

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

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET SCIENCES AGRONOMIQUES



Mémoire de fin d'études

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

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

**Etude de la distribution des protéines du
cytosquelette sub-corticales au niveau de la prostate
et de la vésicule séminale chez le lapin mâle**

Etude immuno-histochimique

Présenté par :

- ❖ AIT SAADA Ghenima
- ❖ KROUCHE Nida

Soutenu le 27/09/2023 devant le jury :

Mme BENABDESSELAM R.	Professeur à UMMTO	Présidente
Mme GUENDOUZI S.	Maitre assistante A, UMMTO	Promotrice
Mme TOUNSI F.	Doctorante PSB/USTHB	Co-promotrice
Mme CHERFAOUI DJ.	Maitre de conférences B, UMMTO	examinatrice

2022-2023

Sommaire

Remerciements

Table des figures

Table des tableaux

Introduction 1

Chapitre 1 Rappels bibliographiques

1 Anatomie de l'appareil reproducteur mâle 3

1.1 Les testicules 4

1.2 L'épididyme 5

1.3 Le canal déférent 7

1.4 L'urètre 7

1.5 Le pénis 8

2 Structure de la prostate 8

2.1 Définition de la prostate 8

2.2 Localisation de la prostate 8

2.3 Développement de la prostate 8

2.4 Anatomie zonale de la prostate 9

2.5 Histologie de la prostate 10

2.6 Vascularisation et innervation 12

2.7 Fonction de la prostate 12

2.7.1 L'antigène spécifique de la prostate PSA 12

2.8 Régulation hormonale de la prostate 13

3 Structure des vésicules séminales 13

3.1 Définition des vésicules séminales 13

3.2 Localisation des vésicules séminales 14

3.3 Développement des vésicules séminales 14

3.4 Histologie de la vésicule séminale 14

3.5 Vascularisation et innervation 15

3.6 Fonction des vésicules séminales 15

4 Axe hypothalamo-hypophysaire 16

5 La maturation sexuelle chez le lapin 17

5.1 Phase infantile 17

5.2 Phase pré-pubertaire 17

5.3 Puberté 18

5.4 Maturité sexuelle	18
6 Le complexe protéique associé à la dystrophine (DAPCs)	19
6.1 La Dystrophine	20
6.2 Le gène DMD	21
6.3 Structure des dystrophines	24
6.4 Structure des dystroglycanes	25
6.5 Structure des sarcoglycanes	26
6.6 Structure du sarcospan	27
6.7 Structure des dystrobrevines	27
6.8 Structure des syntrophines	28
6.9 Structure de l'utrophine	29

Chapitre 2 : Partie expérimental

L'objectif de l'expérimentation	32
---------------------------------------	----

Matériels et méthode

1. Matériels biologiques	32
2. Matériels non biologiques	33
3. Protocole de l'expérimentation	33
3.1 Sacrifice et prélèvement des organes	33
3.2 Fixation	33
3.3 Déshydratation et éclaircissement	33
3.4 Imprégnation	34
3.5 Inclusion	34
3.6 Réalisation des coupes	35
3.7 Déparaffinage et réhydratation des coupes	35
4. Principe de la technique immuno-histochimique à la peroxydase	36
5. Le protocole immuno histochimique	36

Résultats

I. Les variations histologiques des glandes annexes du lapin male	40
1. Histomorphométrie de la prostate	40
1.1 Histologie de la prostate	40
1.2 Les variations morphométriques de la prostate	42
1.2.1 La hauteur de l'épithélium prostatique	42
1.2.2 Le diamètre de la lumière des formations tubulaires	42
1.2.3 La hauteur des cellules de la zone tubulaire	43

2. Histomorphométrie de la vésicule séminale	44
2.1 Histologie de la vésicule séminale	44
2.2 Histomorphométrie de la vésicule séminale	46
2.2.1 L'épaisseur du stroma fibromusculaire	46
2.2.2 La hauteur des cellules épithéliales	46
2.2.3 Le diamètre de la lumière des tubules glandulaires	47
II. Immunomarquage des dystrophines	47
1. Immuno-marquage des dystrophines au niveau de la prostate	47
2. Immuno-marquage des dystrophines au niveau de la vésicule séminale	50
Discussions	
Evolution histomorphométrique de la prostate	52
Evolution histomorphométrique de la vésicule séminale	52
Evolution de la distribution de protéines dystrophines au cours de l'âge ...	53
Conclusion	55
Résumé	56
Références bibliographiques	57

Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire, c'est un devoir agréable d'exprimer en quelques lignes la reconnaissance qu'on doit à tous ce qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

*Dans un premier temps on tient à exprimer notre profonde gratitude à madame **Guendouzi S** notre promotrice pour avoir accepté de diriger ce mémoire.*

On ne trouve certainement pas la formule pour exprimer notre reconnaissance et notre entière gratitude pour son soutien.

*On remercie également madame **Benabdesselam R** professeur à l'UMMTO pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury et pour l'intérêt qu'elle a apporté à notre travail.*

*On tient à remercier également madame **Cherfaoui DJ** maitre de conférences B d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nos remerciements les plus profondes s'adressent aussi à notre Co-promotrice madame **Tounsi F** doctorante PSB/USTHB pour son aide.*

Table des figures

Table des figures :

Figure 01	Appareil génital lapin male vue dorsale (Lebas 1996)	3
Figure 02	Structure intra-testiculaire. (Muller et clos, 1997 Modifié)	4
Figure 03	Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin (Junqueira et carneiro, 2007).	5
Figure 04	Shéma d'un épидидyme (Glover et Nicander, 1971 ;Hamilton, 1990)	6
Figure 05	Représentation schématique de l'épithélium épидидymaire. (Girouad, 2009)	7
Figure 06	Anatomie zonale de la prostate tel que décrite par (Hamm B. et Ros P. 2013)	10
Figure 07	Organisation cellulaire de la prostate. A gauche représentation schématique de l'organisation générale de la prostate.(Zhang et al,2016)	11
Figure 08	Vésicule séminale chez l'homme (Anonyme, 2015)	14
Figure 09	Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez le male	17
Figure 10	Complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) dans le muscle squelettique. (Nichols., 2015)	20
Figure 11	Localisation du gène DMD sur le bras court du chromosome X (Nicolas,2012)	21
Figure 12	La protéine dystrophine et ses iso-formes	22
Figure 13	Structure de la protéine dystrophine. (Esra.E et Toshifumi.Y 2022)	25
Figure 14	Représentation schématique des complexes dystrophine et utrophine glycoprotéine	30
Figure 15	Lapin male de souche locale	32
Figure 16	Batterie de bains d'alcools et de xylène (Originale 2023)	34
Figure 17	Récupération de blocs des organes (Originale 2023)	35
Figure 18	Réalisation de coupes par microtome LEICA.	35
Figure 19	Bain marie à 41c°	35
Figure 20	Lames obtenues après une contre coloration (Originale 2023)	37
Figure 21	Microscope avec caméra connecté à un ordinateur (Originale 2023)	38
Figure 22	Structure histologique de la zone tubulaire et acineuse de la prostate du lapin mâle de la souche locale en fonction de l'âge observée au microscope optique au grossissement G×4 et G×40;	41
Figure 23	Variations de la hauteur de l'épithélium prostatique du lapin de la souche locale au cours de développement	42
Figure 24	Variations du diamètre de la lumière des formations tubulaires de la prostate du lapin de la souche locale au cours de développement.	43
Figure 25	Variations de la hauteur des cellules de la zone tubulaire de lapin male de la souche locale au cours de développement	43

Table des figures

Figure 26	Structure de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche ocale en fonction de l'âge observée au microscope optique au grossissement: G×4, G×40.	45
Figure 27	Variations de l'épaisseur du stroma fibromusculaire de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale au cours du développement	46
Figure 28	Variations de la hauteur de cellules épithéliales de la vésicule séminale du lapin de la souche locale au cours de développement	46
Figure 29	Variation de diamètre des tubules glandulaires de la vésicule séminale du lapin de la souche locale au cours du développement.	47
Figure 30	Structure histologique de la prostate du lapin mâle de la souche locale en fonction de l'âge (M1, M3, M6) observée au microscope optique au grossissement G×10;	49
Figure 31	Structure histologique de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale en fonction de l'âge (M1, M3) observée au microscope optique au grossissement G×10;	51

Table des tableaux

Table des tableaux :

Tableau 01	Iso-formes de la dystrophine (Muntoni et al, 2003)	23
Tableau 02	Distribution du marquage des dystrophines au niveau de la prostate	48
Tableau 03	Distribution du marquage des dystrophines au niveau de la vésicule séminale	50

Liste des abréviations :

ADN : Acide Disoxyribo-Nucléique

AFS : Stroma Fibromusculaire antérieur

AR : Récepteur aux androgènes

BMD : dystrophie musculaire de Beker

CZ : zone centrale

DAPs : protéines associées à la dystrophine

Dg : dystroglycane

DHT : Di-Hydro-testostérone

DMD : dystrophie musculaire de Duchenne

Dps : dystrophine

FSH : Folliculo-stimuling Hormon

GnRH : Gonadotropine releasing hormon

IHC : immuno-histo-chimie

LH : hormone lutéinisant

PSA : Prostatic Specific antigèn

Spz : Spermatozoïde

TZ : zone de transition

Introduction

Le lapin est considéré comme animal expérimental, il est caractérisé par son cycle biologique court et sa prolificité. Il présente de nombreuses similitudes physiologiques et génétiques avec les humains, raison par laquelle il est fortement apprécié par les chercheurs. En particulier le lapin *Oryctolagus Cuniculus* qui offre beaucoup d'avantages dans le domaine de la reproduction (Ewuola et Equnike, 2010).

La prostate et la vésicule séminale, sont un ensemble de structures glandulaires, qui revêtent une grande importance dans la fonction de reproduction chez le mâle. Elles jouent un rôle crucial dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique, qui est essentiel pour le transport, la survie et la fonction des spermatozoïdes (Colls.; 2020).

Le fonctionnement de ces glandes est associé à l'interaction entre les composants du cytosquelette et de ces protéines accessoires. Le cytosquelette se compose de trois principaux filaments : filaments d'actine, microtubules et les filaments intermédiaires (Larbet, ;2017). Les protéines accessoires comprennent des molécules situées au côté interne et d'autres intégrées à la membrane plasmique, parmi ces dernières on note les dystrophines (Dps).

La dystrophine (Dps) est une protéine longue en forme de bâtonnet, pressée principalement dans le muscle relie l'actine du cytosquelette à un groupe de protéines associées à la dystrophine , les DAPs (Dystrophin- Associated- Proteines) aux éléments de la matrice extracellulaire MEC. Des études antérieures ont établi le rôle de dystrophines dans la contraction musculaire et sa pertinence dans diverses affections musculaires et neuromusculaires, y compris la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) (Michael Naidoo Karen Anthony.; 2020)

Cependant, leurs expressions au niveau de certains tissus et leurs importance potentielle notamment dans la fonction de reproduction restent des sujets de recherche promoteurs, mais encore largement inexplorés.

L'objectif de notre travail est d'entreprendre une étude immuno-histochimique de la distribution des Dps au sein des glandes annexes de l'appareil reproducteur male du lapin. Pour ce faire, nous étudions la localisation et les variations de l'expression de ces protéines par la prostate et la vésicule séminale au cours du développement post natal, en explorant son rôle éventuel dans la régulation de la fonction des glandes.

Notre travail est présenté sous forme de deux parties. La première partie concerne des rappels bibliographiques sur l'appareil reproducteur male des mammifères dans le premier chapitre, et sur les protéines du cytosquelette sub-corticales dans le deuxième chapitre. La deuxième partie

Introduction

démarre par une présentation de l'étude expérimentale menée pour répondre à l'objectif du mémoire, suivie de la présentation et de l'interprétation des résultats obtenus avec une discussion.

Chapitre 1 :
Rappels bibliographiques

1 Anatomie de l'appareil reproducteur mâle

L'appareil reproducteur masculin comprend tous les organes chargés de produire les spermatozoïdes et de les déposer dans les voies génitales femelle. Chez le lapin, L'organisation générale de l'appareil reproducteur est similaire à celle des autres mammifères. Il comporte trois grandes parties : la section glandulaire constituée par les deux testicules, la section tubulaire constituée par l'épididyme, le canal déférent, la section urogénitale formée par l'urètre, les glandes annexes (la prostate, la vésicule séminale et la glande bulbo urétrale) et le pénis qui est l'organe copulateur (figure01) (Barone 2001).

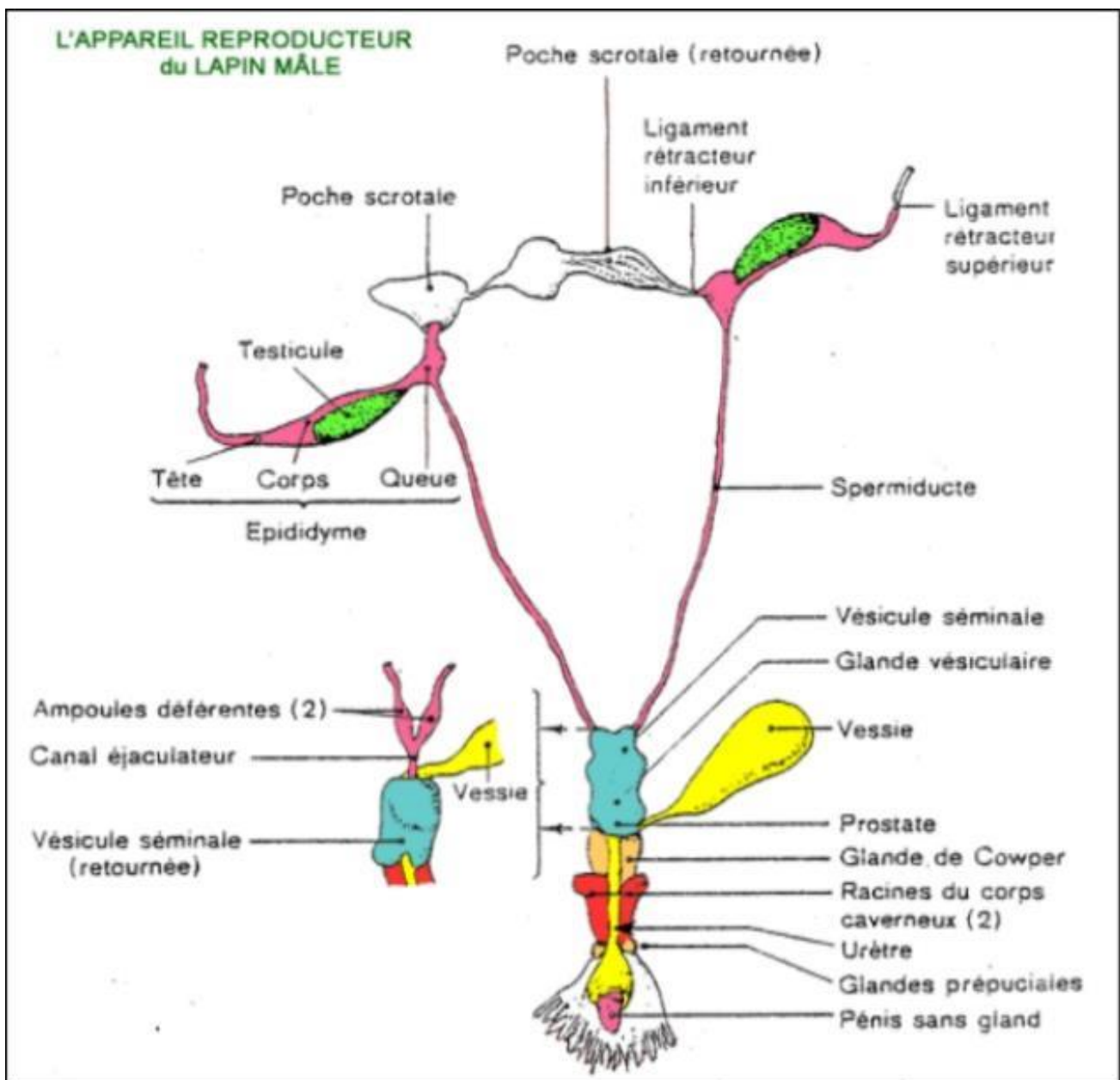


Figure 01 : Appareil génital lapin male vue dorsale (Lebas 1996)

1.1 Les testicules

Les testicules sont situés dans le scrotum. C'est une glande de forme ovoïde allongée, dotée d'une double fonction, endocrine : la synthèse de l'hormone sexuelle masculine qui est la testostérone, et exocrine : la production des gamètes mâles les spermatozoïdes (Barone ;2001).

Les testicules sont entourés d'une enveloppe conjonctive fibreuse, l'albuginée. Cette enveloppe s'épaissit en une masse collagène très vasculaire à l'intérieur de la gonade, c'est le corps d'Highmore. Il est parcouru par les premières voies excrétrices appelées rete testis.

Le parenchyme testiculaire est divisé par des septa testis qui partent du corps d'Highmore et s'insèrent sur la face interne de l'albuginée délimitant 200 à 300 lobules testiculaires. Dans chaque lobule sont logés 3 à 4 tubes séminifères qui convergent vers un canal très court, le tube droit (figure02) (Barone., 2001).

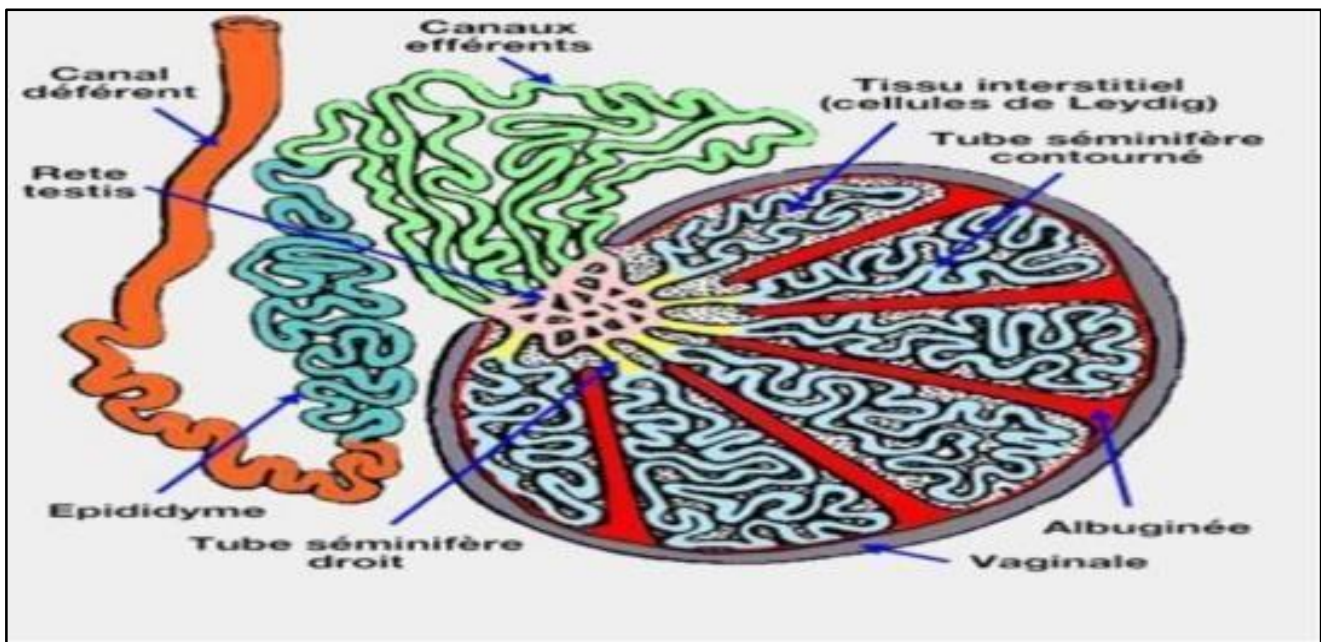


Figure 02 : structure intra-testiculaire (Muller et clos, 1997 Modifié).

Les testicules peuvent être divisés en deux compartiments interdépendants : le tissu interstitiel et les tubules séminifères (figure03).

Le tissu interstitiel, c'est un tissu conjonctif lâche, vascularisé, et innervé contenant les cellules de Leydig : siège de la fonction endocrine, des capillaires sanguins et des vaisseaux lymphatiques ainsi que les tubes séminifères.

