Morphometric measurements of the seminiferous tubules of the testes in 2-year-old and 3-year-old European bison males with or without spermiogenesis. *Polish J. Vet. Sci.*, 15: 569-570.

-D-

DACHEUX F., DACHEUX J-L. (2001). L'épididyme et les glandes annexes dans La reproduction chez les mammifères et l'homme. De Thibault C et Levasseur M-C. INRA, édition ellipses.

DADOUNE JP., DEMOLIN A. (1991). Structure et fonction du testicule. In : La reproduction chez les mammifères et l'homme ; 221-250.

DADOUNE JP. (1998). Histology. Médecine-Science. Flammarion. 462p.

DADOUNE JP., DEMOULIN A. (2001). Structure et fonction du testicule dans la reproduction chez mammifères et l'homme de C. THIBAUT, Levasseur édition marketing p 256 à 288.

DE WINTER JP., TEN DIJKE P., DE VRIES CJ., VAN ACHTERBERG TA., SUGINO H., DE WAELE P., HUYLEBROECK D., VERSCHUEREN K., VAN DEN EIJNDEN-VAN RAAIJ AJ. (1996). Follistatins neutralize activin bioactivity by inhibition of activin binding to its type II receptors. Mol Cell Endocrinol 116, 105-114.

DOHLE GR., SMIT M., WEBER RF. (2003). Androgens and male fertility. World J Urol, 21(5):341-345.

DRION PV., BECKERS JF., ECTORS F. (1993). Physiologie de la reproduction. Université de Liège, Faculté de médecine vétérinaire.

DUFAU ML., TSURUHARA T., HORNER KA., PODESTA E., CATT KJ. (1977). Intermediate role of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate and protein kinase during gonadotropin-induced steroidogenesis in testicular interstitial cells. Proc Natl Acad Sci U S A.; 74(8):3419-23.

-E-

EI-SHERBINY AM. (1994). Some reproductive aspects of male rabbits. Ph.D. Thesis, Faculty of Agriculture, Ain-Shams University, Cairo, Egypt.

ESCH FS., SHIMASAKI S., MERCADO M., COOKSEY K., LING N., YING S., UENO N., GUILLEMIN R. (1987). Structural characterization of follistatin: a novel follicle-stimulating hormone release-inhibiting polypeptide from the gonad. *Mol Endocrinol* 1, 849-55.

EWUOLA E., EGBUNIKE GN. (2010). Gonadal and extra-gonadal sperm reserves and sperm production of pubertal rabbits fed dietary fumonisin B. *Animal Reproduction Science*. 119:282-286.

-F-

FERREIRA ACS., GUIMARÃES DAA., LUZ-RAMOS RS., SOUZA PC., BATISTA CR., OHASHI OM. (2004). Reproductive developmental of male agouti (*Dasyprocta* sp) raised in captivity determined by quantitative analysis of spermatogenic cells. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, 28:196-201.

FIETZ D., BERGMANN M. (2017). Functional Anatomy and Histology of the Testis. *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*. M. Simoni and I. Huhtaniemi. Cham, Springer International Publishing: 1-29.

FILIPPI S., VANNELLI GB., GRANCHI S., LUCONI M., CRESCIOLO C., MANCINA R., ET AL. (2002). Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 193, pp. 89-100.

FRANÇA LR., SILVA JR VA., GARCIA HC., GARCIA SK., DEBELJUK L. (2000). Cell Proliferation and Hormonal Changes During Postnatal Development of the Testis in the Pig. *Biology of Reproduction*, 63:1629–1636.

-G-

GACEM M., BOLET G. (2005). Création d'une lignée issue du croisement entre une

population locale et une souche européenne pour améliorer la production cunicole en Algérie. 11èmes Journées de la Recherche Cunicole, 29-30 novembre, Paris : 15-18.

GACEM M., ZERROUKI N., LEBAS F., BOLET G. (2008). Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: Creation and selection of synthetic strain. In 9th World Rabbit Congress. June 10-13. Verona. Italy, 85-89. <http://world-rabbit-science.com/WRSA-Proceedings/Congress-2008-Verona/Papers/G-Gacem.pdf>.

GARCIA-TOMAS M., SANCHEZ J., RAFEL O., RAMON J., PILES M. (2007). Développement sexuel post-natal chez le lapin : profils de croissance et de développement du testicule et l'épididyme dans deux lignées. *12èmes Journées de la Recherche Cunicole, Le Mans, France* : 49-52.

GENDT K., SWINNEN JV., SAUNDERS PT., SCHOONJANS L., DEWERCHIN M., DEVOS A., TAN K., ATANASSOVA N., CLAESSENS F., LECUREUIL C ET AL. (2004). A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(5):1327-1332.

GEORGE G. (1996). Cours d'histologie. Cours du PCEM.

GILLES R., ANCTIL M., BAGUET F., CHARMANTIER M., CHARMANTIER G., PEQUEUX A., ET AL. (2006). *Physiologie animale*. Edition De Boeck et Larciens. a., 677p.

GRASSE PP. (1949). *Traité de zoologie Anatomie, Systématique, Biologie*.-Paris : Ed. Masson et Cie : 979 p.

GRASSE PP. (1971). *Traité de Zoologie : Tome 17, Fasc 6 : Mamelles, Appareil génital, Gamétogenèse, Fécondation, Gestation*.- Paris : Masson et Cie. 1156 p.

-H-

HAIDER SG. (2007). Leydig cell steroidogenesis: unmasking the functional importance of mitochondria. *Endocrinology*. **148**(6): p. 2581-2.

HAMIDOUCHE Z., LAKABI L., MENAD R., ZERROUKI N. (2018). Etude comparative des structures histologiques et du profil électrophorétique des protéines épидидymaires de lapins de deux types génétiques. .35^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie. Annales d'Endocrinologie. Volume 79, Issue 4, Page 254.

HAMMOUD GL., KOIVISTO M., KOUVALAINEN K., VIHKO R. (1997). Serum steroids and pituitary hormones in infants with particular reference to testicular activity. *Journal Clin Endocrinol Metab* 49; 40-45.

HEGELEN M., THIRIET A. (2012). Atlas photographique de l'anatomie clinique des NAC (Petits mammifères à l'exception du furet) (Thèse Med Vet). Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons Alfort.

HERBERT U., OZOJE MO., ADEJUMO DO. (2005). Effect of leucaena and Gliricidia leaf meals on the seminal characteristics, testis weights and seminiferous tubule diameters of rabbits *Anim. Res.* 54:173-178.

HERMO L., ROBAIRE B. (2002). Epididymal cell types and their function. In the epididymis: from molecules to clinical practice, R. a. Hinton, ed. (New York, Kluwer Academic/ Plenum Publishers): 81-102.

HERRERA-ALARCON J., VILLAGOMEZ-AMEZCUA E., GONZALEZ-PADILLA E., JIMENEZ-SEVERIANO H. (2007). Stereological study of postnatal testicular development in Blackbelly sheep. *Theriogenology* ,68:582-591.

HOCHEREAU-DE REVIERS MT., DE REVIERS MM., MONETKUNTZ C., PERREAU C., FONTAINE I., VIGUIER-MARTINEZ MC. (1987). Testicular growth and hormonal parameters in the male Snell dwarf mouse. *Acta Endocrinologica* 115(3): 399-405.

HUA KW., ZHENG GU., NING JL., TSO KJ. (2000). Temperature dependent expression of cdc2 and cyclin B1 in spermatogenic cells during spermatogenesis. *Cell Research*. 10:289-302.

-I-

ICZKOWSKI KA., SUN EL., GONDOS B. (1991). Morphometric study of the prepubertal rabbit testis: germ cell numbers and seminiferous tubule dimensions. *Am. J. Anat.* **190**: 266–72.

IMBEAUD S., CARRÉ-EUSÉBE D., REY R., BELVILLE C., JOSSO N., PICARD JY. (1994). Molecular genetics of the persistent mullerian duct syndrome: a study of 19 families. *Hum Mol Genet.* 1994;3:125-131.

IVELL R., BATHGATE RA. (2002). Reproductive biology of the relaxin-like factor (RLF/TNSL3). *Biol. Reprod.* 67, 699-705.