Les tubes séminifères, siège de la spermatogenèse représentent 60 à 80% du volume testiculaire, composés de trois types cellulaires : cellules germinales aux différents stades de développement, cellules péri tubulaires et cellules somatiques dites de Sertoli (Thibault et Levasseur., 2001).

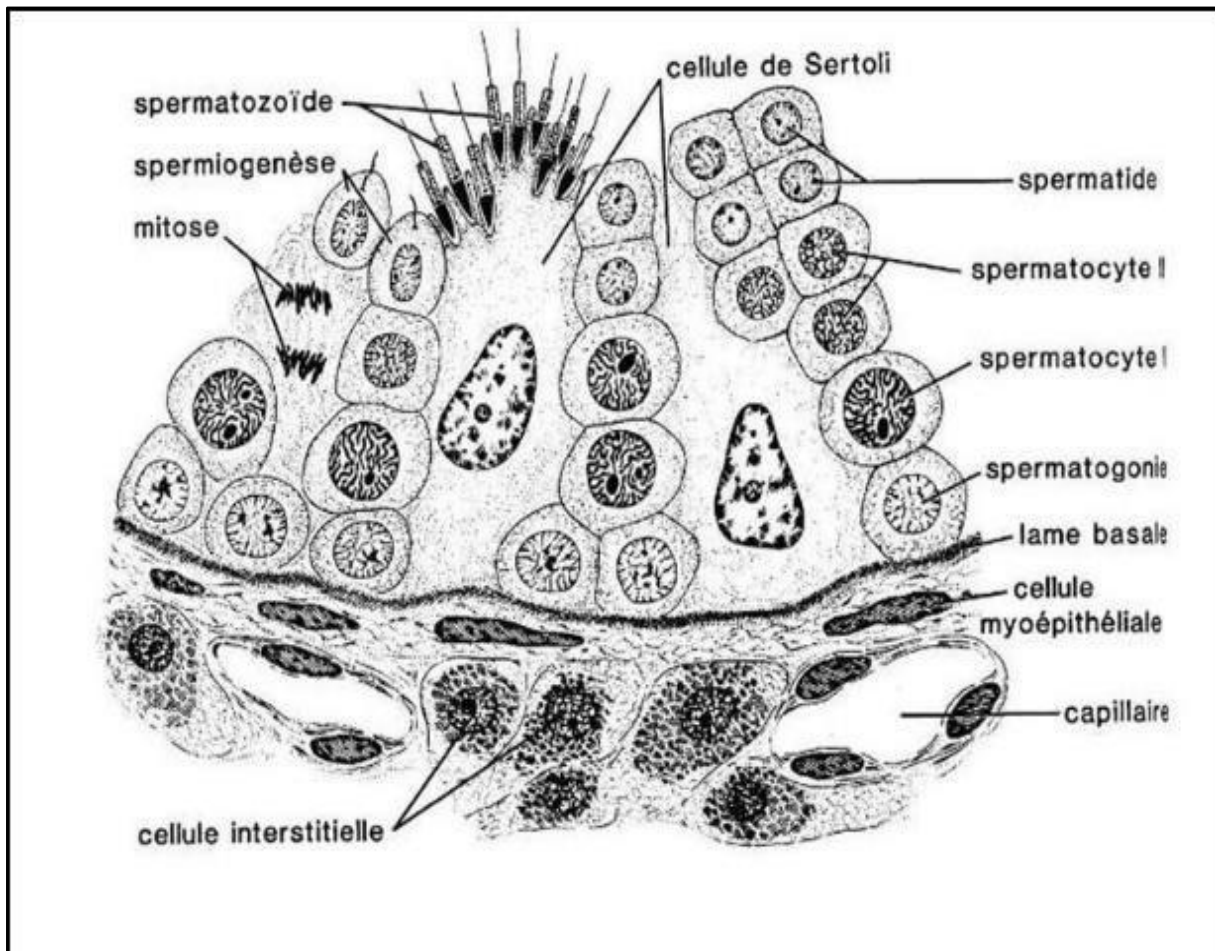


Figure 03 : Détail d'une portion de tubule séminifère de lapin (Junqueira et carneiro, 2007).

1.2 L'épididyme

Anatomiquement, l'épididyme est un conduit très enroulé qui relie les canaux efférents au canal déférent. Il est de longueur variable chez les mammifères : 1.5 à 3 chez les lapins (Grasse, 1995) et peut aller jusqu'au 5m chez l'homme (Sullivan, 2004).

L'épididyme est un tissu hautement spécialisé du système reproducteur male responsable de la maturation, la concentration, la protection et le stockage des spermatozoïdes. Il peut être divisé en quatre régions principales : le segment initial, la tête le corps et la queue.

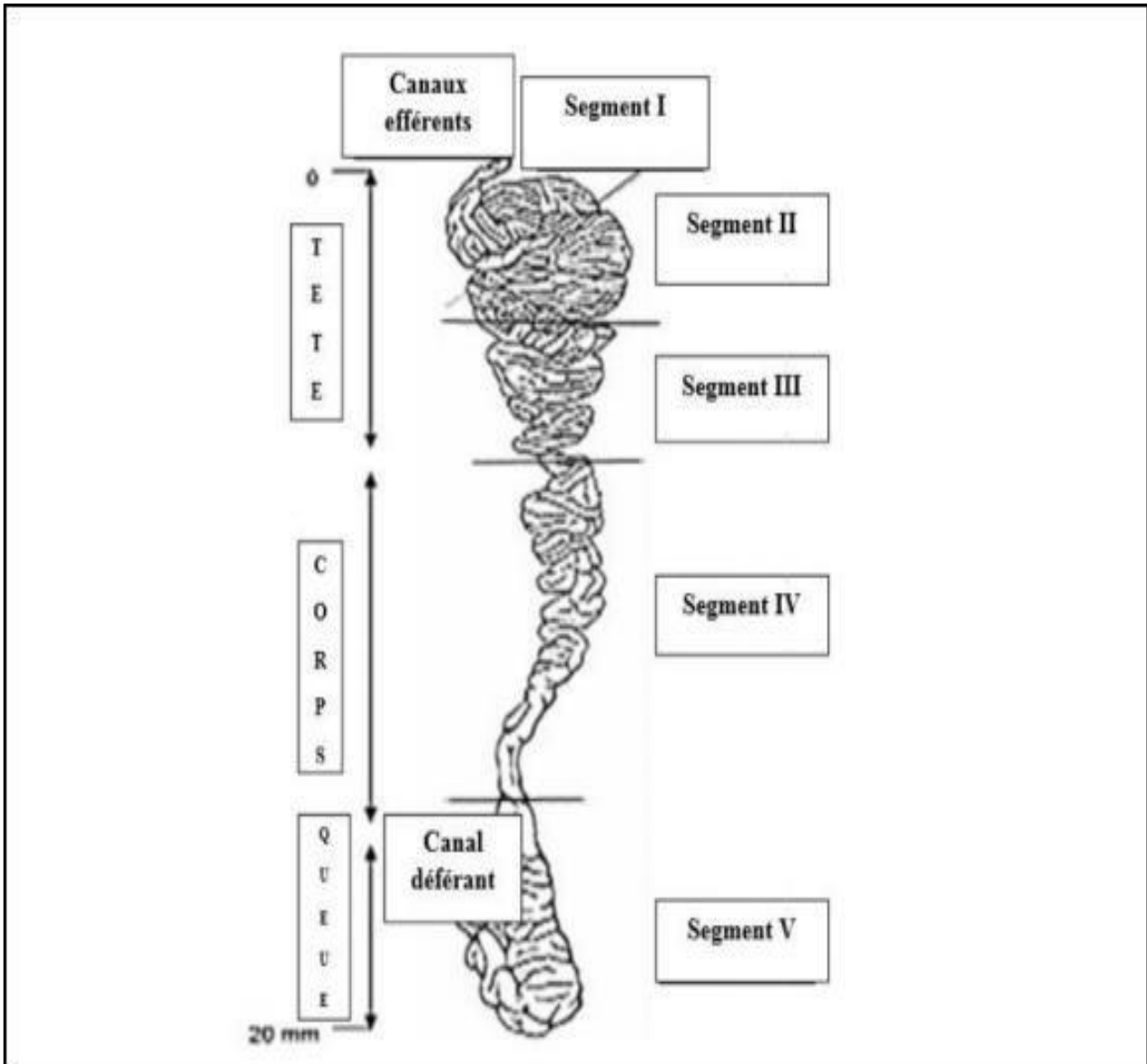


Figure 04 : Schéma d'un épидidyme (Glover et Nicander, 1971 ;Hamilton, 1990)

La paroi du conduit épидidymaire est faite d'un épithélium pseudo-stratifié. Il est constitué de plusieurs types cellulaires : cellules principales, cellules étroites, cellules claires et les cellules basales en halo (Hermo et Robaire 2002).

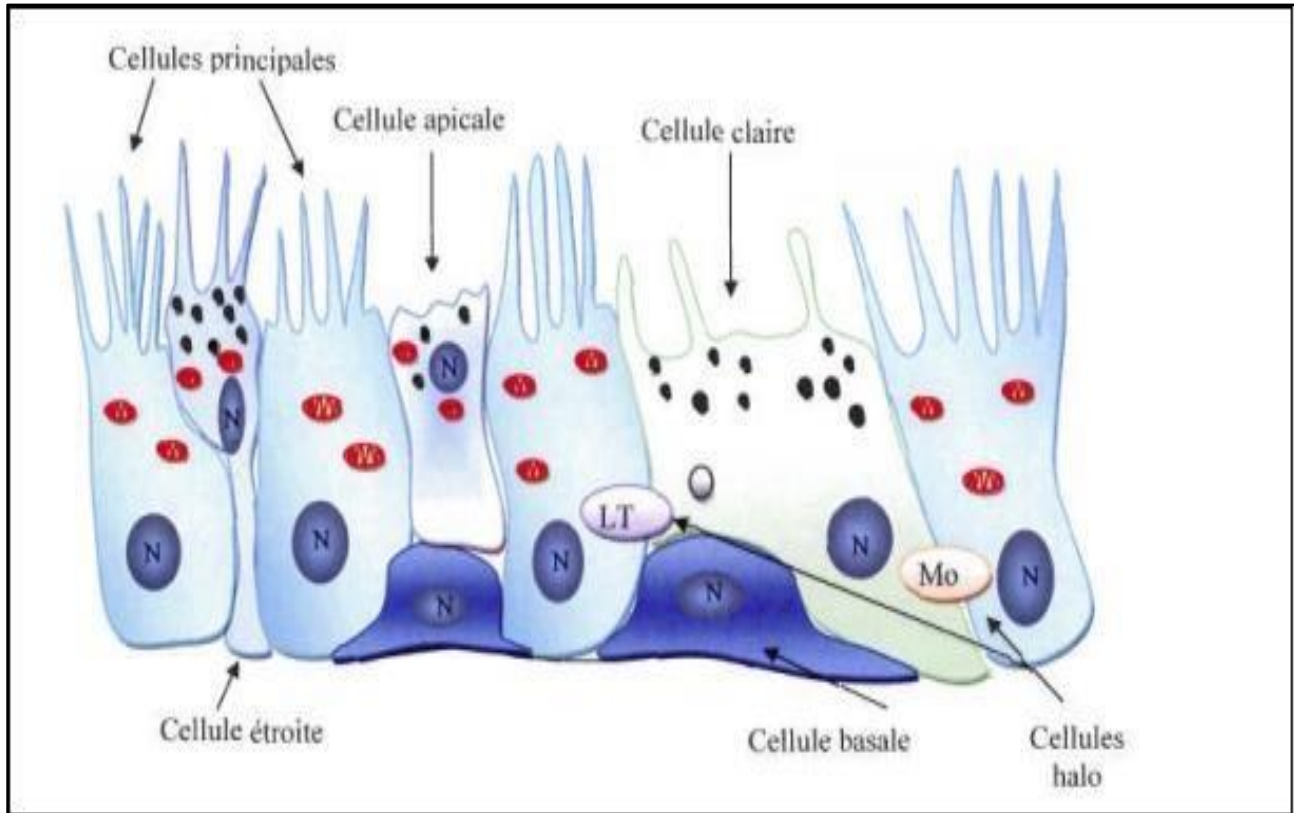


Figure 05 : Représentation schématique de l'épithélium épидидymaire (Girouad, 2009).

N : noyau ; LT : lymphocyte ; Mo : monocyte

1.3 Le canal déférent

Le canal déférent, épais d'environ 3mm, fait suite au canal épидидymaire et relie celui-ci à l'urètre. C'est un conduit musculueux, long de 35 à 40 cm, tapissé d'une muqueuse et entouré d'une adventice. La muqueuse plissée est revêtue d'un épithélium pseudobistratifié cylindrique, à cellules à stéréocils courts. L'épaisse tunique musculueuse montre en coupe transversale trois couches : une longitudinale interne, une circulaire moyenne et une longitudinale externe.

L'adventice renferme de nombreux vaisseaux musclés (branches de l'artère spermatique et de l'artère du canal déférent) (Kühnel., 2015).

1.4 L'urètre

L'urètre masculin, long d'environ 18 à 20 cm du col vésical jusqu'au méat du gland de la verge, est la partie distale et terminale de la voie excrétrice urinaire (Dentz., 2018). Il sert à la fois à l'excrétion de l'urine et du sperme (Barone., 2001).

Ce canal urinaire peut-être décrit en 3 portions :

- Une portion proximale ou urètre prostatique, du col vésical jusqu'à l'apex prostatique,
- Une portion moyenne ou urètre bulbaire, de l'aponévrose pelvienne jusqu'à l'angle pénoscrotal,
- Une portion distale ou urètre pénien de l'angle pénopéno-scrotal jusqu'au gland de la verge (Dentz., 2018).

1.5 Le pénis

Le pénis est l'organe de l'accouplement. Le lapin est une espèce à pénis rétrofléchi, contenu dans le prépuce et qui ne sort que lors de la copulation. C'est un organe tubulaire court légèrement pointu, d'environ 8cm de long, orienté caudalement au repos et cranialement à l'érection (Roger, 2002).

2 Structure de la prostate

2.1 Définition de la prostate

La prostate est une glande masculine exocrine à l'origine de la production du liquide séminal. Elle constitue un carrefour entre les voies urinaires et génitales de l'homme au niveau duquel le canal urétral permettant l'émission d'urine depuis la vessie reçoit les canaux éjaculateurs. Sa taille s'apparente à celle d'une châtaigne (Colls 2020).

2.2 Localisation de la prostate

La prostate occupe un emplacement profond dans le bassin osseux mais relativement superficiel par rapport au périnée. Sa base se trouve au col de la vessie, au début de l'urètre proximal. C'est le site du mécanisme interne (involontaire) sphincter de la miction. L'urètre courbe à travers la prostate vers l'apex prostatique (Older et Watson 1996).

2.3 Développement de la prostate

La prostate se développe chez le fœtus masculin au cours du troisième mois, à partir du sinus urogénital. Sa formation est issue de l'invasion du tissu mésenchymateux adjacent par la composante épithéliale (mésodermique et endodermique) du sinus urogénital. La croissance dynamique de la glande et son développement en canaux systématisés et bilatéraux résultent

d'une interaction moléculaire primordiale entre le tissu mésenchymateux et le tissu épithélial (Cornu., 2014).

La prostate humaine est petite pendant l'enfance, pesant environ 2g. A la puberté, il subit une phase de croissance exponentielle, sa taille augmente jusqu'à 20g. Cela correspond à l'augmentation du taux de testostérone sérique jusqu'aux niveaux adultes. Le poids moyen de la prostate se stabilise ensuite et reste relativement constant jusqu'à la fin de la troisième décennie de la vie, moment où le poids moyen de la prostate commence à augmenter lentement (Hayward et Cunha., 2000).

2.4 Anatomie zonale de la prostate

Selon Mc Neal, la prostate est majoritairement constituée de tissu glandulaire et tubuloalvéolaire et de fibres musculaires lisses, répartis en quatre zones anatomiques distinctes étroitement fusionnées au sein d'une capsule commune.

- La zone périphérique : représente plus de 70% de la prostate glandulaire. Elle forme un disque de tissu dont les conduits rayonnent latéralement depuis l'urètre latéral et distal jusqu'au verumontanu (colliculus séminal).
- La zone centrale : occupe 25% de la prostate glandulaire. Son bord latéral fusionne avec le bord de la zone périphérique proximale, complétant en continuité avec la zone périphérique, un disque plein de tissu sécrétoire orienté dans un plan coronal.
- La zone de transition antéro-médiane : représente 5% du tissu glandulaire de la prostate. Elle est constituée de deux lobes situés de part et d'autre de l'urètre prostatique.
- La quatrième zone, le stroma fibro-musculaire non glandulaire, développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Il forme tout le tiers antérolatéral de la glande et cache à la vue la face antérieure des trois régions glandulaires (figure 06) (Mc Neal., 1981).

La prostate entoure l'urètre prostatique dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique (Hutch et Rambo., 1970). L'urètre prostatique proximal est entouré de fibre musculaires lisses constituant le sphincter lisse urétral qui, en se contractant lors de l'éjaculation, permet d'éviter l'éjaculation rétrograde (Seisena *et al.*,2012).

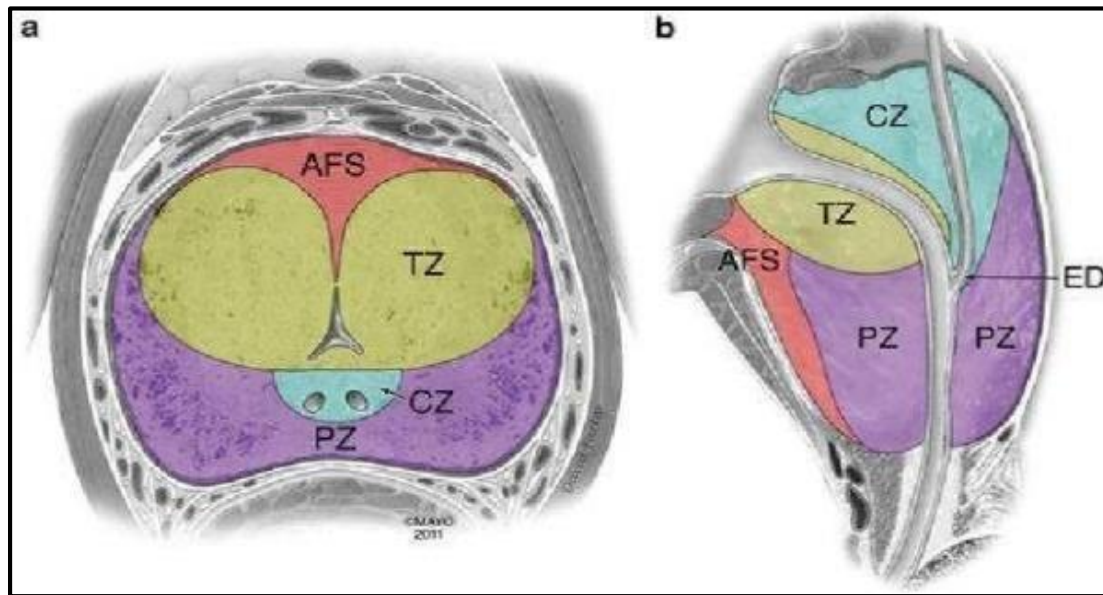


Figure 06 : Anatomie zonale de la prostate tel que décrite par (Hamm B. et Ros P. 2013) Coupe axiale (a) et sagittale (b) AFS stoma fibromusculaire antérieur, CZ zone centrale, PZ zone périphérique, TZ zone de transition, ED canal éjaculateur.

2.5 Histologie de la prostate

La prostate est constituée de 30 à 50 glandes isolées, tubulo-alvéolaires, réunies par de tissu conjonctif collagène qui est parcouru d'un réseau de fibres musculaires lisses (Künkel., 2015).

La capsule de la prostate est idéalement constituée d'une couche interne de fibre musculaire lisse, principalement orientée transversalement, et d'une membrane de collagène externe (Mc Neal., 1988).

L'épithélium prostatique comprend plusieurs types cellulaires : les cellules épithéliales, les cellules neuroendocrines et les cellules basales (cellules souches de l'épithélium).

- Les cellules épithéliales bordent la lumière des canaux de la glande prostatique. Ces cellules ont un index de prolifération faible et une différenciation élevée ; elles produisent les sécrétions qui sont déversées dans les acini prostatiques. Ces cellules sont riches en *prostate specific antigen*(PSA), en phosphatase acide prostatique(PAP), en kératine, et expriment l'AR. Ces cellules fonctionnent en lien étroit avec le stroma prostatique et sont dépendantes de l'action des stéroïdes sexuels, leur volume et leur fonction sont très affectés par la castration.

- Les cellules neuroendocrines sont intraglandulaires, font partie de l'épithélium sécrétoire et sont visibles dans tous les secteurs de la glande prostatique. Elles sont même présentes dans l'urothélium de l'urètre prostatique. Elles peuvent être situées au sommet de l'épithélium, ou proches de cellules basales. Ces cellules, bien différenciées, n'expriment pas le PSA. Elles sont caractérisées par l'expression de la chromogranine A, la *neuron-specific enolase* (NSE), la sérotonine et la synaptophysine. Ces cellules participent à la croissance et à la différenciation de l'épithélium, via un contrôle autocrine et paracrine.
- Les cellules basales sont petites peu nombreuses, pluripotentes et quiescentes, situées à proximité de la membrane basale de l'épithélium, sécrètent peu ou pas de PSA et de PAP. Ces cellules n'expriment pas ou peu l'AR, mais sont sensibles à l'action des estrogènes (Cornu et Cussenot., 2011).

Le stroma est séparé de l'épithélium par la membrane basale. Il contient la matrice extracellulaire, des fibroblastes, des myofibroblastes, des capillaires, des cellules endothéliales lymphatiques, des cellules neuroendocrines, des axons et des cellules musculaires lisses, sécrètent un certain nombre de facteurs de croissance, de cytokines, de protéines de la matrice extracellulaire (ECM) et de micro ARN (mi ARN) (figure 07) (Ishi 2018) (Ronan *et al.*, 2005).

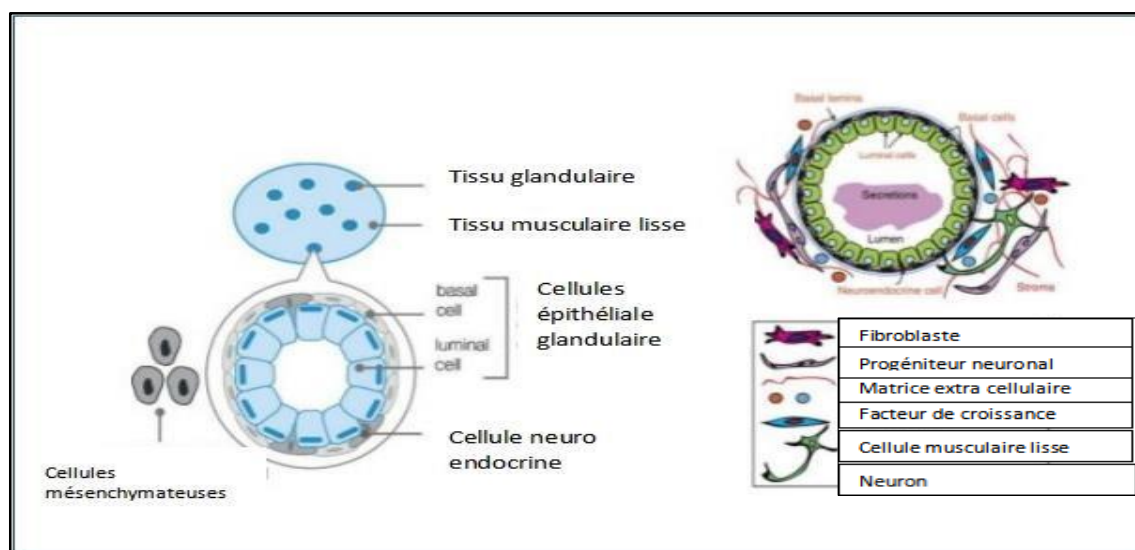


Figure 07 : organisation cellulaire de la prostate. A gauche représentation schématique de L'organisation générale de la prostate. D'après prostate cancer UK :

<http://prostatecanceruk.org/prostateinformation/further-help/rare-prostate-cancer>. A droite, représentation schématique d'un épithélium prostatique et de son stroma. D'après Zhang et al., *Nature communication*, 2016.

2.6 Vascularisation et innervation

La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieure vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis. Le drainage veineux prostatique se fait par le plexus de Santorini parcourant le fascia pré prostatique pour rejoindre les veines iliaques internes (Dietrich. *et al.*, 1997).

Le plexus pelvien donne des branches viscérales qui innervent en autre organes, la prostate. Ces branches viscérales se trouvent en dehors de la capsule de la prostate et du fascia de Denonvilliers puis perforent la capsule en entrant dans la prostate (Dentz, 2018).

2.7 Fonction de la prostate

La fonction principale de la prostate est de produire le liquide prostatique, qui représente 20% du liquide séminale (Aumüller,1983). Utilisé pour gélifier, coaguler et liquéfier les spermatozoïdes Les protéines sécrétoires prostatiques sont également impliquées dans l'enrobage et le désenrobage des spermatozoïdes et dans les interactions avec la glaire cervicale (Hayward et Cunha., 2000).

2.7.1 L'antigène spécifique de la prostate PSA

L'antigène spécifique de la prostate PSA, est une glycoprotéine de 237 résidus de la famille des kallikréine, codée par un gène de la kallikréine (KLK3, peptidase 3 lié à la kallikréine). Il est normalement produit par les cellules épithéliales prostatiques en forme de colonne haute, sécrété apicalement dans la lumière canalaire, et est éliminé par l'éjaculation.

Le PSA est connu pour être capable de cliver la protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFBP-3), entraînant une augmentation des IGF1 disponibles localement et offrant ainsi un avantage de croissance à toute cellule exprimant le PSA. L'expression du PSA dépend normalement de l'action des androgènes sur les cellules épithéliales prostatiques cylindriques hautes et bien différenciées (Hayward et Cunha., 2000).

Dans les conditions normales cette protéine ne traverse pas la membrane basale épithéliale et ne se trouve pas dans le sang des hommes adultes. Cependant, dans des conditions où l'architecture prostatique normale est perturbée, le PSA peut refluer dans le stroma prostatique et peut être détecté dans la circulation sanguine, il est donc utilisé comme indicateur de pathologie prostatique.

En temps normal, une petite quantité de PSA est en permanence présente dans le sang à moins de 4 nanogrammes par millilitre.

2.8 Régulation hormonale de la prostate :

Dans la prostate, l'androgène biologiquement actif est la 5 α -dihydrotestostérone (DHT), qui est produite par la réduction locale de la testostérone (produite dans les testicules) par l'enzyme 5 α -réductase. Deux formes de 5 α -réductase ont été décrites, la forme active étant la 5 α -réductase de type 2, qui est localisé à la fois dans le compartiment épithélial et stromal de la prostate (Hayward et Cunha., 2000). La DHT est essentielle à la stimulation et à la production de facteurs de croissance stromaux, elle se lie aux récepteurs stromaux des androgènes, ce qui déclenche la libération de facteurs de croissance agissant directement sur les cellules épithéliales pour favoriser leur différenciation. La liaison de la DHT aux récepteurs épithéliaux des androgènes entraîne la production de sécrétions prostatiques telles que le PSA et le PAP (Ronan *et al.*, 2005). Il est important de noter que la DHT est deux fois plus active que la testostérone. La testostérone, DHT et même les estrogènes sont responsables de multiples effets métaboliques intraprostatiques incluant croissance, différenciation cellulaire et rôle fonctionnel (Cornu et Cussenot., 2011).

3 Structure des vésicules séminales

3.1 Définition des vésicules séminales

Les vésicules séminales sont une paire de glande sexuelle accessoire de l'appareil reproducteur masculin, qui fournit une variété de sécrétions essentielles à la composition globale du sperme (figure 08)

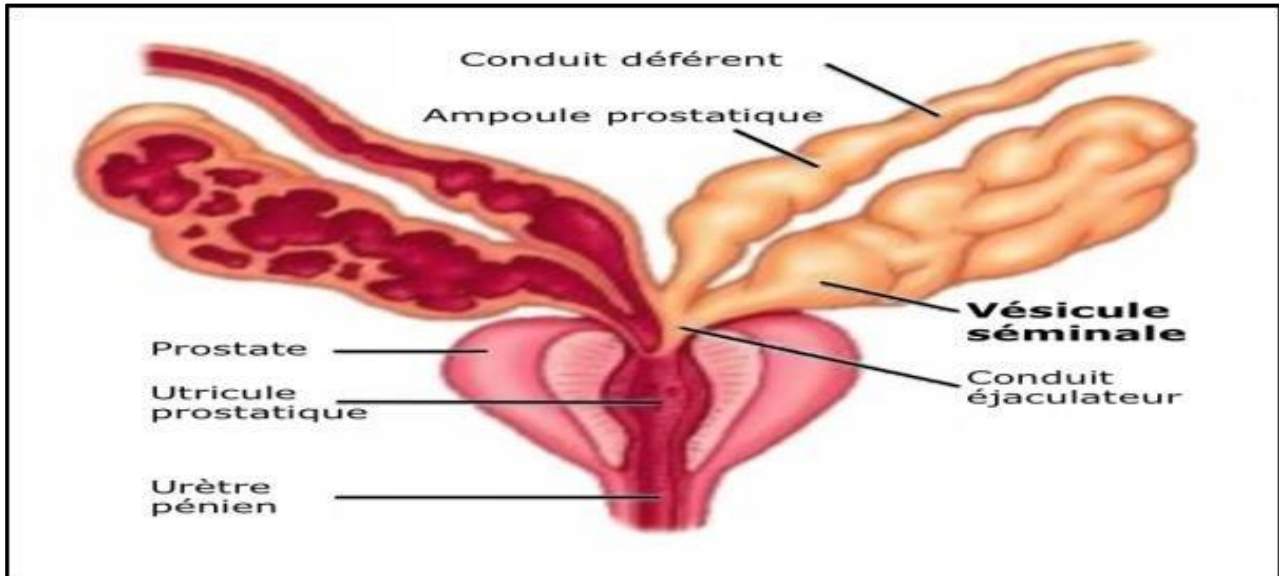


Figure 08 : vésicule séminale chez l'homme (Anonyme, 2015)

Chez le lapin, la vésicule séminale est impaire avec les canaux déférents pour former un canal éjaculateur impair qui s'ouvre dorsalement dans l'urètre au niveau de *colliculus seminalis* dorso-ventralement. Elle est couverte dans ses 2/3 caudaux, par la glande vésiculaire et prostate (Barone 1984).

3.2 Localisation des vésicules séminales

Chez l'homme, les vésicules séminales sont en structure paire contournées en forme de sac qui mesurent environ 5cm de long ; elles sont appuyées sur la face postérieure de la base de la vessie en avant du rectum, au-dessous de la prostate (Tortora ;2016).

3.3 Développement des vésicules séminales

Le développement des vésicules séminales commence à environ 12 semaines d'âge fœtal à partir du canal mésonéphrique ou de Wolf. Les bourgeons qui forment les vésicules séminales émergent sous forme de gonflements ou de dilatation dorso-latérale du canal mésonéphrique à proximité de la région où il rejoint l'urètre.

3.4 Histologie de la vésicule séminale

La vésicule séminale est constituée d'un épithélium glandulaire très plissé avec de hautes cellules sécrétrice luminales en forme de colonne et une couche discontinue de cellules basales, entourées d'une couche stromale de muscle lisse. Contrairement à la prostate, les cellules neuroendocrines sont absentes de l'épithélium des vésicules séminales, et la couche de cellules

épithéliales est constituée uniquement de deux types de cellules basales et luminal. Sa surface externe est bordée d'une épaisse tunique conjonctive, formant la capsule. La muqueuse est constituée d'un grand nombre de glandes tubulo alvéolaire. La vaste lumière de ce tube glandulaire renferme des produits de sécrétions (Gail *et al.*, 2006).

3.5 Vascularisation et innervation

Les vaisseaux dérivent de l'artère rectale supérieure et médiale, de l'artère du canal déférent et de l'artère vésicale inférieure qui forment trois faisceaux de vaisseaux (dorsal inférieur, dorsal supérieur et antérieur) et forment des anastomoses étendues. Les veines sont disposées dans un plexus organique dense fusionnant en quelque veine caudales plus épaisses qui se jettent dans le plexus veineux différentiel prostatique. Les vaisseaux lymphatiques sont reliés à l'urètre et aux ganglions lymphatiques hypogastriques.

Les fibres nerveuses atteignant la face ventrale-médiale des glandes, contenant des ganglions intra-muros, dérivent du plexus pelvien, qui est formé de parties sympathiques lombaires et parasympathiques, ainsi que des fibres provenant du plexus hypogastrique inférieur et réctovésical. Ils contiennent des neurones adrénergiques, cholinergiques. (Aumüler et Riva., 1992)

3.6 Fonction des vésicules séminales

La fonction principale des vésicules séminales est de sécréter le liquide séminal, qui compte pour environs 60% du volume de sperme, qui est un liquide alcalin, visqueux et jaunâtre renfermant du fructose, des prostaglandines et des protéines de coagulation différentes de cellules de sang.

Comme il est alcalin ce liquide contribue à neutraliser l'environnement acide de l'urètre masculin et des voies génitales féminines, qui risquait d'inactiver et de détruire les spermatozoïdes. Le fructose intervient dans la production d'ATP par les spermatozoïdes. Quant aux prostaglandines, elles augmentent la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes. Les protéines de coagulation permettent au sperme de coaguler après l'éjaculation (Tortora ;2007). Le plasma séminal et les spermatozoïdes se mélangent dans le conduit éjaculateur et pénètrent ensemble dans la partie prostatique de l'urètre au moment de l'éjaculation (Marieb .,2005).

4 Axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe gonadotrope est le système neuroendocrinien qui contrôle les fonctions endocrines et exocrines des gonades annexes. Il est constitué de trois niveaux qui sont : l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades (testicules, ovaires).

Physiologie de l'axe gonadotrope :

Les neurones à GnRH, présents au niveau hypothalamique constitue l'initiateur des événements endocriniens, ils permettent la sécrétion pulsatile du décapeptide GnRH en réponse à différentes stimulations endogènes et exogènes.

Les pulses de GnRH sont ensuite véhiculés jusqu'à l'antéhypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire stimulant ainsi la biosynthèse des gonadotrophines *Luteinizing hormone* LH et *Follicule stimulating hormone* FSH par les cellules gonadotropes.

Les gonadotrophines libérées dans la circulation générale activent les deux fonctions principales des gonades : la gamétogenèse et la production des stéroïdes sexuels. Ces derniers exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Maione ;2017).

Au niveau du testicule, FSH et LH médient leurs actions via des récepteurs transmembranaires spécifiques FSH R et LH R, respectivement. Le FSH R est exprimé sur les cellules de Sertoli dans les tubules séminifères alors que LH R est exprimé sur les cellules de Leydigintersticielles. Sous l'effet de FSH et LH, des facteurs cellulaires de la Sertoli sont synthétisés et deux signaux endocriniens sont produits à partir du testicule. D'une part, l'hormone stéroïdienne secrétée par les cellules de Leydig en réponse à la signalisation LH, qui secrète de façon pulsatile. D'autre part l'inhibine qui est une hormone non stéroïdienne, produite par les cellules de Sertoli et secrétée de manière non pulsatile. L'ensemble de ces sécrétions gonadiques exercent une rétroaction qui maintiennent le fonctionnement physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 09) (Suresh et Gerhard ; 2014)

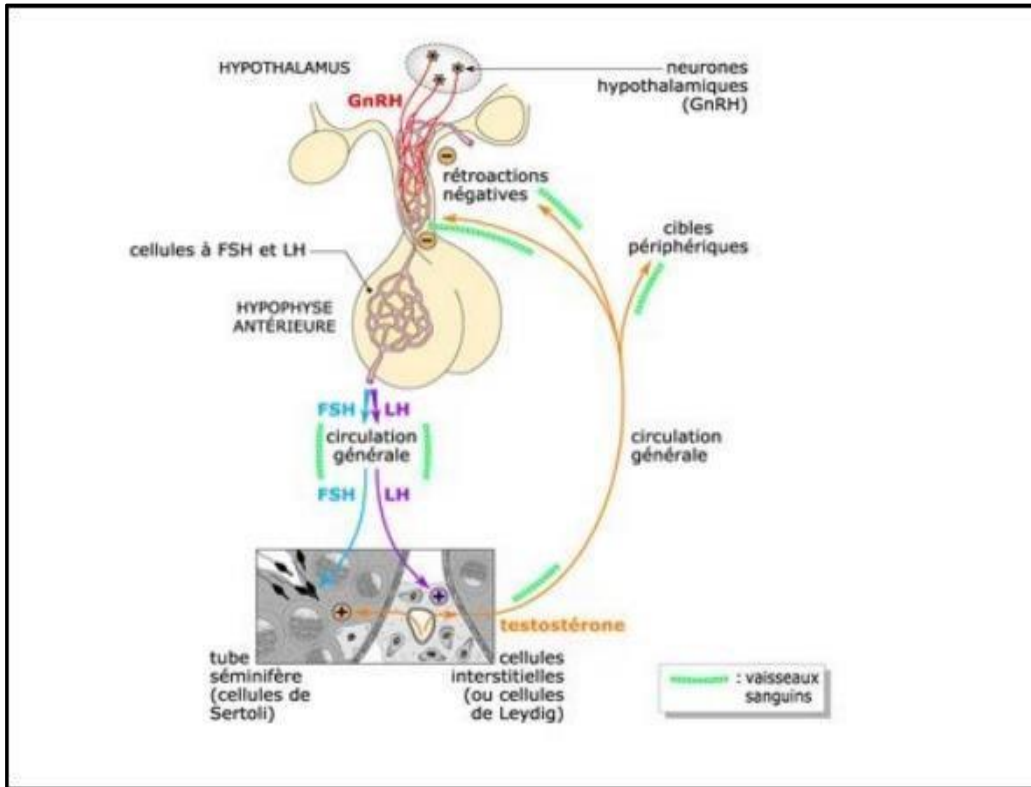


Figure 09 : Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique chez le mâle

5 La maturation sexuelle chez le lapin

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

5.1 Phase infantile :

La phase infantile débute de la naissance à l'âge de 40 jours. Elle est caractérisée par une croissance lente des testicules et de la vésicule séminale avec de faibles concentrations plasmatiques de FSH et de testostérone (Boussit, 1989)

Durant ce stade, les tubes séminifères ne présentant aucune activité spermatogénétique et les cellules interstitielles sont indifférenciées (Berger., 1982).

5.2 Phase pré-pubertaire :

Après la phase infantile, commence la phase pré-pubertaire vers l'âge de 40 jours, marquée par l'accélération de la croissance testiculaire et l'élévation des androgènes et des gonadostimulines dans le plasma (avec des concentrations maximales entre 60 et 70 jours d'âge).

De plus, cette phase est marquée par l'apparition des premières cellules de Leydig matures à l'âge de 40 jours. Le nombre de ces cellules augmente très rapidement et entre 70 et 80 Jours, le tissu interstitiel a acquis un aspect adulte (Berger., 1982 ; Boussit, 1989). La Spermatogenèse commence entre 40 et 50 jours d'âge et tous les tubes testiculaires sont actifs vers 84 jours d'âge (Lebas, 2009).

La multiplication et la différenciation des cellules de Sertoli sont dépendantes des gonadotrophines (Alvarino, 2000).

5.3 Puberté :

Chez le mâle, les premières manifestations de comportement sexuel peuvent apparaître vers 60-70 jours au moment où le lapin commence les tentatives de chevauchement.

Les lapins sont connus pour leur capacité de se reproduire rapidement. Le début de la puberté est très variable selon la race mais les conditions de l'élevage jouent également un rôle essentiel, ainsi que l'alimentation.

Selon Sebbagh 1983, la puberté, définie comme le moment où les organes reproducteurs du mâle sont capables de produire de façon constante des spermatozoïdes féconds, ceci est attesté à la fin de la 32^{ème} semaine d'existence chez la race néo zélandaise de lapin élevée en milieu tempéré. En parallèle, Mann et Parsons (1950) définissent la puberté comme le stade à partir duquel, la fonction endocrine devient évidente et les glandes annexes commencent la sécrétion du fructose et d'acide citrique qui assurent la protection et la fertilité des spermatozoïdes.