-J-

JACQUES H., LUC C., VÉRONIQUE P., HUBERT G. (1997). Exploration Clinique et paraclinique du testicule. *EMC-Urologie* 1997:1-0[Article 18-601-C-10].

JAFARIAHANGARI Y., SMITH S., SHARMA RK., ZEREHDARAN S., BLAIR HT. (2012). The effect of pre-natal maternal environment on live weight, reproductive and semen characteristics in ram lambs. *Small Ruminant Research* 103(2–3): 200–204.

JEAYS-WARD K., HOYLE C., BRENNAN J., DANDONNEAU M., ALLDUS G., CAPEL B., SWAIN A. (2003). Endothelial and steroidogenic cell migration are regulated by WNT4 in the developing mammalian gonad. *Development*, 130(16):3663-3670.

JENKINS J. (2000). Surgical sterilization in small mammals. Spay and castration. *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, **33**, 617–627.

JEULIN C., LEWIN LM. (1996). Role of free carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum, Reprod, Uptake*, 2, 87-102.

JÉGOU BERNARD., PINEAU CHARLES., DUPAIX ALAIN. (1995). La cellule de Sertoli : actualisation du concept de cellule nourricière. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 519-

527.

JOHNSON L., VARNER DD., THOMPSON JR. (1991). Effect of age and season on the establishment of spermatogenesis in the horse. *Journal of Reproduction and Fertility*, 44:87-97.

JOSSO N., PICARD JY., REY R., DI CLEMENTE N. (2006). Testicular anti-Mullerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. *Pediatr Endocrinol Rev*;3, 347-358.

-K-

KARYDIS I., TOLIS. (1998). Orexis, anorexia, and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*.8 (10): 947-50.

KIERSZENBAUM LA. (2006). Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique. Bruxelles : De Boeck. 1-618.

KOSCO MS., LOSETH KJ., CRABO BG. (1989). Development of the seminiferous tubules after neonatal hemicastration in the boar. *J. Reprod. Fertil.*, 87: 1-11.

KUGIMOTO S. (1941). Studies on the age of sexual maturity of the bull, with particular reference to the development of the testes and spermatozoa (en japonais). *Imp. Zoot. Expt. Sta. Tiba-Si, Res. Bull.* 46, 63 p

-L-

LAKABI L., MENAD R ., HAMIDOUCHE Z., ZERROUKI N. (2015). Etude histomorphométrique du développement postnatal du testicule chez le lapin de la population blanche en Algérie. 32^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie. *Annales d'Endocrinologie* .Volume 79, Issue 4 , 499p.

LAKABI L., ZERROUKI N ., MENAD R ., KHALDOUN H ., HAMIDOUCHE Z.

(2016). Postnatal development of gonads in relation to the body growth in the male rabbit white algerian population. Journal of international scientific publications.p :402-414.

LAKABI L., HAMIDOUCHE Z., MENAD R. (2018).Caractérisation histomorphométrique de l'épithélium épидидymaire aux niveaux proximal et distal au cours du développement postnatal chez le lapin blanc élevé en Algérie. 35^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie. Annales d'Endocrinologie .Volume 79, Issue 4 ,Page 438.

LARA NL., COSTA GM., ET AL. (2018). Testis Physiology—Overview and Histology. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). M. K. Skinner. Oxford, Academic Press: 105-116.

LEBAS F., COUDERT P., ROUVIER R., DE ROCHAMBEAU H. (1984). Le lapin : élevage et pathologie.F.A.O. éd. Rome : 298 p.

LEBAS F., COLL. (1994). Rappel de physiologie general de la reproduction.In:Journée de l'Aera,Ecole nationale vétérinaire d'Alfort ,20 janvier 1994.94p.Edition:Association pour l'étude de la reproduction animale,Maisons-Alfort.

LEBAS F. (1996). Document Cuniculture : Biologie des lapins. Recherche INRA. [En ligne]. Accès internet : www.cuniculture.info/Docs/.../biologie-01.htm (page consulté le 23/03/2014).

LEBAS F., COUDERT P., ROCHAMBEAU H., THEBAULT RG. (1996). Le lapin: Elevage et Pathologie. Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture Rome, ISBN 92-5-203441-2, Code FAO: 21 AGRIS: LOI. p54-55.