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

5.4 Maturité sexuelle

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

Chez le lapin mâle Néo-Zélandais, la maturité sexuelle vers 30 à 32 semaines. Toutefois, un mâle peut être utilisé pour la reproduction dès l'âge de 20 semaines mais avec un rythme moins intensif, par rapport à un adulte mature sexuellement (Lebas, 2009).

Le cytosquelette subcortical ou sub-membranaire est un complexe macromoléculaire constitué de protéines et de glycoprotéines permettant le lien entre l'actine intracellulaire et les composants de la matrice extracellulaire. Ces constituants moléculaires sont classés en deux grands groupes, les dystrophines (Dps) et leurs protéines associées (DAPs).

6 Le complexe protéique associé à la dystrophine (DAPCs)

Le DAPCs abréviation de l'anglais *Dystrophin Associated Proteins complexe*, est un complexe formé de protéines et de glycoprotéines associées aux dystrophines qui couvre le sarcolemme et sert de liaison pour connecter le cytosquelette intracellulaire à la matrice extracellulaire environnante (Bhat *et al.*, 2017). Ce complexe comprend les dystroglycane, les sarcoglycane, le sarcospan, les syntrophines et les dystrobrevines (Dina C Belhasan *et al.*, 2020)

Ces protéines associées à la dystrophine peuvent être divisées en trois groupes en fonction de leur localisation cellulaire : extracellulaire (α -dystroglycane) ; transmembranaires (β dystroglycane, sarcoglycane, sarcospan) ; cytoplasmiques (dystrobrevine, syntrophine et oxyde nitrique synthase neuronal nNOS)

Comme le montre la figure 10 , l' α - dystroglycane se trouve à la face extracellulaire du sarcolemme et fonctionne comme un récepteur pour les ligands extracellulaires tel que la laminine. L' α -dystroglycane est étroitement associée au β -dystroglycane, une protéine transmembranaire qui interagit également avec la dystrophine.

Au niveau du sarcolemme, le sous-complexe sarcoglycane est étroitement associé au β dystroglycane, il est composé de quatre protéines transmembranaires à passage unique : l' α sarcoglycane, le β -sarcoglycane, le γ -sarcoglycane et le δ -sarcoglycane. Les sous unités de sarcoglycane s'assemblent et se transloquent dans la myofibre en tant que complexe. Le sarcospan, une protéine transmembranaire, est étroitement associée aux sarcoglycane, connues pour interagir avec les intégrines.

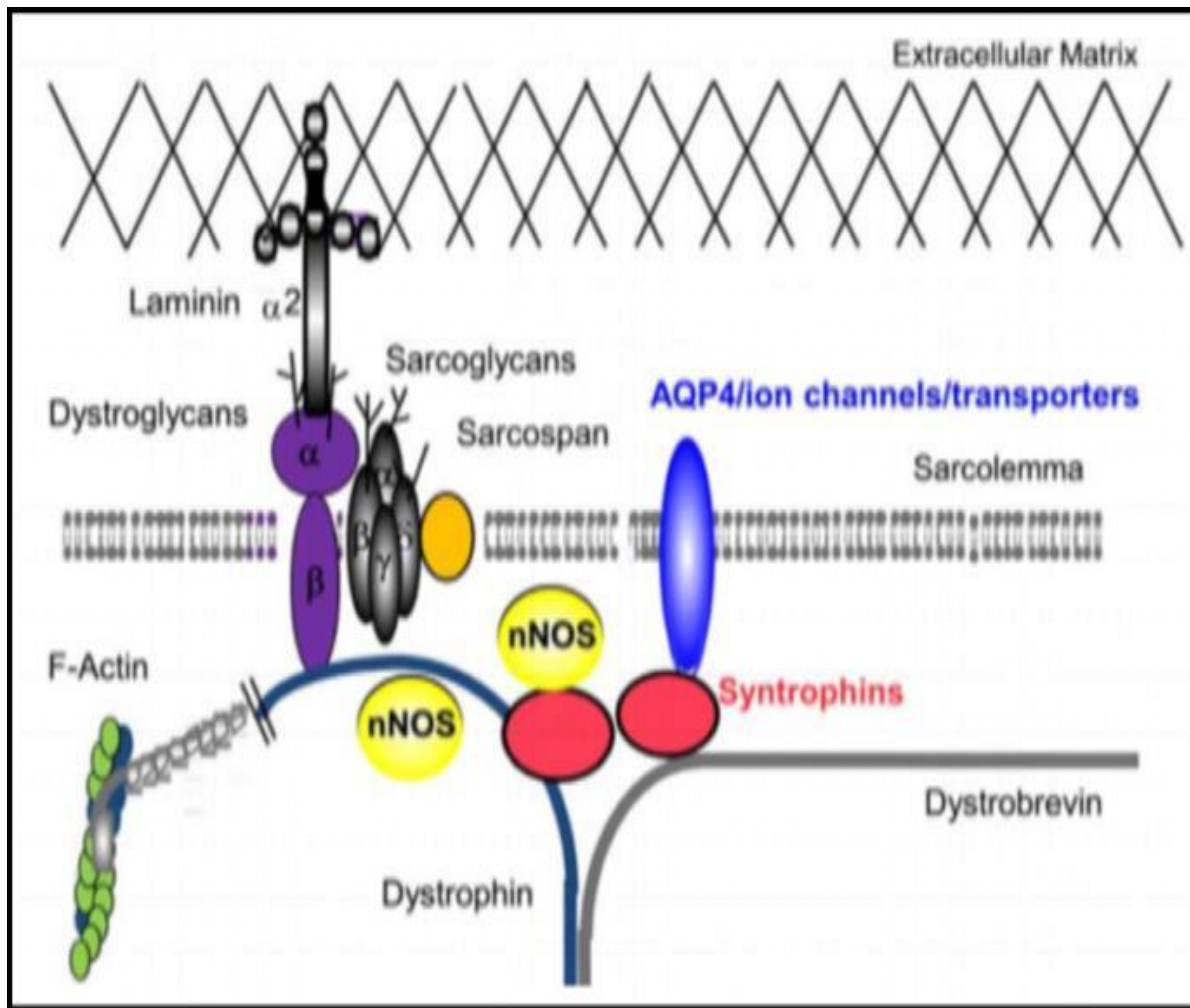


Figure 10 : complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) dans le muscle squelettique. (Nichols., 2015)

6.1 La Dystrophine

La dystrophine est l'une des plus grandes protéines humaines, codée par le gène DMD (dystrophie musculaire de Duchenne). Ce dernier tire son nom du médecin neurologue français Guillaume Duchenne, qui l'a décrite pour la première fois en 1860.

La dystrophine est la protéine déficiente dans deux pathologies : les myopathies de Duchenne et de Becker. (Jean Claude Kaplan *et al.*, 1996 ; Nicolas. 2012).

La dystrophie musculaire de Duchenne est causée par des mutations dans le gène DMD, La DMD est la forme la plus sévère et la plus courante parmi les dystrophies musculaires. Il s'agit d'une maladie récessive qui affecte principalement les garçons. Elle débute dans la petite enfance où elle peut causer un retard de développement locomoteur accompagné d'un trouble de langage

et/ou d'un retard de développement globale et la mort au cours de la troisième décennie de la vie (OrphaNet, 2019).

La 2ème myopathie est la dystrophie musculaire de Becker (BMD), décrite pour la première fois en 1955 par le professeur Becker comme une maladie distincte de la dystrophie musculaire de Duchenne. Elle se caractérise par des similarités dans les atteintes musculaires avec la DMD, mais présente des manifestations cliniques moins sévères. Les patients atteints de BMD ont généralement une évolution de la maladie plus lente par rapport à ceux atteints de DMD (Yazaki *et al.*, 1999). La prévalence de BMD est significativement plus faible que celle de la DMD, ce qui en fait une maladie plus rare (OrphaNet, 2019).

6.2 Le gène DMD

Le gène DMD, le plus gros gène humain s'étendant sur 2,2 Mb sur le chromosome X, plus précisément au locus Xp21 ; est composé de 79 exons séparés par des introns de taille très variable (107 à 248 401 nucléotides) (figure 11) (Nicolas,2012)

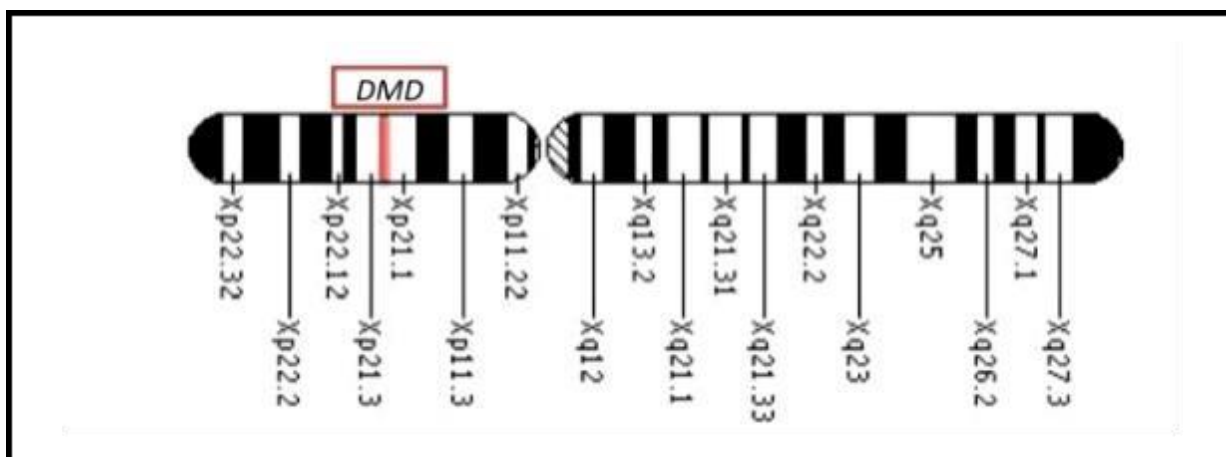


Figure 11 : localisation du gène DMD sur le bras court du chromosome X (Nicolas,2012)

Le gène DMD est soumis à une régulation complexe de la transcription en raison de la présence de plusieurs promoteurs distincts dispersés dans le gène. Au moins sept promoteurs indépendants contrôlent l'expression des différentes iso-formes du gène DMD. Parmi ces promoteurs, trois d'entre eux codent pour les iso-formes de haut poids moléculaires de la dystrophine ; Dp427 B au niveau cérébral, Dp427M musculaire et Dp427C des cellules de purkinje, tandis que quatre autres promoteurs situés dans les introns en aval codent pour des

protéines plus courtes nommées selon leurs poids moléculaires Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 comme le montre la figure 12 (Blake., 2002)

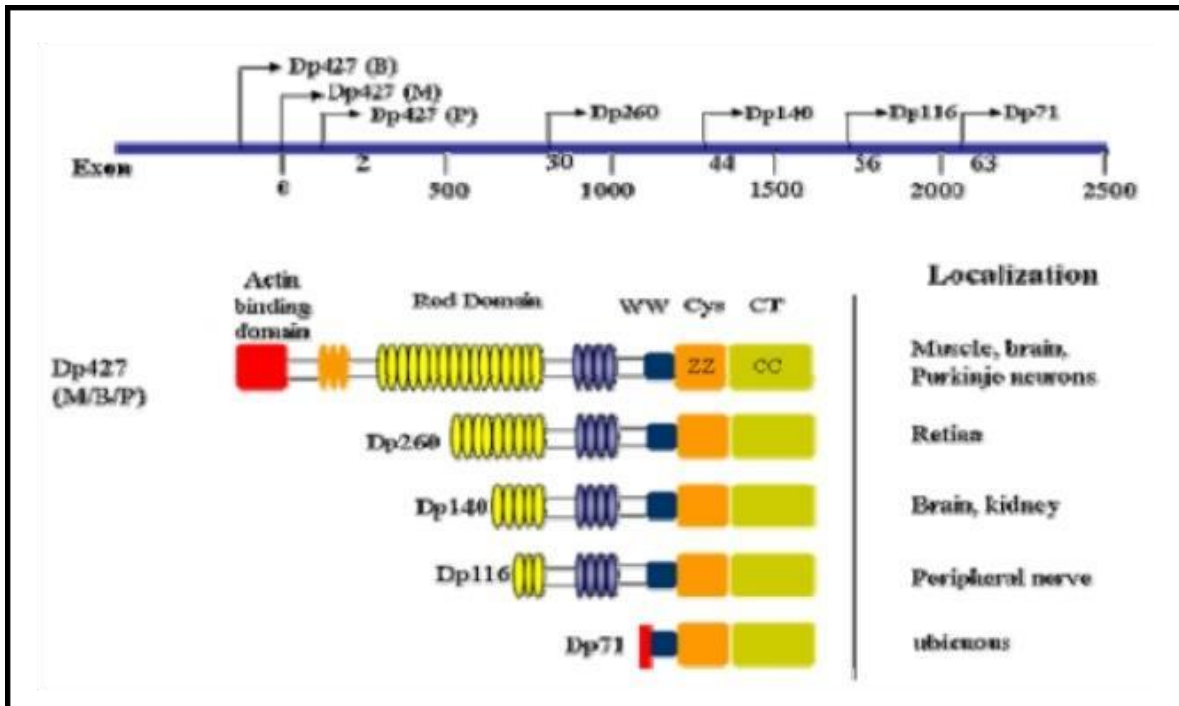


Figure 12 : la protéine dystrophine et ses iso-formes.

Le schéma montre les sept promoteurs du gène DMD, les domaines de chacune des isoformes générées ainsi que leur expression différentielle. (Joel Cerna Cortés et al 2010) Adapté de J Child Neurol 2005 BC Decker, INC.

Les dps de haut poids moléculaires présentent des distributions variables selon les tissus : La Dp427 (M, B, P)

- **M** est exprimée dans le tissu musculaire, cardiaque et le muscle squelettique, et son expression augmente pendant la différenciation des cellules myogéniques en myotubes multi nucléés elle est également présente dans les cellules gliales et certains types de cellules cérébrales.
- **B** est spécifique du cerveau.
- **P** a été identifiée dans les cellules de Purkinji du cervelet (Joel Cerna Cortés et al 2010).

La Dp260 : Cette protéine est préférentiellement exprimée au niveau des cellules rétinienne et est essentielle à leur fonctionnement. Cette iso-forme ne contient pas le domaine NT ainsi que le début du domaine central de la Dp427 (D'Souza *et al.*, 1995).

La Dp140 : Elle est exprimée dans le système nerveux central (partie gliale), et elle est également impliquée dans le développement des reins (Blak2002). Cette dystrophine ne contient que les deux dernières régions charnières, cinq domaines de type spectrine, le domaine CR et le domaine CT (Lidov, Selig and Kunkel, 1995).

La Dp116 : est spécifiquement exprimée dans les cellules de Schwann (Byers, Lidov&Kunkel,1993).

La Dp71 : est exprimée de manière ubiquitaire dans les tissus non musculaires y compris le cerveau, les reins, le foie et les poumons (Blak., 2002). Elle possède une séquence NT unique pour créer un nouveau site de liaison à l'actine qui stabilise le complexe DAPs dans le système nerveux central (Howard *et al.*,1999) (tableau 1).

Tableau 1 : isoformes de la dystrophine (Muntoni., 2003 modifié)

Symbole	Isoforme	Promoteur et premier exon unique	Longueur de la protéine	Modèle d'expression des protéines
Dp427 B	Cerveau (ou cortical)	5' du promoteur musculaire	427 KDa	Neurones corticaux, muscle squelettique et cardiaque
Dp427M	Muscle	Entre le promoteur cérébrale et l'intron1	427 KDa	Muscle squelettique et cardiaque, cellules gliales
Dp427P	Cellule de Purkinje	Entre intron1 et intron2	427 KDa	Neurone cérébral de Purkinje, muscle squelettique.
Dp260	Iso-forme rétinienne	Intron 29	260 KDa	Rétine (cerveau et cœur)
Dp140		Intron 44	140KDa	SNC et rein

Dp116	S-dystrophine	Intron 55	116KDa	Cellules de Schwann
Dp71	G-dystrophine	Intron 62	71KDa	Cerveau, foie, muscle cardiaque (exprimé de manière ubiquitaire dans la plupart des autres tissus mais pas dans le muscle squelettique)

6.3 Structure des dystrophines

La dystrophine appartient à la famille des protéines spectrine/actinine, comme décrit par Koing et al. 1998. Cette famille des protéines se caractérise par la présence d'un domaine de liaison à l'actine à l'extrémité NH₂ terminale, suivi d'un certain nombre d'unités répétitives appelées domaine « spectrine like ».

La Dp427 présente quatre régions distinctes, il s'agit du domaine de liaison à l'actine, domaine central, domaine riche en cystéine et du domaine COOH-terminal (figure 13)

- L'extrémité NH₂ est une région à domaine en bâtonnet de la dystrophine, se lie directement à l'actine cytosquelettique.
- Le domaine central, composé de 24 unités spectrin like organisées en triple hélice, ce qui confère à la molécule une structure flexible.
- Le domaine WW sépare le domaine bâtonnet des domaines riche en cystéine et COOH terminal. Cette région médie l'interaction entre le bêta-dystroglycane et la dystrophine
- L'extrémité COOH de la dystrophine forme le site de liaison à la dystrobrevine et peut moduler l'interaction entre la syntrophine et d'autres protéines associées à la dystrophine. (Black *et al.*, 2002)

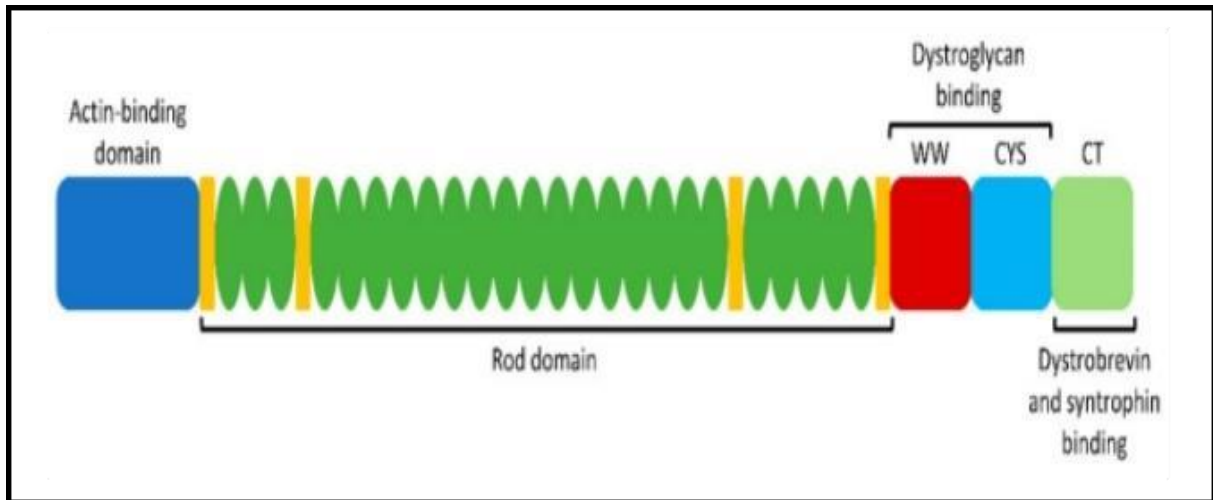


Figure 13 : Structure de la protéine dystrophine.

Domaines fonctionnels clés de la dystrophine, de gauche à droite: domaine de liaison à l'actine N-terminal, domaine du bâtonnet central avec 24 répétitions de spectrines et 4 régions charnières, domaines WW riche en cystéine (CYS) (site de liaison du dystroglycane), et domaine carboxy-terminal (CT) (site de liaison de la dystrobrevine et de la syntrophine).