LEBAS F. (2010). Intérêt de l'insémination artificielle pour les artificielle pour les élevages cynicoles en Algérie. Atelier de travail sur la création d'une souche synthétique, Baba Ali (Algérie) 14-15 juin 2010.

LE ROUX AN. (2002). La réforme des verrats de C.I.A pour baisse de qualité de semence: Approche anatomopathologique et histologique, Thèse : 2002, Ecole National Vétérinaire de Toulouse.

LINCOLN G. (1989) Seasonal aspects of testicular function. In The Testis (eds H Burger & D de Kretser). In Comprehensive Endocrinology (revised series), 2nd edn (series ed. L. Martin) p329-385. New York: Raven Press.

LING N., YING SY., UENO N., SHIMASAKI S., ESCH F., HOTTA M., GUILLEMIN R. (1986). Pituitary FSH is released by a heterodimer of the beta-subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 321, 779-782.

LITTLE TV., HOLYOAK GR. (1992). Reproductive anatomy and physiology of the stallion. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 8 (1), p. 1-29.

LUNSTRA DD., CUNDIFF LV. (2003). Growth and pubertal development in Brahman-, Boran-, Tuli-, Belgian Blue-, Hereford- and Angus-sired F1 bulls. *J. Anim. Sci.* **81** (6): 1414-1426.

-M-

MAEKAWA M., KAMIMURA K., NAGANO T. (1996). Peritubular myoid cells in the testis: their structure and function. *Arch Histol Cytol.*; 59, 1-13.

MANDAL DK., SINGH K., TYAGI S. (2004). Age related changes in body size and gonadal development of growing Frieswal bulls. *Indian J. Anim. Sci.* **74** (1): 31-34.

MARTINEZ-GARCIA F., REGADERA J., COBO P., PALACIOS J., PANIAGUA R., NISTAL M. (1995). The apical mitochondria-rich cells of the mammalian epididymis. *Andrologia* 27(4): 195-206.

Mc. Donald Me. (1980). Veterinary endocrinology and reproduction. Lea et Febiger edition 3rd 560 p.

MC KINNON AO., SQUIRES EL., VAALA W., VARNER DD. (1993). Equine Reproduction Second Edition. LONDON, WILEYiBLACKWELL. 3288 p.

MEISAMI E., AZAR N., PAOLA ST. (1994). Enhancement of seminiferous tubular growth and spermatogenesis in testes of rats recovering from early hypothyroidism: a quantitative study. *Cell Tissue Res.*, 275: 503-511.

MICOL D., ROBELIN J., GEAY Y. (1993). Composition corporelle et caractéristiques biologiques des muscle chez les bovins en croissance et a l'engrais. *INRA Production Animale*.

Vol. 6 (1): 61-69.

MILLAR RP., LU ZL., PAWSON AJ., FLANAGAN CA., MORGAN K., MAUDSLEY SR. (2004). Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev*;25(2):235-75.

MISHINA Y., REY R., FINEGOLDM J., MATZUK MM., JOSSO N., CATE RL., BEHRINGER RR. (1996). Genetic analysis of the Müllerian-inhibiting substance signal transduction pathway in mammalian sexual differentiation. *Genes Dev. 10*, 2577–2587.

MITAL P., HINTON BT., DUFOUR JM. (2011). The Blood-Testis and Blood-Epididymis Barriers Are More than Just Their Tight Junctions. *Biology of Reproduction 84*, 851–858.

MIWA S., YAN L., SWANSON P. (1994). Localization of two gonadotropin receptors in the salmon gonad by in vitro ligand autoradiography. *Biol Reprod 50*, 629-642.

MIXNER JP., BERGMAN AJ., TURNER CW. (1943). Relation of certain endocrine glands to body weight in growing and mature guinea pigs. *Endocrinology.*, 32, 298-304.

MONTANE L., BOURDELLE E. (1978). Anatomie régionale des animaux domestiques II. Les ruminants, 2^{ème} ed, 1vol, 473p, JB BAILLIERE éd paris.

MORTON D. (1988). The use of rabbits in male reproductive toxicology. *Environmental Health Perspectives 77*,5-9.

-N-

NILSON B., ROSEN SW., WEINTRAUB BD., ZOPF DA. (1986). Differences in the carbohydrate moieties of the common alpha subunits of human chorionic gonadotropin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and thyrotropin: preliminary structural inferences from direct methylation analysis. *Endocrinology* ; 119: 2737-2743.

-O-

OBA Y., HIRAI T., YOSHIURA Y., KOBAYASHI T., NAGAHAMA Y. (2001). Fish gonadotropin and thyrotropin receptors: the evolution of glycoprotein hormone receptors in vertebrates. *Comp Biochem Physiol B* 129, 441-448.

OLSON GE., HINTON BT. (1985). Regional differences in luminal fluid polypeptides of the rat testis and epididymis revealed by two-dimensional gel electrophoresis. *J Androl* 6(1): 20-34.

ORGBIN-CRIST MC. (1968). Maturation of spermatozoa in the rabbit epididymis: delayed fertilization in does inseminated with epididymal spermatozoa. *J.Reprod.Fert.* 16,29.

ORTH JM., GUNSALUS GL., LAMPERTI AA. (1988). Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology* 122, 787–794.

-P-

PAPKOFF H., SAMY TS. (1967). Isolation and partial characterization of the polypeptide chains of ovine interstitial cell- stimulating hormone. *Biochim Biophys Acta* 147, 175-177.

PICUT CA., REMICK AK., DE RIJK EP .,SIMONS ML.,STUMP DG.,PARKER GA.(2015). Postnatal development of the testis in the rat: morphologic study and correlation of morphology to neuroendocrine parameters. *Toxicol Pathol* 2015 Apr, 43(3): 326-342.

PITETTI JL., CALVEL P., ZIMMERMANN C., CONNE B., PAPAIOANNOU MD., AUBRY F., CEDERROTH C.R., URNER F., FUMEL B., CRAUSAZ M., ET AL. (2013). An Essential Role for Insulin and IGF1 Receptors in Regulating Sertoli Cell Proliferation, Testis Size, and FSH Action in Mice. *Molecular Endocrinology* 27, 814–827.

POIRIER JC., JEAN C. (1982). Testosterone, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in plasma rabbit from birth to adulthood. Correlation with sexual and behavioural development. *Acta Endocrinol.* **99**: 459-465.

POLLANEN P., COOPER T.G. (1994). Immunology of the testicular excurrent ducts. *J. Reprod. Immunol.* **26**: 167-216.

PONTHIER J., VAN DEN BERGHE F., PARRILLA-HERNANDEZ S., HANZEN C., DELEUZE S. (2014). Congélation du sperme dans l'espèce équine: état des lieux et perspectives.

PROSHLYAKOVA E., RUMYANTSEVA O., MITSKEVICH M. (1986) .Changes in testosterone concentration in the fetal rabbit testis after removal of the hypothalamus (encephalectomy). *Byulleten Eksperimental noi Biologii i Meditsiny* 101, 616-619.

-R-

ROBAIRE B. (2006). The Epididymis. *In Physiology of Reproduction*,. J.D. Neill, editor.

ROBERTSON DM., KLEIN R., DE VOS FL., MCLACHLAN RI., WETTENHALL RE., HEARN MT., BURGER HG., DE KRETZER DM. (1987). The isolation of polypeptides with FSH suppressing activity from bovine follicular fluid which are structurally different to inhibin. *Biochem Biophys Res Commun* 149, 744-9.

ROSER JF. (2008). Regulation of testicular function in the stallion: an intricate network of endocrine, paracrine and autocrine systems. *Anim Reprod Sci*, 107(3-4): p. 179-96.

ROUILLER-FABRE V., CARMONA S., ABOU-MERHI RA., CATE R., HABERT R., A VIGIER B. (1998). Effect of anti-Mullerian hormone on Sertoli and Leydig cell functions in fetal and immature rats. *Endocrinology*. 139, 1213-20.

-S-

SALHAB SA., ZARKAWI M., WARDEH MF., AL-MASRI MR., KASSEM R. (2001). Development of testicular dimensions and size, and their relationship to age, body weight and parental size in growing ram lambs. *Small Ruminant Res.* **40**: 187-191.