(Esra Erkut et Toshifumi Yokota 2022)

6.4 Structure des dystroglycanes

La dystroglycane est une protéine exprimée de manière ubiquitaire qui remplit de nombreuses fonctions dans un large éventail de tissu de mammifères (jonhson et al.,2013), elle forme un noyau essentiel du complexe dystroglycane en reliant les composants cytosquelettiques du complexe DAPs à la zone extracellulaire (karen A et al.,2004). Elle est largement présente dans presque tous les type de cellules et est particulièrement abondante pendant le développement. Chez l'homme, le gène Dag1 code pour la dystroglycane qui, après la traduction, est clivée en deux sous-unités, à savoir α et β (Gao et al.,2015).

- L'alpha-dystroglycane : est une protéine membranaire périphérique extracellulaire qui contient trois sites potentiels de N-glycosylation dans les extrémités N et C terminales. Elle sert de récepteur pour une variété de ligands de la MEC tel que les laminines, la neurexine et l'agrine (Townsend2014, Gao et al., 2015). Une interaction importante se produit entre l'alpha-dystroglycane et la chaîne alpha 2 de la laminine2 ce qui permet d'établir une connexion essentielle entre la membrane cellulaire et la matrice extracellulaire. (karen A et al., 2004)

- La bêta-dystroglycane : est une protéine transmembranaire à passage unique, dont l'extrémité carboxyle interagit avec le domain riche en cystéine de la dystrophine. Elle se lie également à la Grb2, une protéine adaptatrice impliquée dans la transduction du signal et l'organisation du cytosquelette. La cavéoline-3 interagit également avec la bêta-dystroglycane et peut entrer en compétition pour le même site de liaison que la dystrophine. L'extrémité amino-terminale du bêta-dystroglycane interagit avec son partenaire de liaison extracellulaire, l'alpha-dystroglycane. (karen A.,2004)

6.5 Structure des sarcoglycanes

Les sarcoglycanes constituent un complexe de protéines glycosylées transmembranaires fixées à l'axe de la dystrophine par association intermédiaire latérale avec les dystroglycanes au sein du complexe DAPs (Roberds et al, 1993, Mikaharu Yoshida 2000). Dans les muscles squelettiques et cardiaques, le complexe de sarcoglycane est composé de quatre sous-unités dans un rapport stoechiométrique égal : alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ) sarcoglycane (D. Jung 1996). L'épsilon (ϵ) et zêta (ζ) sarcoglycanes sont incorporés dans le complexe de sarcoglycane et remplacent respectivement l' α - sarcoglycane et l' γ sarcoglycane (Tarakci et al, 2016). Ces protéines sont codées par six gènes différents chez l'homme, qui sont désignés respectivement SGCA, SGCB, SGCG, SGCD, SGCE et SGCZ (Bhat *et al.*, 2017).

- L' α -sarcoglycane est une glycoprotéine associée à la dystrophine de 50 KDa. Le gène codant l' α -SG est situé sur le chromosome 17 humain et est composé de 10 exons (Roberds *et al.*, 1994). La protéine a deux sites de N-glycosylation et un seul domaine transmembranaire avec un domaine intracellulaire C-terminal (Roberds *et al.*, 1993).
- L' ϵ -sarcoglycane est un homologue de l' α - sarcoglycane présentant une structure génétique similaire. L' ϵ -sarcoglycane est largement exprimé dans les tissus musculaires non squelettiques, y compris le cœur (Dewayne Townend 2014)
- La β -sarcoglycane est une protéine glycosylée transmembranaire d'une masse de 43KDa. Le gène humain responsable de sa production se situe sur le chromosome 4q12. Cette protéine possède un domaine N-terminal intracellulaire composé de 63 acides aminés et un vaste domaine extracellulaire de 228 acides aminés. (Hoffman et kunkel *et al.*, 1995). L'expression du β -sarcoglycane est principalement observée dans les muscles squelettiques

- et cardiaques, mais aussi dans d'autres tissus tels que le muscle lisse, cerveau, rein, poumon et la moelle épinière. Le β -sarcoglycane joue un rôle essentiel dans le pliage et l'assemblage corrects du complexe de sarcoglycane (Tarakci *et al.*, 2016)
- Le γ -sarcoglycane est une protéine de 35 KDa qui possède un seul domaine transmembranaire et un domaine C terminal extracellulaire contenant un seul site de Nglycosylation et un site riche en cystéine (Noguchi et al, 1995 ; McNally *et al.*, 1996) Le γ -sarcoglycane joue un rôle clé dans la survie des cellules musculaires et aussi dans la transduction des signaux intracellulaires (Black *et al.*, 2002)
 - Le δ -sarcoglycane est également une protéine de 35 KDa présentant une grande homologie de structure avec γ -SG. Tout comme le γ -SG, le δ -SG est constitué d'un seul domaine transmembranaire, domaine N-terminal intracellulaire et un domaine Cterminal extracellulaire. De plus il comporte un site de N-glycosylation unique, ainsi qu'un groupe de cystéines. (Dewayne Townend 2014)
 - Le ζ -sarcoglycane est homologue au γ - et δ -sarcoglycane, et contient également un site riche en cystéine. Il est présent dans à la fois dans les muscles squelettiques et cardiaques (Dewayne Townend 2014)

6.6 Structure du sarcospan

Le sarcospan est un composant transmembranaire intégral du DAPs, rotéine de 25KDa hautement hydrophobe dotée de quatre domaines transmembranaires avec des terminaisons N- et C-terminales sur la face intracellulaire.

Le sarcospan appartient à la famille des protéines multipasses de type tétraspanine, Son expression principale se trouve dans les muscles striés, bien que des niveaux inférieurs d'expression soient présent dans les poumons, le cerveau, et les testicules. Le sarcospan joue un rôle dans la régulation de la survie et la régénération des cellules musculaires (Marshall., Crosbie et al., 2013 ; Dewayne Townend 2014).

6.7 Structure des dystrobrévines

La dystrobrévine est une protéine de 87KDa apparentée à la dystrophine, qui présente une forte homologie avec le domaine COOH-terminal de la dystrophine (Black *et al.*, 2002) La dystrobrévine est codée par deux gènes différents ; DTNA, DNTB donnant respectivement alpha-dystrobrévine et bêta-dystrobrévine (Masayuki *et al.*, 2011).

- L' α -dystrobrevine codée par le gène DNTA situé sur le chromosome 18 humain et se compose de 23 exons codants. L'utilisation alternée des trois exons 21, 17B et 11B génère des molécules d'ARN de différentes longueurs codant pour les trois produits majeurs de l' α -dystrobrevine dans le muscle squelettique humain : l' α -dystrobrevine 1, l' α -dystrobrevine 2 et l' α -dystrobrevine 3 (Masayuki *et al.*, 2011).
- La β -dystrobrevine est une protéine de 61KDa, codée par un transcrit épissé alternativement de 2,5 Kb, elle est abondamment exprimée dans les tissus non musculaires tels que le cerveau, les reins, le foie et les poumons, et elle ne se trouve pas dans le muscle (Derek J. Black *et al.*, 1998).

6.8 Structure des syntrophines

Les syntrophines sont une famille hétérogène de protéines formant des échafaudages ancrés dans la membrane et servant d'adaptateurs pour diverses molécules de signalisation transmembranaires (Yokota *et al.*, 2014 ; Bhat *et al.*, 2012). Elles sont essentielles à la formation normale des synapses neuromusculaires ainsi qu'à l'organisation des protéines clés impliquées dans la transduction du signal et la stabilité de la jonction neuromusculaire (Adam, M.E. *et al.*, 2000 ; Bhat *et al.*, 2012).

La famille des syntrophines est composée de cinq iso-formes homologues connus chez l'homme : l' α -1-syntrophine (α -1- syntrophine), la β -1- syntrophine (β -1- syntrophine), la β -2- syntrophine (β -2- syntrophine), la γ -1- syntrophine (γ -1- syntrophine) et la γ -2- syntrophine (γ -2- syntrophine). (Bhat *et al.*, 2012)

- L' α - syntrophine est codée chez l'homme par le gène SNTA1, est une iso-forme acide de 58 KDa, d'une longueur de 505 acides aminés. Elle se trouve dans les cellules musculaires et concentrée au niveau des jonctions neuromusculaires dans le cerveau. (Bhat *et al.*, 2012). Elle joue un rôle essentiel dans la fonction musculaire en assurant la stabilité et l'intégrité du complexe DAPs, qui est nécessaire pour maintenir la structure et la fonction normale des muscles. (Jae Yun Moon et Hye Sun Kim., 2021)
- La β -syntrophine est codée par deux gènes SNTB1 et SNTB2 chez l'homme et génère respectivement β -1- syntrophine, une protéine de 538 acides aminés, et la β -2- syntrophine mesure 540 acides aminés de longueur, et d'une masse d'environ 58 à 59 KDa. Ces deux iso-formes de syntrophine sont exprimées de manière ubiquitaire dans les tissus mammifères ;

cependant la β -1- syntrophine est l'iso-forme prédominante, des niveaux faibles de l'iso-forme β -2- syntrophine sont présents dans tous les tissus mammifères, sauf dans le foie et le cœur, où elle est fortement exprimée (Bhat *et al.*, 2012). La γ -syntrophine, est codée par deux gènes SNTG1 et SNTG2 chez l'homme, donne respectivement γ -1-syntrophine protéines de 517 acides aminés, γ -2-syntrophine protéines de 539 acides aminés et d'un poids moléculaire d'environ 58 et 60 KDa.

6.9 Structure de l'utrophine

L'utrophine est un homologue autosomique de 395KDa de la dystrophine, codée par le gène UTRN localisé sur le chromosome humain 6q24. Seul deux iso-formes d'utrophine de haut poids moléculaire ont été identifiées à ce jour ; les utrophines A et B. Ces isoformes sont transcrites à partir de deux promoteurs différents A et B. les deux ARNm varient à leurs extrémités 5', résultant deux protéines fonctionnelles identiques avec des domaines Nterminaux légèrement différents et des profils d'expression différents. L'utrophine A est exprimée dans une variété de structures, y compris les jonctions neuromusculaires, le plexus choroïde et le glomérule rénal. Alors que, l'utrophine B reste limitée aux cellules endothéliales.

Fait intéressant, d'autres iso-formes d'utrophine de plus courtes tailles ont été récemment identifiées dans les tissus humains adultes et embryonnaires. Les promoteurs internes de l'utrophine produisent des transcrits plus courts tels que UP71, UP140 et G-utrophine, qui sont exprimés dans de nombreux tissus. (Blake *et al.*, 1996)

L'utrophine partage les mêmes domaines que la dystrophine, mais avec certaines différences dans leurs interactions latérales avec l'actine. L'utrophine contient moins de domaines de type spectrine et ne partagent qu'une homologie de 35% dans le domaine central avec la dystrophine. Fondamentalement, ces deux protéines diffèrent également dans leur capacité à recruter la synthase neuronale (n NOS) qui ne peut pas être recruté par l'utrophine.

(Patricia Soblechero-Martin *et al.*, 2021)

Du point de vue distribution, l'utrophine est largement exprimée dans les tissus musculaires non squelettiques tels que les poumons, les reins et le foie. Au cours du développement musculaire fœtal et au premier stade de la gestation, l'utrophine est présente au niveau du sarcolemme des fibres musculaires (T. Haenggi et J.M.M.Fritschy.,2006). Après la naissance, l'utrophine est progressivement réduite au silence et remplacée par la dystrophine dans les myofibres adultes. Par la suite, l'utrophine disparaît de la membrane et son expression est confinée aux jonctions

neuromusculaires et myotendineuses, où elle participe au maintien de la membrane postsynaptique et au regroupement des récepteurs de l'acétylcholine (J.A. Rafael et S.C. Brown., 2000)

La surexpression de l'utrophine pourrait agir comme un substitut, compensant le manque de la dystrophine, elle pourrait être utilisée en combinaison avec des thérapies de restauration de la dystrophine (Patricia Soblechero-Martin *et al.*, 2021) La figure 14 montre les interactions moléculaires entre le complexe dystrophines et le complexe utrophines.

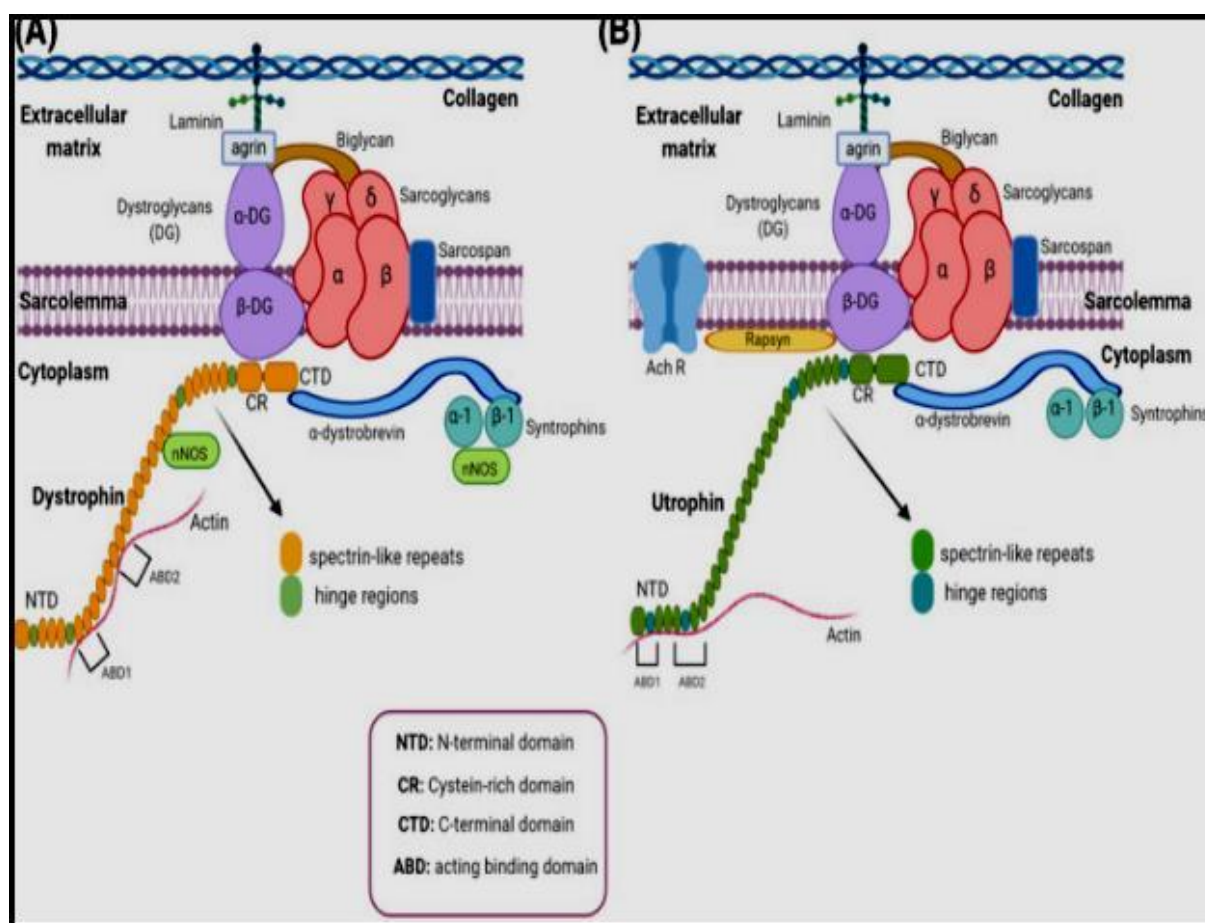


Figure 14 : Représentation schématique des complexes dystrophine et utrophine glycoprotéine

(A) le complexe dystrophine glycoprotéine et (B) le complexe utrophine glycoprotéine, sont constitués de dystrophine ou utrophine, de syntrophines, de dystrobrevines, de sarcoglycane, de sarcospane et de dystroglycane répartis dans un complexe protéique cytoplasmiques transmembranaires et extracellulaires. La partie cytoplasmique contient les iso-formes de la syntrophine α -1 et β -1 et l' α - dystrobrevine ; la partie transmembranaire comprend le complexe

sarcoglycane et sarcospan. Le complexe dystroglycane comprend le composant extracellulaire, l' α -dystroglycane qui se lie à l'agrine et à la laminine dans la matrice extracellulaire et l'isoforme transmembranaire β - dystroglycane se lie à la dystrophine ou à l'utrophine, complétant le lien entre le cytosquelette à base d'actine et la matrice extracellulaire. De plus, l'utrophine est associée à de grands groupes de récepteurs de l'acétylcholine au niveau des crêtes des plis post-jonctionnels dans les jonctions neuromusculaires. Notez que les principales différences entre la dystrophine et l'utrophine sont leurs interactions latérales avec l'actine et l'impossibilité pour utrophine de recruter la nNOS.

Chapitre 2 :
Partie expérimentale

L'objectif de l'expérimentation

Notre travail consiste en une étude immunohistochimique (IHC) des glandes annexes « prostate » et « vésicule séminale » au cours du développement, chez le lapin male. L'étude immunohistochimique concerne la mise en évidence et la distribution des protéines du cytosquelette subcorticales, les dystrophines, au cours du développement post natal chez le lapin male de la souche locale.

A. Matériels et méthode :

4. Matériels biologiques

Notre étude a été réalisée sur des lapins de souche synthétique nommée ITELV2006. Cette souche est obtenue par croisement par insémination artificielle entre des males INRA2666 , connues par leurs prolificité et leurs poids adulte supérieur, et des femelles de la population blanche décrite par Zerrouki N. et al, (2014) (figure 13)

Afin de réaliser notre expérience nous avons utilisé 7 lapins répartis en 3 groupes, en fonction de leurs âges : 1 mois (n=3), 3 mois (n=3), 6 mois (n =1) :

Groupe 01 : 3 lapins petits de 1 mois

Groupe 02 : 3 lapins jeunes de 3 mois

Groupe 03 : 1 lapin adulte de 6 mois

Taxonomie du lapin :

Le lapin *Oryctolagus cuniculus* appartient à l'ordre des lagomorphes et à la famille des Léporidés. Voici sa position taxonomique complète (figure 16) (Grasse, 1949 ; Labas et al., 1984) :

Règne : **Animalia (animaux)**

Embranchement : **chordata (chordés)**

Classe : **Mammalia (Mammifères)**

Ordre : **Lagomorpha (Lagomorphes)**

Famille : **Léporidés (lièvre et lapin)**

Sous-famille : **Leporinae**

Genre : ***Oryctolagus***



Figure 15 : lapin male de souche locale

Espèce : *Oryctolagus cuniculus*.

5. Matériels non biologiques :

- ❖ **Verrerie** : Nous avons utilisé essentiellement, des lames/lamelles, des béchers, pipettes, pinces, ainsi que des cassettes et moules pour la récupération des échantillons d'organes à examiner
- ❖ **Produits chimiques et réactifs** : nous citerons, en l'occurrence ; le formol à 10%, l'eau distillé, l'éthanol, le xylène, Tween 20, Tampon phosphate salin PBS, anticorps primaire de lapin, anticorps secondaire IGg anti lapin, Peroxidase Block, Protein Block, streptavidine peroxydase, l'hématoxyline (H), Eukitt.
- ❖ **Appareillage** : un microtome (Leica), une plaque refroidissante de l'appareil (Leica), bain marin, plaque chauffante THERMO, un microscope optique de type AUSTRIA.

6. Protocole de l'expérimentation :

- Les premières étapes de cette expérimentation ont été réalisées dans une étude histomorphométrique en juin 2019 au laboratoire de recherche de chimie appliquée et génie chimique de l'UMMTO. A partir de ces échantillons nous avons récupéré les blocs sur lesquels nous avons procédé à l'immunohistochimie.
- On note que les coupes ont été réalisées au niveau du laboratoire d'Anatomo-pathologie de l'Ecole National Supérieure vétérinaire d'Alger.
- Le marquage des dystrophines par la méthode immuno-histochimique à la peroxydase nous le avons réalisé au mois de mai de l'année 2023, au niveau du laboratoire de physiologie animale de la faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques de l'UMMTO.

3.1 Sacrifice et prélèvement des organes :

Après sacrifice par décapitation, les animaux sont disséqués et les organes reproducteurs males tels que les testicules épидидyme prostate vésicule séminale sont collectés et pesés individuellement

3.8 Fixation :

Une fois les organes sont prélevés, la prostate et la vésicule séminale sont directement immergés dans une solution de fixation (formol à 10 %)

La fixation a pour objectif de conserver et immobiliser les constituants cellulaires et tissulaires dans un état proche du tissu vivant, empêchant la cellule des attaques bactériennes et enzymatiques.