SANTEN RJ. (1975). Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men. *Journal Clin Invest*;, **56**: 1555 -1563.

SCHINCKEL A., JOHNSON RK., PUMFREY RA., ZIMMERMAN DR. (1983). Testicular growth in boars of different genetic lines and its relationship to reproductive-performance. *J. Anim. Sci.***56(5)**:1065–76.

SERRE V., ROBAIRE B. (1999). Distribution of immune cells in the epididymis of the aging Brown Norway rat is segment-specific and related to the luminal content. *Biol Reprod* **61(3)**: 705-14.

SETCHELL BP. (1977). Male reproductive organs and semen. In Cole, H.H. & Cupps, P.T. (éds), *Reproduction in domestic animals*. Academic Press, New York. p. 229-256.

SETCHELL BP. (1978). *The Mammalian Testis*. P. Elek, London.

SETCHELL BP., MADDOCKS S., BROOKS DE (1994). Anatomy, vasculature, innervation and fluids of reproductive male tract. In *The physiology of reproduction*. Second edition, Knobil E, Neil J.D, coord., Raven press Ltd, NY, 1063-1175.

SHACHAM S., HARRIS D., BEN-SHLOMO H., COHEN I., BONFIL D., PRZEDECKI F., LEWY H., ASHKENAZI R., SEGER., NAOR Z. (2001). Mechanism of GnRH receptor signaling on gonadotropin release and gene expression in pituitary gonadotrophs, *Vitam Horm*, **63**: 63-90.

SHARPE RM., MCKINNELL C., KIVLIN C., FISHER JS. (2003). Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. **2003**;125:769–84.

SILVERTHORN DU., OBER WC., GARRISON CW., SILVERTHORN AC., JOHNSON

- BR. (2007).**Physiologie humaine. Une approche intégrée. Pearson education France,976.
- SKINNER JD. (1967).**puberty in the male rabbit. Journal of Reproduction and fertility.14:151-154.
- SMITH., LEE B., WILLIAM H., WALKER. (2015).** Hormone Signaling in the Testis.in Knobil and Neill's (ed.), Physiology of Reproduction (Elsevier).
- SOFIKITIS N., GIOTITSAS N., TSOUNAPI P., BALTOGIANNIS D., GIANNAKIS D., PARDALIDIS N. (2008).** Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 109, 323–330.
- SOLTNER D. (1989).**la reproduction des animaux d'élevage, p281.
- SORANZO L., DADOUNE JP., FAIN-MAUREL MA. (1982).**Segmentation of the epididymal duct in mouse: an ultrastructural study. Reprod Nutr Dev 22(6): 999-1012.
- SYED V., ET AL. (1993).**Identification, ontogeny, and regulation of an interleukin-6-like factor in the rat seminiferous tubule. Endocrinology, 132(1): p. 293-9.

-T-

- TAKASE M., TSUTSUI K., KAWASHIMA S. (1990).** Effects of PRL and FSH on LH binding and number of Leydig cells in hypophysectomized mice. Endocrinologia Japonica 37, 193–203.
- TEGEGNE A., ENTWISTLE KW., MUKASAMUGERWA E. (1991).** A quantitative histological study of testicular and epididymal development in boran and boran-x Friesian bulls in Ethiopia. *Theriogenol.* 35 (5): 991-1000.
- THEAU CLÉMENT M., BRUN JM., SABBION E., CASTELLINI C., RENIERI T., BESENFELDER U., FALIÈRES J., ESPARBIÉ J., SALEIL G. (2003).** Comparaison de la production spermatique de trois souche de lapins:moyennes et variabilités.10^{èmes} Journées de la Recherche Cunicole,INRA6ITAVI 19-20 novembre 2003,Paris(France),p.81-88.

THIBAUT C. (1975). La fécondation. 1 vol. Masson (1995). 20.

TRAN D., MUESY-DESSOLE N., JOSSO N. (1977). Anti-Mullerian hormone is a functional marker of foetal Sertoli cells. *Nature* 269,411-412.

TRAN N., SERVOS G., HAIDER SG. (2006). Ultrastructure of cell contacts of fetal and adult Leydig cells in the rat: a systematic study from birth to senium. *Anat Embryol (Berl)*, **211**(4): p. 273-82.

TRASLER JM., HERMO L., ROBAIRE B. (1988). Morphological changes in the testis and epididymis of rats treated with cyclophosphamide: a quantitative approach. *Biol Reprod* 38(2): 463-79.

TURNER RM. (2003). Tales from the tail: what do we really know about sperm motility? *J Androl*, 24(6):790-803.

-U-

UENO N., LING N., YING SY., ESCH F., SHIMASAKI S., GUILLEMIN R. (1987). Isolation and partial characterization of follistatin: a single-chain Mr 35,000 monomeric protein that inhibits the release of follicle-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 8282-8286.

-V-

VAISSAIRE J-P. (1977). Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoires. MALOINE S.A. EDITEUR. 457p, p81-276.

VALE W., RIVIER J., VAUGHAN J., MCCLINTOCK R., CORRIGAN A., WOO W., KARR D., SPIESS J. (1986). Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 321, 776-779.

VAN DER MOLEN HJ., COLL. (1975). Contrôle neuroendocrinien du testicule. *Journal of Reproduction and Fertility* 44, 351-362.

VAN PRAAG E. (2002). Appareil reproducteur mâle du lapin et Orchidectomie (castration chirurgicale)., http://www.medirabbit.com/FR/Skin./Fusobacterium_fr.pdf (page consulté le 26/03/2014).

VELLA D., DONELLY TM. (2011). Section II - Chapter 12 - Basic Anatomy, Physiology, and Husbandry, in: *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Elsevier Health Sciences, pp. 157–173.

VENNEN KM., MITCHELL MA. (2009). CHAPTER 14 - RABBITS, in: Tully, M.A.M.N. (Ed.), *Manual of Exotic Pet Practice*. W.B. Saunders, Saint Louis, pp. 375–405.

VERHOEVEN G., CAILLEAU J. (1988). Follicle-stimulating hormone and androgens increase the concentration of the androgen receptor in Sertoli cells, *Endocrinology*, 122: 1541-50.

VERHOEVEN G. (1992). Local control systems within the testis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6;:313- 333.

VERI JP., HERMO L., ROBAIRE B. (1994). Immunocytochemical localization of glutathione S-transferase Yo subunit in the rat testis and epididymis. *J Androl* 15(5): 415-34.

VEZINHET A. (1968). Effet de l'hypophysectomie sur la croissance pondérale du Lapin. *C. R. Acad. Sci., Paris*, 266, 83z-z345r.

-W-

WARGO MJ., SMITH EF. (2003). Asymmetry of the central apparatus defines the location of active microtubule sliding in *Chlamydomonas* flagella. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1):137-142.

WATSONR H., SAPSFORD CS., Mc CANCE I. (1956). The development of the testis, epididymis and penis in the young merino ram. *Ausir. J. Agric. Res.*, 7, 574-590.

WELSCH U. (2002). Précis D'histologie. Cytologie, Histologie, Anatomie Microscopique.- Tournai (Belgique) : éd Médicales internationales.- 260 p.

WINTERS SJ., TROEN P. (1986). Testosterone and estradiol are cosecreted episodically by the human testis. *Journal Clin Invest*, 78: 870-873.

-Y-

YASSER A., AHMED M., ABD-ELHAMIED., GAMEL K., ALI. (2012). Histological and Histomorphometric Changes of the Rabbit Testis During Postnatal Development .*Research Journal of veterinary sciences* 5(2):42-50.

YING SY. (1988). Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev*, 9(2): p. 267-93.

-Z-

ZERROUKI N., KADI SA., LABAS G., BOLET G. (2007). Productivité des lapines d'une souche blanche de la région de Tizi-Ouzou en Algérie. 12^{ème} journée de la recherche cynicole. 27-28 Novembre 2007, Lemans, France. 141-144.

ZERROUKI N., LEBAS F., GACEM M., MEFTAH I., BOLET G. (2014). Reproduction performances of a synthetic rabbit line and rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations. *Worl. Rabbit Scie.* 22 : 269-278.