3.9 Déshydratation et éclaircissement :

La déshydratation vise à retirer l'eau des tissus fixés, pour assurer une bonne pénétration de la paraffine dans les tissus.

Les organes sont plongés dans une série de bains d'alcool de concentration croissante (70°- 90°- 100°), généralement de l'éthanol, pendant 2 heures chacun (figure 17). Cela permet de préserver les structures cellulaires et de faciliter les étapes ultérieures.

Après la déshydratation, la prostate et la vésicule séminale sont placés dans des bains de xylène pendant 2 heures. Le xylène est un solvant miscible à la paraffine permet de dissoudre l'alcool présent dans les tissus et sert de leurs éclaircissements.



Figure 16 : batterie de bains d'alcools et de xylène (Originale 2023)

3.10 Imprégnation :

L'imprégnation permet de remplacer le solvant organique par un milieu de montage solide qui va stabiliser les tissus et faciliter la réalisation des coupes fines.

Les organes sont ainsi plongés dans 3 bains successifs de paraffine, de 2 heures à 60°C pour chaque bain. Le premier bain est constitué d'une moitié de paraffine et moitié xylène. Le deuxième et le troisième bain renferment de la paraffine pure.

3.11 Inclusion

L'inclusion a pour but de permettre la réalisation des coupes fines et régulières. Elle permet d'enrober les échantillons dans la paraffine pour pouvoir confectionner des blocs et les couper.

Les âges des lapins varient d'un mois, trois mois et enfin six mois pour la prostate et d'un mois et trois mois pour la vésicule séminale. Pour chaque tranche d'âges nous avons deux blocs avec échantillons prostatiques (2 animaux) et vésicule séminale (2 animaux). C'est à partir de ces blocs préparés que nous avons réalisé nos coupes histologiques (figure 18).



Figure 17: récupération de blocs des organes (Originale 2023)

3.12 Réalisation des coupes :

Nous avons effectué des coupes d'une épaisseur de 2 à 5 μm à l'aide d'un microtome (figure19) au laboratoire de l'école supérieure vétérinaire. Les coupes obtenues sont récupérées sous forme de ruban et immergées dans un bain marie chauffé à 41° C (figure20)

Ensuite, les coupes sont transférées sur des lames en verre marquées et laissées sécher pour assurer une meilleure adhésion.



Figure 18: réalisation de coupes par microtome LEICA. **Figure 19 :** bain marie à 41c° (originale 2023)

3.13 Déparaffinage et réhydratation des coupes :

Le déparaffinage permet de rendre les tissus accessibles aux anticorps, en éliminant la paraffine, il est réalisé en faisant passer les coupes à travers deux bains de xylène 2 min pour chaque bain.

L'hydratation des coupes est réalisée pour rétablir l'hydratation des tissus en les plongeant dans des bains d'alcool à concentrations décroissantes (100° 95° 70°), suivie d'une réhydratation à l'eau du robinet.

Cela permet de préparer les tissus à l'étape de l'immuno histochimie.

6. Principe de la technique immuno-histochimique à la peroxydase :

La technique immuno-histochimique indirecte est une méthode couramment utilisée pour détecter et localiser des protéines spécifiques dans des échantillons de tissus. Elle est basée sur l'utilisation d'un anticorps secondaire couplé à une enzyme (peroxydase en général), qui se lie à l'anticorps primaire ciblant la protéine d'intérêt. L'activité enzymatique est révélée à l'aide d'un substrat chromogène spécifique aux marqueurs enzymatiques.

Le profil de l'expression des dystrophines dans notre étude :

- L'expression des dystrophines a été évaluée à l'aide d'un anticorps primaire polyclonal du lapin qui reconnaît toutes les dystrophines
- La détection est conduite en utilisant un deuxième anticorps couplé à la peroxydase qui est anti IGg de lapin biotinylé.
- la révélation se fait grâce à l'addition du substrat de la peroxydase le 3, 3'Diaminobenzidine (DAB) à l'obscurité.

7. Le protocole immuno histochimique :

Démasquage des sites antigéniques:

Les coupes déparaffinées et hydratées sont placées dans un milieu de saturation contenant 0,1 % Tween 20 et un tampon phosphate (PBS-Tween20) pendant 15 minutes. Le démasquage antigénique vise à réduire l'adhérence non spécifique sur les tissus, en permettant une meilleure interaction entre les anticorps et les antigènes cibles, dans notre cas : les dystrophines. Les échantillons sont rincés deux fois par le PBS, 5 minutes chaque lavage, pour éliminer l'excès de solutions de démasquage.

Par la suite, nous avons délimité les coupes pour former un puits en utilisant un Daco-Pen

Blocage de l'activité de la peroxydase endogène : pour empêcher l'activité de la peroxydase endogène avec les réactifs enzymatiques ultérieurs, les organes sont incubés dans une solution de blocage **Peroxidase Block** durant 15 minutes.

Cette étape est suivie par deux rinçages PBS 5 minutes pour chaque rinçage.

Blocage de sites non spécifiques : le blocage des sites aspécifiques se fait par traitement des échantillons avec une solution contenant 0,4% caséine dans PBS pendant 15 minutes. Ensuite, les lames sont lavés (2 rinçages ,5 minutes chacun).

Incubation avec l'anticorps primaire : incubation des coupes dans l'anticorps primaire polyclonal de lapin anti dystrophines dans un frigidaire à T +4°C durant toute la nuit.les lames sont rincées (2 fois 15 minutes dans PBS) pour éliminer l'excès d'anticorps primaire.

Incubation avec l'anticorps secondaire : incubation des coupes avec l'anticorps secondaire anti IGg de lapin biotinylé 0,1% (Leica biosystems, France) dans PBS (pendant 30 minutes). Après incubation avec l'anticorps secondaires les lames sont à nouveau lavées 2 fois 15 minutes pour éliminer l'excès d'anticorps secondaire.

Incubation avec la stréptavidine peroxydase : avant de procéder à l'étape de la révélation, les échantillons sont d'abord incubés avec la stréptavidine peroxydase 0,1% dans PBS pendant 30 minutes. Cette enzyme est utilisée comme système de détection indirect pour amplifier le signal de liaison d'anticorps primaire et l'antigène cible.

- ✓ Préparation de la solution DAB en mettant 1 ml du Substrat avec 50 µl du Chromogène (DAB).

Révélation : après quelques secondes de l'ajout d'une goutte du chromogène sur chaque lame, un produit de réaction de couleur marron commence à apparaître.

La réaction est pratiquement instantanée et pour éviter une trop forte coloration, la réaction est stoppée en retirant la solution de révélation par rinçage des coupes plusieurs fois à l'eau distillée.

Contre-coloration : Cette étape consiste à déposer de l'hématoxyline 0,1% pendant 5min qui va colorer les noyaux (5minutes). Puis rinçage avec de l'eau distillée (figure 20)

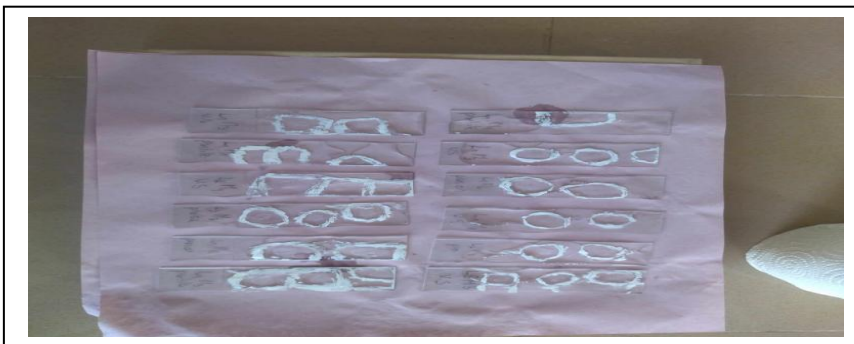


Figure 20 : lames obtenues après une contre coloration (Originale 2023)

Déshydratation : Les lames sont imprégnées dans des bains d'alcool de concentration croissante (70° 90°100°), puis dans deux bains de xylène, pendant 1 minute chacun.

Montage : Le montage est réalisé par l'Eukit disposé sur la lame, cette dernière est couverte ensuite avec une lamelle.

Observation microscopique : Les lames sont observées à différents grossissements (G*40, G*100, G*400) à l'aide d'un microscope optique doté d'une caméra et connecté à un ordinateur afin d'enregistrer les photographies.

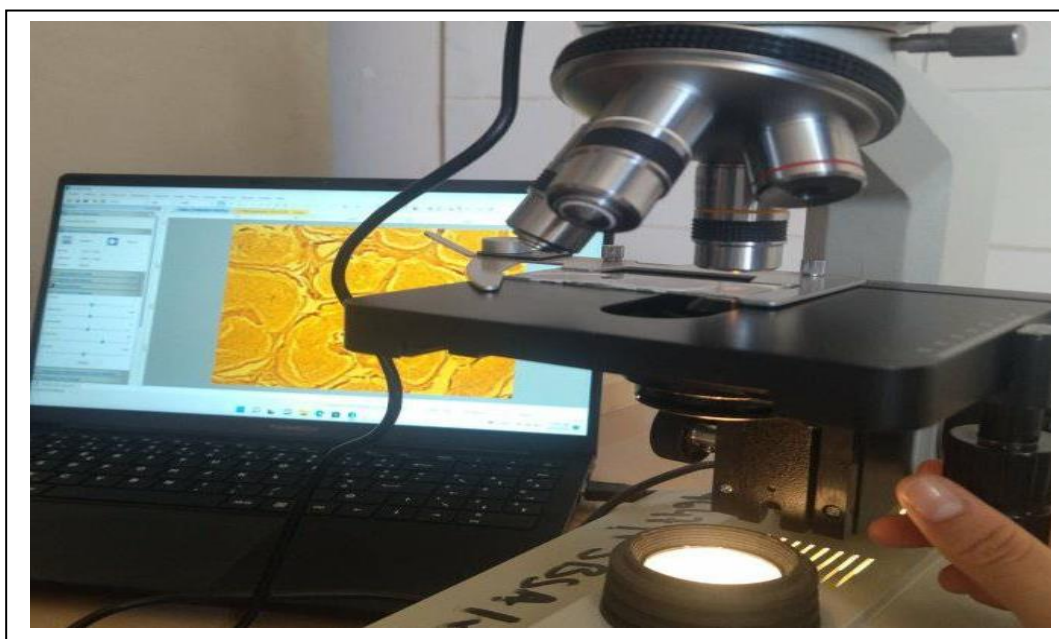


Figure 21: microscope avec caméra connecté à un ordinateur (Originale 2023)

Etude morphométrique :

L'analyse morphométrique est effectuée sur les coupes histologique des structures prostatiques et vésicules séminales des lapins males. Les mesures sont effectuées à l'aide d'un logiciel Axio Vision Rel.4.8 sur les paramètres suivants : La hauteur de l'épithélium prostatique, le diamètre de la lumière des formations tubulaires, la hauteur des cellules de la zone tubulaires, l'épaisseur du stroma fibromusculaire, la hauteur des cellules épithéliales et le diamètre de la lumière des tubules glandulaires.

Etude statistique

Dans l'étude statistique, nous avons utilisé le logiciel Graph Pad Prism9. Les valeurs obtenues sont présentées par la moyenne \pm l'écart type.

Les tests de normalité et d'homogénéité des variances ont été effectués pour vérifier une série de mesures. La comparaison de la moyenne pour les 3 groupes au niveau de la prostate est réalisé comme suit :

Si la normalité et l'homogénéité sont vérifiées on calcul de degré de significativité par le test paramétrique de l'ANOVA , pour une probabilité P avec un risque de 5%, où:

- $P > 0.05$: pas de différence significative
- $P < 0.05$: différence significative
- $P < 0.001$: différence très significative
- $P < 0.0001$: hautement significative

B. Résultats

Dans cette partie, nous allons présenter les résultats obtenus suite à l'observation des coupes histologiques, à différents grossissements des glandes annexes chez les différents groupes de lapin male de la souche locale, au cours du développement.

II. Les variations histologiques des glandes annexes du lapin male :

3. Histomorphométrie de la prostate :

1.3 Histologie de la prostate :

La prostate subit des variations histologiques significatives en fonction de l'âge où on peut constater

- ❖ Chez les lapins d'un mois, on observe la présence d'une couche fibromusculaire à la périphérie de la glande, ainsi qu'une assise de cellules entourant une lumière réduite irrégulière, suggérant la formation des futurs acini glandulaires (Figure 22, A-B). on observe aussi, des assises de cellules entourant une lumière irrégulière correspondent à la zone tubulaire (Figure 22, C)
- ❖ A l'âge de trois mois, le stroma devient abondant, composé des fibres conjonctives, élastiques et musculaires lisses, formant des cloisons autour des structures glandulaires tubulo-acineuses. On distingue alors des lobules dans la zone acineuse, caractérisés par un épithélium prismatic entourant une lumière large, tandis que la zone tubulaire présente des tubules bordés par un épithélium prismatic simple entourant une lumière réduite (Figure 22, D E et F).
- ❖ Chez les lapins de six mois, les structures histologiques sont bien développées, avec stroma fibromusculaire et un tissu conjonctif épais, délimitant clairement les zones acineuse et tubulaire. (Figure 22, G H et I)

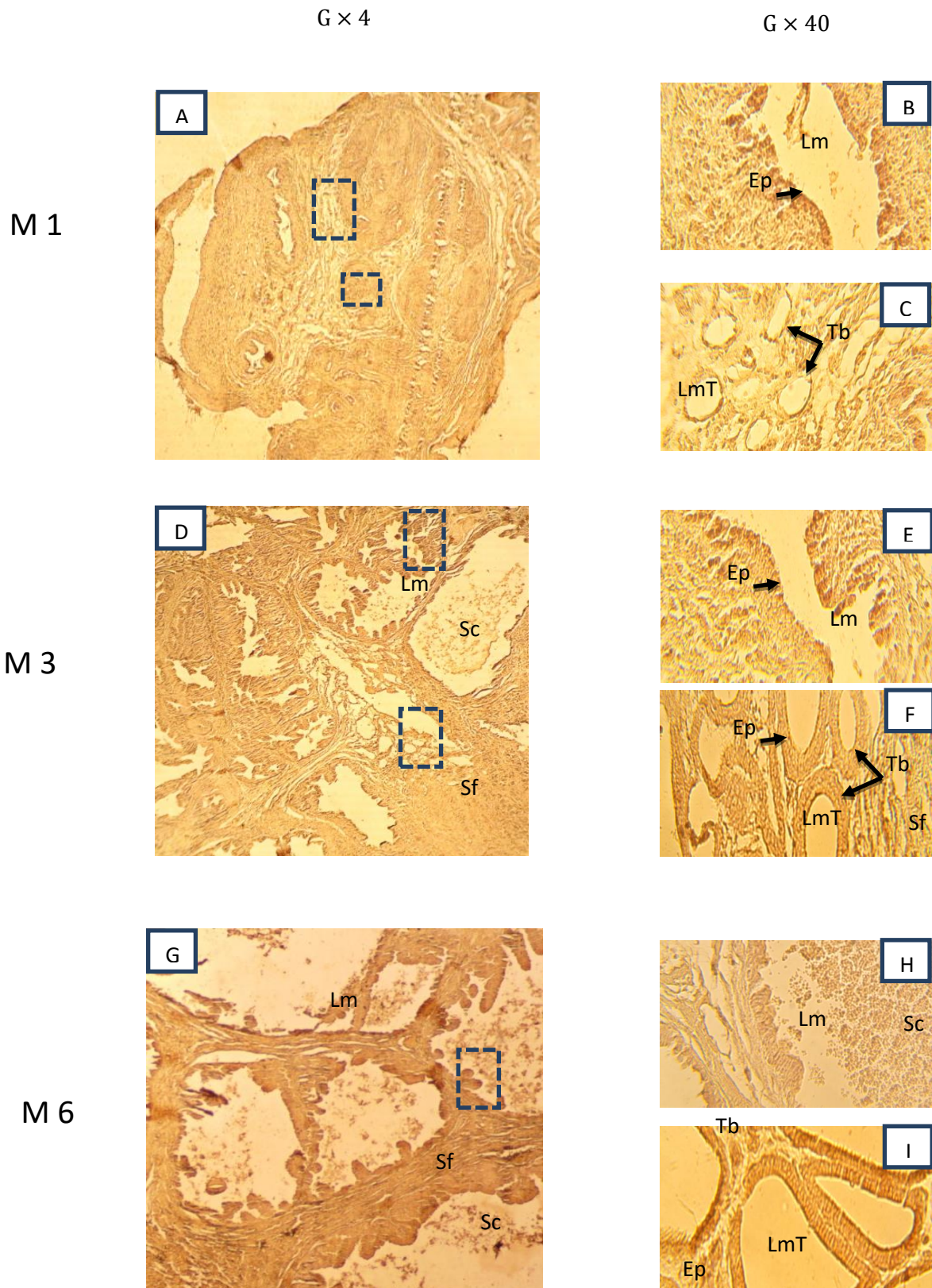


Figure 22: structure histologique de la zone tubulaire et acineuse de la prostate du lapin mâle de la souche locale en fonction de l'âge observée au microscope optique au grossissement G×4 et G×40;
 Ep: épithélium, Lm: lumière LmT: lumière tubulaire, Sf: stroma fibromusculaire, Sc: sécrétion, Tb: tubule.

1.4 Les variations morphométriques de la prostate :

En plus de l'étude histologique, nous avons effectué des mesures morphométriques sur les photos prises des coupes histologiques observés par microscope photonique. Les paramètres mesurés concernent l'épaisseur du stroma fibromusculaire, la hauteur de l'épithélium glandulaire ainsi que le diamètre de la lumière.

1.2.4 La hauteur de l'épithélium prostatique :

Les résultats obtenus montrent que la hauteur de l'épithélium prostatique augmente de façon hautement significative ($p < 0.0001$) de l'âge de 1 mois vers le troisième mois, il passe respectivement d'une moyenne de $4.52 \pm 0.17 \mu\text{m}$ à $14,74 \pm 0.09 \mu\text{m}$ respectivement. A partir de 3 mois, la hauteur de l'épithélium diminue de façon hautement significative ($p < 0.0001$) et atteint 10.33 ± 0.06 à l'âge de six mois.

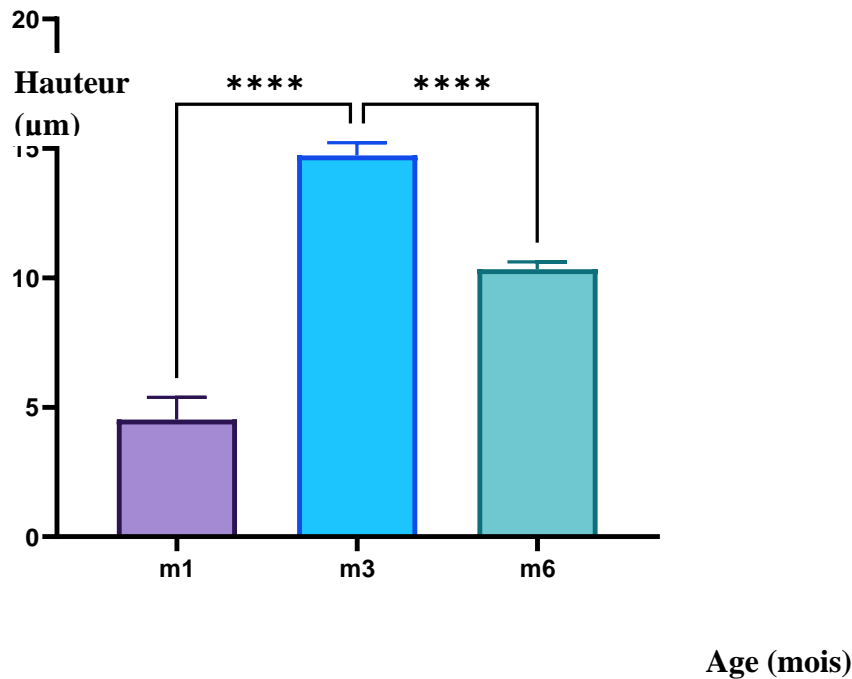


Figure 23: Variations de la hauteur de l'épithélium prostatique du lapin de la souche locale au cours de développement

1.2.5 Le diamètre de la lumière des formations tubulaires :

Le diamètre de la lumière des formations tubulaires montre également une augmentation hautement significative ($p < 0.0001$) entre les 2 premiers groupes de lapins avec une moyenne de $1.92 \pm 0.08 \mu\text{m}$ à 1 mois, $26,28 \pm 0.09 \mu\text{m}$ à 3 mois, avec un écart de $24.35 \mu\text{m}$. Par contre entre 3 et 6 mois une petite différence a été enregistré.

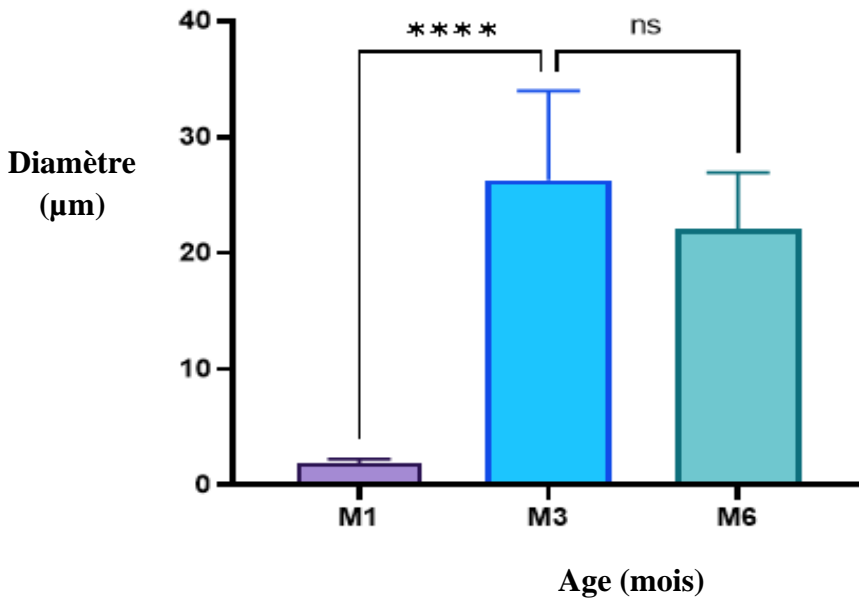


Figure 24 : variations du diamètre de la lumière des formations tubulaires de la prostate du lapin de la souche locale au cours de développement.

1.2.6 La hauteur des cellules de la zone tubulaire :

La hauteur des cellules de la zone tubulaire augmente de façon hautement significative ($p < 0.0001$) de l'âge de 1 mois vers le troisième mois, il passe respectivement d'une moyenne de $1,93 \pm 0,15 \mu\text{m}$ à $5,65 \pm 0,25 \mu\text{m}$. A partir de 3 mois elle augmente de façon très significative ($p < 0.0016$) et atteint $6,96 \pm 0,32$ à l'âge de six mois.

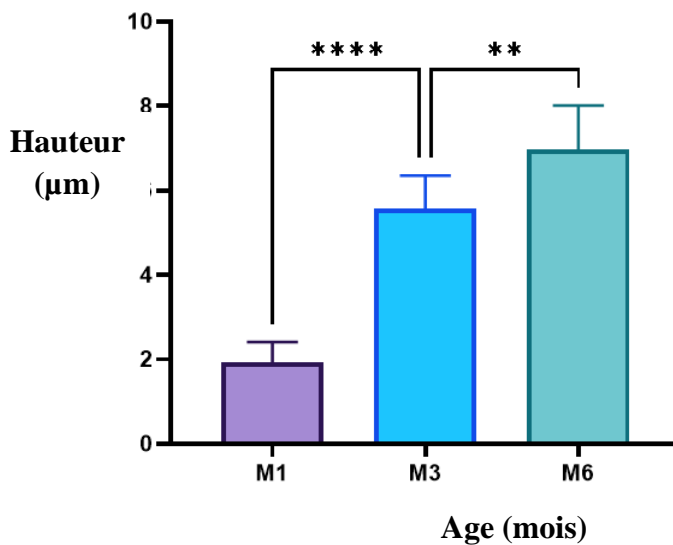


Figure 25 : variations de la hauteur des cellules de la zone tubulaire de lapin male de la souche locale au cours de développement

4. Histomorphométrie de la vésicule séminale :

2.3 Histologie de la vésicule séminale :

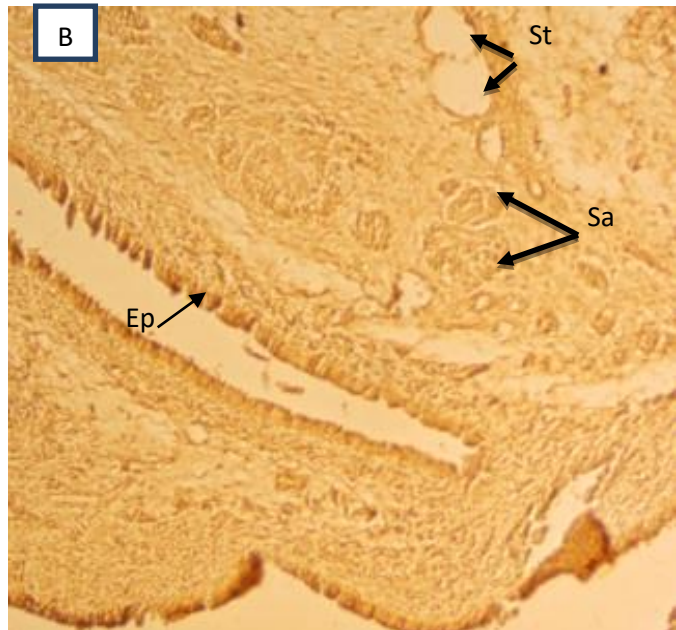
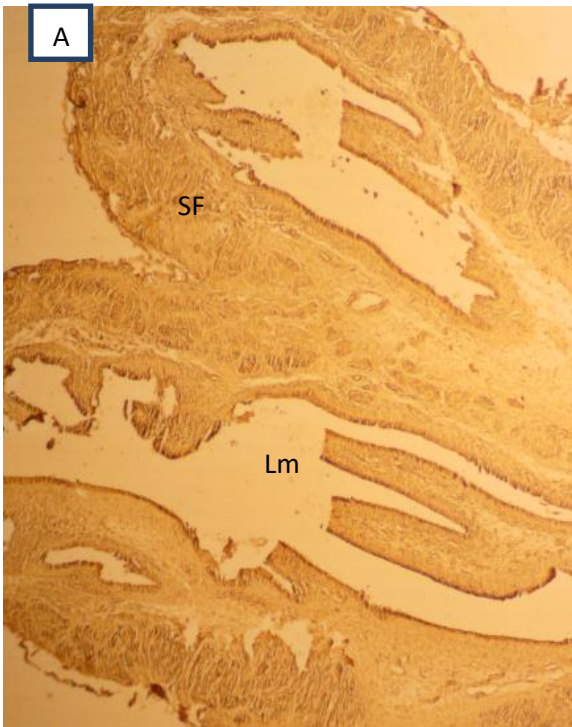
La vésicule subit des variations histologiques significatives en fonction de l'âge où on peut constater :

- ❖ Chez les lapins d'un mois, on observe la présence d'une couche fibromusculaire à la périphérie de la glande, indiquant un début de formation des lobes caractéristique des lapins (figure 26, A). L'épithélium repose sur un tissu conjonctif épais et entoure une lumière réduite, probablement les futurs acini glandulaires, de plus, des structures tubulaires sont également observées (figure 26, B).
- ❖ A l'âge de trois mois, le stroma devient abondant et forme des cloisons autour des structures glandulaires tubulo-acineuse (figure 26, C). On distingue des lobules dans la zone acineuse, composés d'un épithélium glandulaire prismatique entourant une lumière réduite et irrégulière. La zone tubulaire : est formée de tubules glandulaires revêtus d'un épithélium cylindrique simple entourant une lumière large (figure 26, D).

M 1

G x4

G x10



M 3

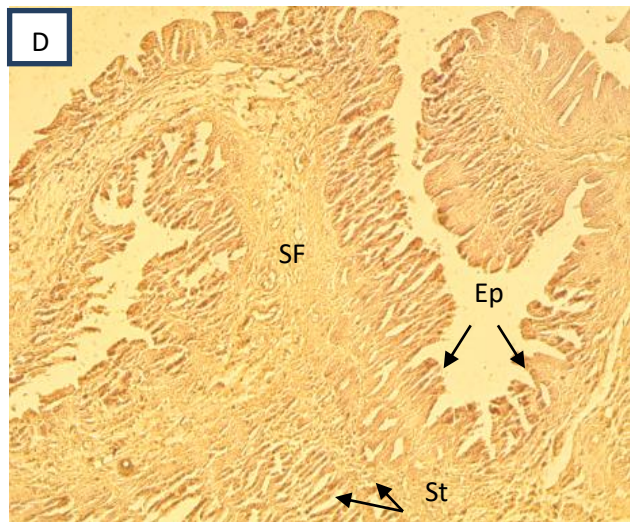
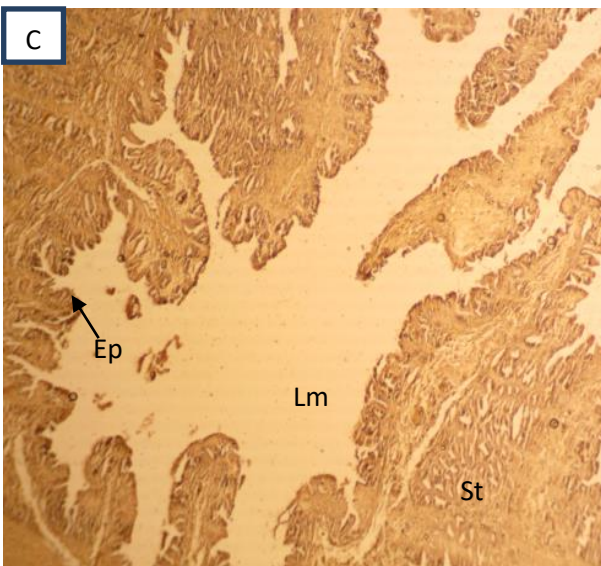


Figure 26: structure de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale en fonction de l'âge observée au microscope optique au grossissement: Gx4, Gx40.

Ep: épithélium, Lm: lumière, St: structures tubulaires, Sa: structures acineuses, Sf: stroma fibromusculaire.

2.4 Histomorphométrie de la vésicule séminale :

2.2.4 L'épaisseur du stroma fibromusculaire :

L'épaisseur du stroma fibromusculaire de la vésicule séminale du lapin augmente avec l'âge. L'épaisseur du stroma est d'une valeur moyenne de $143.8 \pm 1.59 \mu\text{m}$ à l'âge de 1 mois et atteint la valeur moyenne $255.7 \pm 1.8 \mu\text{m}$ chez les lapins de 3 mois.

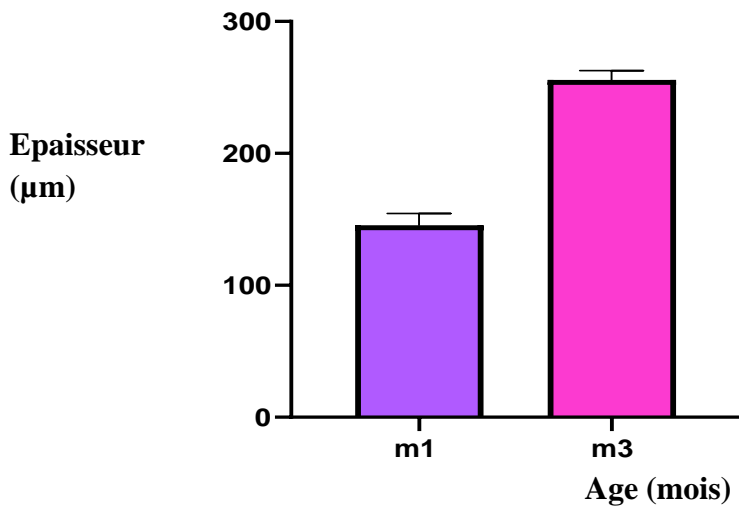


Figure 27 : Variations de l'épaisseur du stroma fibromusculaire de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale au cours du développement

2.2.5 La hauteur des cellules épithéliales

Les résultats illustrés dans la figure montrent une augmentation de l'épaisseur des cellules épithéliales de la vésicule séminale du lapin au cours du développement : 4.86 ± 0.16 pour les lapins de 1 mois et 15.88 ± 0.22 pour les lapins de 3 mois avec un écart de $11.01 \mu\text{m}$.

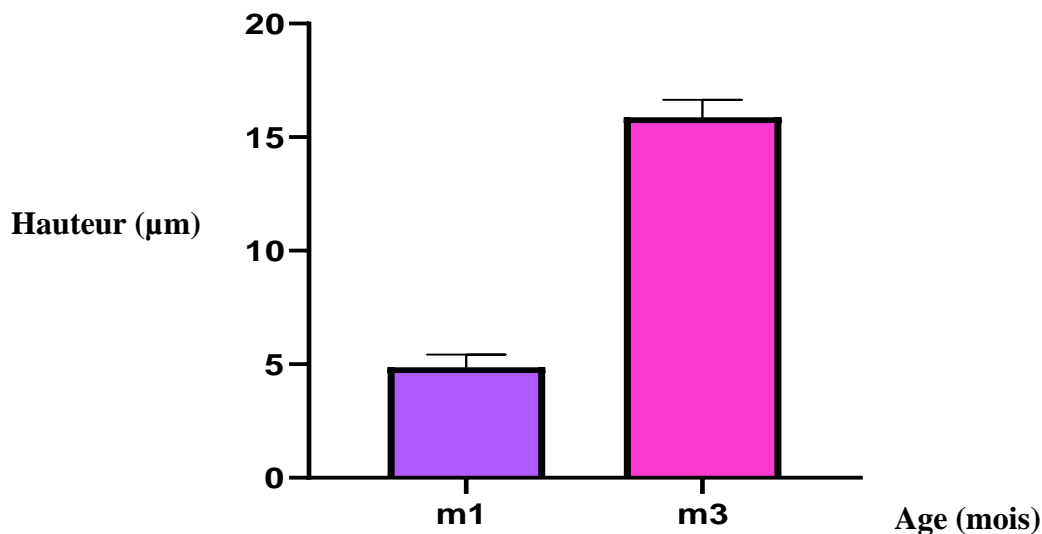


Figure 28 : variations de la hauteur de cellules épithéliales de la vésicule séminale du lapin de la souche locale au cours de développement

2.2.6 Le diamètre de la lumière des tubules glandulaires :

Le diamètre de la lumière des tubules glandulaires de la vésicule séminale augmente au fur à mesure que le lapin avance dans l'âge. Chez les lapins de 1 mois le diamètre moyen de la lumière est de $2.27 \pm 0.21 \mu\text{m}$ augmente pour atteindre 5.21 ± 0.11 .

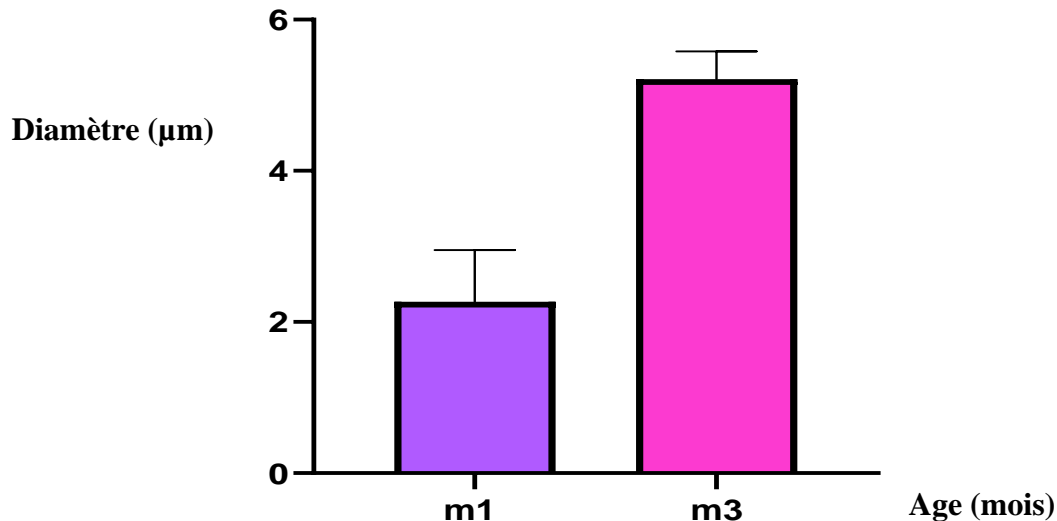


Figure 29 : Variation de diamètre des tubules glandulaires de la vésicule séminale du lapin de la souche locale au cours du développement.

III. Immunomarquage des dystrophines :

Dans la 2^{ème} partie de notre travail, nous avons réalisé la technique immuno-histochimique enzymatique, afin d'analyser la distribution des protéines dystrophines au niveau des glandes annexes de lapin male de la souche locale, au cours du développement post natal. Les résultats obtenus sont résumés comme suit :

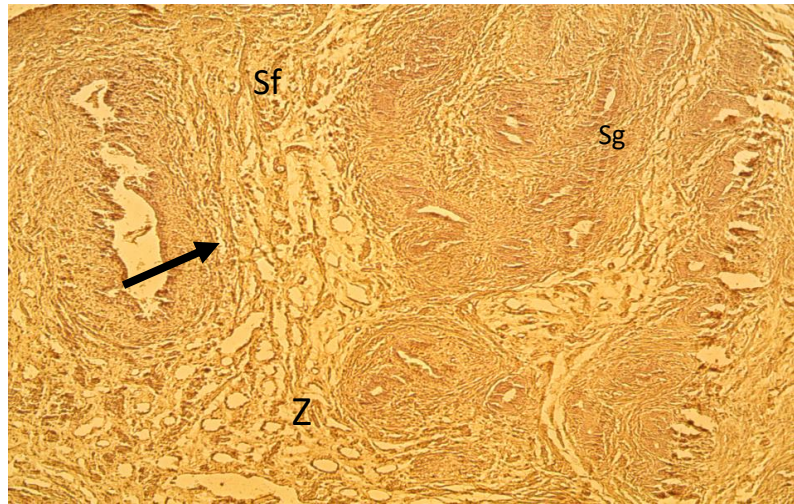
3. Immuno-marquage des dystrophines au niveau de la prostate :

- Chez les lapins d'un mois, l'immunomarquage des coupes histologiques prostatiques a montré un aspect diffus sur toute la surface apicale de l'épithélium en formation et à la périphérie de la glande au niveau du stroma fibromusculaire (Figure 30, M1).
- Chez les lapins du 3^{ème} mois, on remarque un marquage différent de celui observé chez les animaux d'un mois et est localisé à la face apicale des cellules épithéliales et au niveau du stroma. On remarque aussi un léger marquage au niveau de la lumière des acini ont été obtenu (Figure 30, M3)
- Chez les lapins de 6 mois, le marquage des dystrophines présente une réduction de la distribution au niveau des surfaces apicales des cellules épithéliales, avec un marquage plus accentué au niveau de la lumière des acini. En effet, une ligne fine et régulière d'immunomarquage est observée à la surface apicale des cellules épithéliales, et quelques dépôts au niveau du stroma (Figure 30, M3).