ZHANG FP., PAKARAINEN T., ZHU F., POUTANEN M., HUHTANIEMI I. (2004). Molecular characterization of postnatal development of testicular steroidogenesis in luteinizing hormone receptor knockout mice. *Endocrinology*, 145(3):1453- 1463.

ZIMMERMANN S., STEDING G., EMMENJ M., BRINKMANN AO., NAYERIA K., HOLSTEIN AF., ENGEL W., ADHAM JM. (1999). Targeted disruption of the *Ins13* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 73, 681-691.

Résumé

La cuniculture en Algérie suscite un vif intérêt par le secteur privé et étatique. Notre travail s'inscrit dans le projet de la connaissance des spécificités physiologiques des populations locales et son objectif vise la caractérisation du développement post-natal du testicule et de l'épididyme des lapins de la souche synthétique issue du croisement de la population locale et la souche INRA2666/France, exploitée en Kabylie. Les animaux utilisés provenant du centre d'élevage cunicole de Tigzirt (Tizi-Ouzou) sont répartis en 3 lots de : un mois, trois mois et six mois. Après les pesées du poids corporel, testicule et épididyme, les organes sont fixés au formol 10% et ensuite traités pour une étude histo-morphométrique. Les paramètres morphométriques des tubes séminifères et canaux épididymaires ont été évalués à l'aide du logiciel AxioVision-4.8. Les résultats préliminaires obtenus montrent une augmentation progressive du poids corporel et du poids des organes suscités au cours du développement. L'étude histologique révèle l'apparition des premiers spermatozoïdes I chez les lapins âgés de 3 mois, tandis que les spermatides allongées et les spermatozoïdes n'apparaissent que chez le lapin de 6 mois. Certains paramètres microscopiques des tubes séminifères, tel que le diamètre et la surface des tubes séminifères, la surface de l'épithélium, et celle de la lumière augmentent significativement, tandis que, la surface du tissu interstitiel diminue avec l'âge. Du point de vue cellulaire, la surface des noyaux des cellules de Sertoli augmente très significativement entre l'âge de 1 et 3 mois, dimensions maintenues à 6 mois. Par ailleurs, la hauteur des cellules principales de l'épididyme progresse significativement de l'âge post-natal d'un mois à 3 mois. L'ensemble des résultats histologiques et morphométriques obtenus chez la souche synthétique sont comparables aux résultats rapportés chez les lapins de la population blanche également, exploitée dans les élevages en Algérie.

Mots-clés : Testicule, épididyme, souche synthétique, histo-morphométrie.

Abstract

Rabbit-breeding in Algeria is attracting a lot of interest from the private and state sector. Our work is part of the project of the knowledge of the physiological specificities of the local populations and its objective is the characterization of the post-natal development of the testis and the epididymis of the rabbits of the synthetic strain resulting from the crossing of the local population and the strain INRA2666 / France, exploited in Kabylie. The animals used from the rabbit breeding center of Tigzirt (Tizi-Ouzou) are divided into 3 batches of: one month, three months and six months. After weighing the body weight, testis and epididymis, the organs are fixed with 10% formalin and then treated for a histo-morphometric study. The morphometric parameters of the seminiferous tubules and epididymal ducts were evaluated using the AxioVision-4.8 software. Preliminary results show a progressive increase in body weight and organ weight during development. The histological study reveals the appearance of the first spermatozoa I in rabbits aged 3 months, whereas elongated spermatids and spermatozoa only appear in the 6-month-old rabbit. Some microscopic parameters of the seminiferous tubules, such as the diameter and surface of the seminiferous tubules, the surface of the epithelium, and that of the lumen, increase significantly, whereas the surface of the interstitial tissue decreases with age. From a cellular point of view, the surface of Sertoli cell nuclei increases very significantly between the ages of 1 and 3 months, which are maintained at 6 months. In addition, the height of the main cells of the epididymis increases significantly from the post-natal age of one month to 3 months. All of the histological and morphometric results obtained in the synthetic strain are comparable to the results reported in rabbits of the white population, also exploited on farms in Algeria.

Keywords: Testicle, epididymis, synthetic strain, histo-morphometry