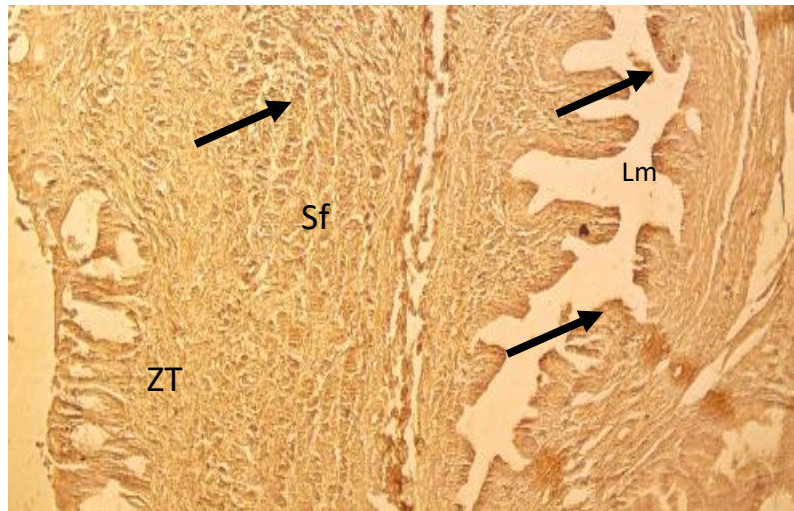
A partir de ces résultats, nous avons tracé le tableau suivant, qui résume la distribution des dystrophines au niveau des coupes prostatiques : (+++fortement exprimé, ++ moyennement exprimé, +faiblement exprimé, - absence du marquage)

Ages des lapins	M1	M3	M6
Marquage du stroma	+++	++	+
Marquage apicale	+++	++	+
Marquage de la lumière	-	+	++

M 1



M 3



M 6

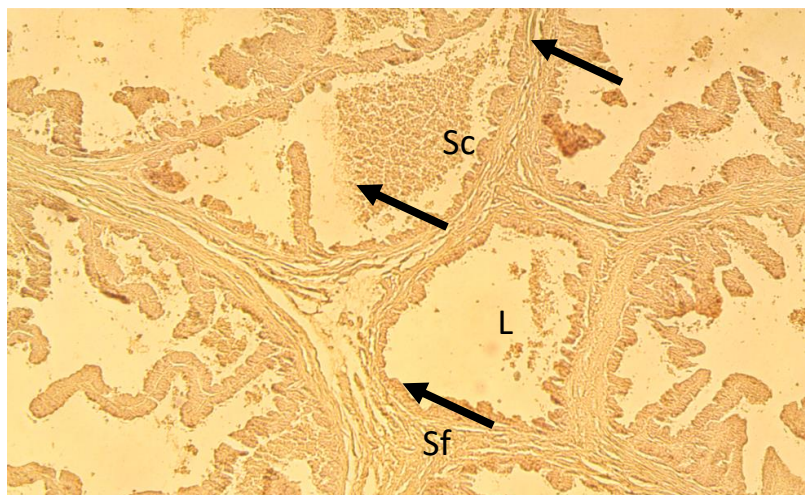


figure 30: structure histologique de la prostate du lapin mâle de la souche locale en fonction de l'âge (M1, M3, M6) observée au microscope optique au grossissement Gx10;

Marquage, Ep: épithélium, Lm: lumière, Sf: stroma fibromusculaire, Sc: sécrétion, Sg: structure glandulaire, ZT: zone tubulaire.

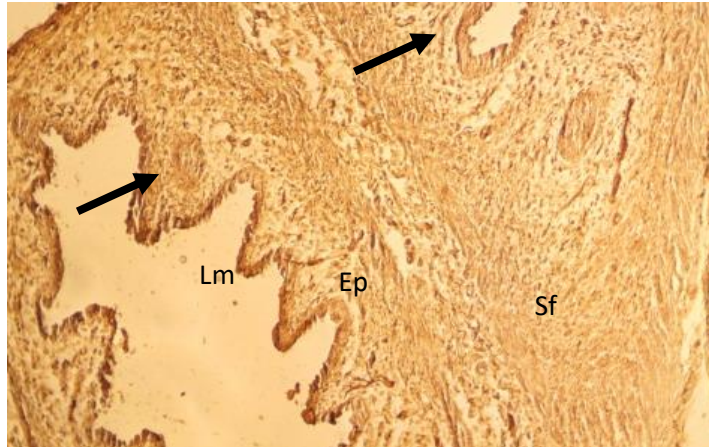
4. Immuno-marquage des dystrophines au niveau de la vésicule séminale :

- Chez les lapins d'un mois, l'immunomarquage des coupes histologiques prostatiques a montré un aspect diffus sur toute la surface apicale de l'épithélium en formation et à la périphérie de la glande au niveau du stroma fibromusculaire (planche4 M1).
- Chez les lapins du 3ème mois, on remarque un marquage différent de celui observé chez les animaux d'un mois et est localisé à la face apicale des cellules épithéliales (planche4 M3B) et au niveau du stroma (planche4 M3A).

A partir de ces résultats, nous avons tracé le tableau suivant, qui résume la distribution des dystrophines au niveau des coupes prostatiques : (+++fortement exprimé, ++ moyennement exprimé, +faiblement exprimé)

Ages de lapins	M1	M3
Marquage apicale	+++	++
Marquage du stroma	+++	++

M 1



M 3

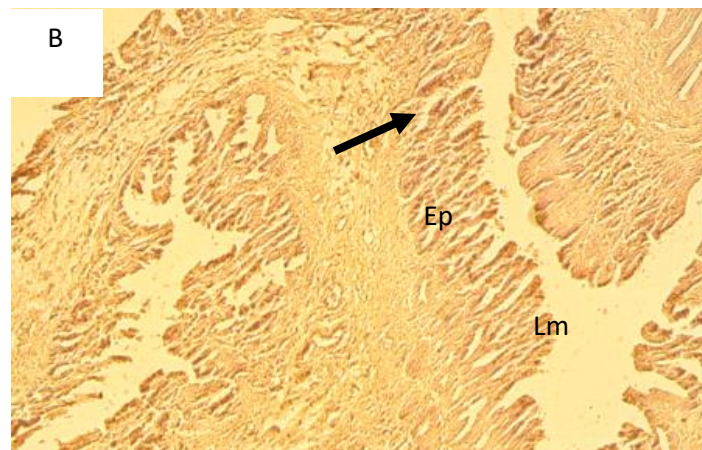
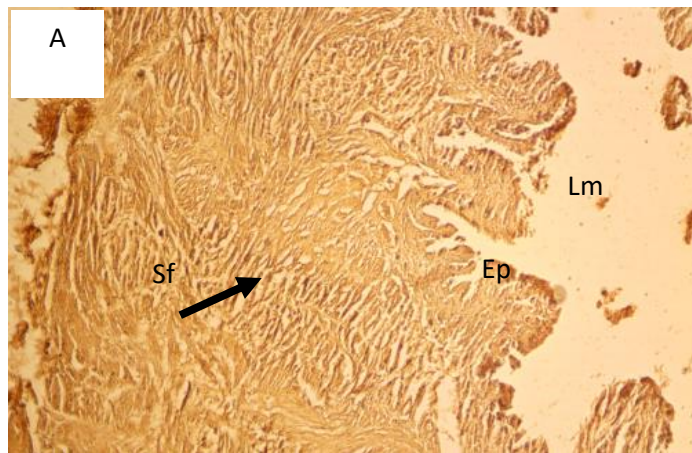


Figure 31: structure histologique de la vésicule séminale du lapin mâle de la souche locale en fonction de l'âge (M1, M3) observée au microscope optique au grossissement Gx10;

➤ Marquage, Ep: épithélium, Lm: lumière, Sf: stroma fibromusculaire, Sc: sécrétion, Sg: structure glandulaire, ZT: zone tubulaire.

C. Discussions

L'étude histologique et l'analyse par morphométrie des différentes structures de la prostate et de la vésicule séminale chez le lapin de la souche locale ont révélés des variations significatives tout au long de la vie de l'animale.

L'histologie générale des deux glandes accessoires du lapin *Oryctolagus cuniculus* nous montre des glandes tubulo alveolaires, comme cela a été dit par (Skonieczna *et al.*, 2019) sur le lapin blanc new zélandais.

Evolution histomorphométrique de la prostate :

Chez le groupe 01, nous avons constaté la présence d'une couche fibromusculaire dans une partie de la glande. De plus, des cellules épithéliales de petites tailles en début d'organisation en acini glandulaire entourant une lumière très réduite. En effet, les lapins âgés d'un mois sont toujours en phase infantile (Lebas, 2000), caractérisée par de faibles concentrations plasmatiques des androgènes (Boussit, 1989), indispensables dans le développement et le fonctionnement de la prostate (Chaves *et al.*, 2011)

La prostate des animaux du groupe 02, était composée d'un tissu conjonctif et un stroma fibromusculaire entourant des structures glandulaires et tubulaires. Ces dernières sont différenciées en glandes tubulo-acineuses réparties en deux régions distinctes : zone acineuse et zone tubulaire. En effet, à ce stade les lapins sont en phase pré-pubertaire qui est marquée par l'élévation des androgènes (Berger *et al.*; 1982) favorisant la croissance et la différenciation de la glande.

Les deux zones prostatiques se caractérisent par des différences dans le type de revêtement épithélial d'une espèce à l'autre. La zone centrale ou acineuse, est revêtue de cellules cylindriques pseudostratifiées chez les vescaques des plaines (Chaves *et al.*, 2010), de cellules cuboidales simples chez l'agouti (Adebayo *et al.*, 2014). La zone tubulaire ou périphérique, chez les gerbilles (corradi *et al.*, 2013), les rats (Sluczankowska-Glabowska *et al.*, 2010), est revêtue de cellules columnnaires.

Chez le groupe 03, nous avons obtenus des structures histologiques bien développées, avec un stroma fibromusculaire et un tissu conjonctif épais, délimitant clairement les zones acineuse et tubulaire. Selon Macari et Machado (1978), à ce stade les lapins de la population blanche sont pubères.

L'analyse morphométrique a indiqué que la hauteur de l'épithélium prostatique des lapins de six mois de la souche locale avait des dimensions presque similaires a celles obtenus par chaves et al., (2011) 11.2µm chez les vescaques des plaines et Adebayo *et al.*, (2014) 11,67µm chez les gerbilles. Tandis que le diamètre des formations tubulaires du lapin présente une grande différence par rapport aux dimensions trouvées dans les mêmes études.

Evolution histomorphométrique de la vésicule séminale :

Chez le lapin, la vésicule séminale est unique, ne se présente pas en paire comme chez l'homme et plusieurs d'autre mammifères.

La vésicule séminale présente des variations histologiques et morphologiques chez les mammifères, d'où la différence des fonctions assurées par cette glande d'une espèce à l'autre. Elle est principalement responsable de la production d'une grande partie du liquide séminale, qui nourrit et transporte les spermatozoïdes.

Dans notre étude, les résultats de l'analyse histologique démontrés sont similaires à ceux de Skonieczna et al. (2019), rapportés dans son étude sur le lapin blanc. En effet, il décrit cette dernière étant une glande tubulo-alvéolaire bilobée. La glande est entourée d'une épaisse couche fibromusculaire, elle est revêtue d'un épithélium cylindrique. La distribution du tissu musculaire lisse épais au niveau de cette paroi, est expliquée dans la contraction de la glande lors de l'émission du liquide séminale dans l'urètre (Maillet, 1985)

D'après les résultats de l'analyse morphométrique acquis, nous avons constaté que les dimensions des paramètres étudiés de la vésicule séminale chez le lapin de la souche locale présentes des diversités avec certaines espèces et similitudes avec d'autres.

En effet, le stroma fibromusculaire des lapins de six mois est plus épais que les vescaques (Chaves et al., 2012) et d'une épaisseur comparable chez les gerbilles (Adebayo *et al.*, 2014). De plus, les valeurs de la hauteur de l'épithélium de la vésicule séminale du zébu (Cardoso., 1979) sont plus importantes que celles des trois groupes de lapins trouvées dans notre étude.

Evolution de la distribution de protéines dystrophines au cours de l'âge :

En plus de l'étude histomorphométrique des deux glandes annexes de l'appareil reproducteur du lapin male, nous avons réalisé l'immunomarquage de dystrophines par la technique immunohistochimique dans le but d'étudier la localisation et la distribution de ces protéines au niveau de la prostate et de la vésicule séminale au cours du développement postnatal.

L'observation par microscopie nous a permis de mettre en évidence des dystrophines au niveau des structures de la prostate et de la vésicule séminale. Le marquage est localisé au niveau des membranes apicales des cellules épithéliales, à savoir les cellules épithéliales glandulaires et celles de l'épithélium de la zone tubulaire et au niveau du stroma fibromusculaire des deux organes.

La présence de ces protéines au niveau des membranes apicales des cellules glandulaires, caractérisée par la présence des granules de sécrétion, implique probablement leur rôle dans la perméabilité membranaire de ces cellules, la sécrétion des composants du liquide séminale par les deux glandes annexes et la PSA par la prostate.

De plus, les cellules épithéliales communiquent entre elles pour coordonner l'activité sécrétoire des structures glandulaires, ce qui fait, les dystrophines seront probablement associées aux mécanismes de signalisation au niveau de la prostate et de la vésicule séminale.

Par ailleurs, la détection du marquage au niveau du stroma fibromusculaire est évident car les dystrophines jouent un rôle clé dans la stabilité de la membrane cellulaire des fibres musculaire, en particulier pendant les contractions musculaires (Fernandez *et al.* ; 2010)

L'évolution de l'expression des dystrophines au cours du développement postnatal reflète une complexité dynamique. Par ailleurs, nous avons remarqué qu'au fur à mesure que les glandes se développent, une variation dans l'expression de ces protéines survient, potentiellement liée à la maturation des cellules épithéliales et à l'acquisition de fonctions prostatique. En effet, la maturation des structures au niveau de la prostate et de la vésicule séminale est sous la dépendance des androgènes qui varient selon l'âge (Martin., 2004).

Dans les fibres musculaires, les dystrophines jouent un rôle dans le maintien structurel (Haenggi et Fritschy, 2006) ce qui explique probablement leur expression précoce au niveau du stroma fibromusculaire de la prostate et de la vésicule séminale. Une variation dans l'expression est observée au cours de l'âge (Rafael et Brown., 2000), implique une adaptation aux besoins fonctionnels des glandes annexes chez le male, ce qui est essentiel pour la fonction de production spermatique chez l'adulte.

Conclusion

Conclusion

Dans notre travail, nous avons étudié l'expression et la distribution des Dystrophines au niveau des glandes annexes « prostate et vésicule séminale » de l'appareil reproducteur male chez le lapin male de la souche locale au cours du développement post natal.

D'après les résultats obtenus, nous avons localisés des dystrophines dans les cellules épithéliales de la zone acineuse, les cellules épithéliales de la zone tubulaire et au niveau du stroma fibromusculaire. Les résultats suggèrent l'implication des Dps probablement dans la coordination de l'activité sécrétoire des glandes annexes, ainsi que dans la stabilité de la membrane des fibres musculaires.

Nous avons remarqué, une variation de l'expression des dystrophines par ces structures au cours du développement post natal du lapin de la souche locale. La variation de l'expression de ces protéines du cytosquelette est potentiellement liée à la maturation des cellules épithéliales et l'adaptation aux besoins fonctionnels de ces glandes chez le mâle.

Notre étude est un sujet d'initiation à la recherche limité, pour cela il serait intéressant de compléter cette étude par :

- Prendre un effectif d'animaux plus important.
- L'utilisation des techniques de localisation et de quantification telle que l'IHC en microscopie électronique et le Western-Blot.
- Explorer les interactions Dps-DAPs afin d'élargir notre compréhension sur leurs implications dans les mécanismes cellulaires de régulation de l'activité glandulaire de la prostate et de la vésicule séminale.

Résumé

La dystrophine est le produit du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Nous nous sommes concentrés dans ce travail, à l'étude de l'expression et distribution des Dps au niveau des glandes annexes de l'appareil reproducteur mâle, prostate et vésicule séminale en fonction de l'âge.

Les résultats obtenus par l'étude histo-morphométrique ont montré l'évolution des structures histologiques des glandes annexes en fonction de l'âge à savoir : la hauteur des cellules épithéliales, l'épaisseur du stroma fibromusculaire et le diamètre de la lumière des tubules

En outre, l'étude immuno-histo-chimique de la distribution des Dps au niveau de la prostate et vésicule séminale, en fonction de l'âge a révélée l'expression de cette protéine du cytosquelette par les cellules épithéliales prostatique et celles de la vésicule séminale. Cette distribution subit des variations tout au long du développement post natal de ces glandes.

Ces résultats suggèrent que cette protéine Dps aurait probablement des rôles physiologiques important dans l'activité reproductive chez les mammifères.

Abstract

Dystrophin is the product of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene. In this work, we focused on the study of the expression and distribution of Dps at the level of the accessory glands of the male productive system, prostate and seminal vesicle as a fonction of age.

The results obtained by the histo-morphometric study showed the evolution of histological structures of the accessory glands as a fonction of age, namely : the height of the epithelial cells, the thickness of the fibromuscular stroma and the diameter of the lumen of the tubules.

In addition, the immunohistochemical study of the distribution of Dps in the prostate and seminal vesicle, depending on age, revealed the expression of this cytoskeletal protein by the prostatic epithelial cells and those of the seminal vesicle . This distribution undergoes variations throughout the postnatal development of these glands.

These results suggest that this Dps protein probably has important physiological roles in reproductive activity in mammals.

Références bibliographiques

A

- Adebayo AO., Akinloye AK., Olukole1 SG., Ihunwo AO., et Oke1 BO.(2014). Anatomical and Immunohistochemical Characteristics of the Prostate Gland in the Greater Cane Rat *Thryonomys swinderianus*.
- Alvarino M. R. 1993 control de la reproduction en el conejo. 1ère ed., IRYDA, mundi-prunsa, 137p.
- Adams, M. E. et al. (2000) ‘Absence of alpha-syntrophin leads to structurally aberrant neuromuscular synapses deficient in utrophin’, *The Journal of Cell Biology*, 150(6), pp. 1385– 1398. doi: 10.1083/jcb.150.6.1385.
- Allen, D. G., Whitehead, N. P., & Froehner, S. C. (2016). Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca²⁺, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiological reviews*, 96(1), 253-305.
- Aumüller, G., & Riva, A. (1992). Morphology and functions of the human seminal vesicle. *Andrologia*, 24(4), 183-196.

B

- Barone R. (1984). Anatomie comparée des mammifères domestiques ; Tome 3: splanchnologie I : appareils digestif et respiration. Paris : vigot- 896p.
- Barron R. 2001 Anatomie comparée des mammifères domestiques : Tome 3 : Splanchnologie II. Edition Vigot frères 241-516
- Belhasan DC, Akaaboune M. The role of the dystrophin glycoprotein complex on the neuromuscular system. *NeurosciLett*. 2020 Mar 23;722:134833. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134833.
- Berger M., Jean-Faucher C.H., De-Turckheim M., Veyssiere G., Blanc M.R., Poirier J.C. et Jean C. (1982). Testosterone, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in plasma rabbit from birth to adulthood. Correlation with sexual and behavioral development. *Acta Endocrin.*, 99: 459-465.
- Bhat, H. F., Adams, M. E., & Khanday, F. A. (2013). Syntrophin proteins as Santa Claus: role (s) in cell signal transduction. *Cellular and molecular life sciences*, 70, 2533-2554.
- Bhat, H. F., Mir, S. S., Dar, K. B., Bhat, Z. F., Shah, R. A., & Ganai, N. A. (2018). ABC of multifaceted dystrophin glycoprotein complex (DGC). *Journal of cellular physiology*, 233(7), 5142-5159.

- Blake, DJ, Nawrotzki, R., Loh, NY, Górecki, DC et Davies, KE (1998). β -Dystrobrevine, un membre de la famille des protéines liées à la dystrophine. *Actes de l'Académie nationale des sciences*, 95 (1), 241-246.
- Blake, DJ, Weir, A., Newey, SE et Davies, KE (2002). Fonction et génétique de la dystrophine et des protéines liées à la dystrophine dans le muscle. *Revue physiologique*, 82 (2), 291-329.
- Boussit D. (1989). Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Edition Association française de cuniculture. diffusion Lavoisier TEC & DOC, France : 17-34.

C

- Chaves EM., Aguilera-Merlo C., Fillipa V., Mohamed F., Dominguez S and Scardapane L. (2010). Anatomical, histological and immunohistochemical study of the reproductive system accessory glands in male viscacha (*Lagostomus maximus maximus*). *Anatomia Histologica Embriologia*.
- Chaves EM., Aguilera-Merlo C., Cruzen OA., Fogal T., Piezzi R., Scardapane L. et Dominguez S. (2012). Seasonal morphological variations and age-related changes of the seminal vesicle of viscacha (*Lagostomus maximus maximus*) : an ultrastructure and immunohistochemical study. *Anat Rec*, 295: 886- 895.
- Colls, Philippe; Buxeraud, Jacques (2020). La prostate, rôles et dysfonctionnements. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(592), 18-1
- Cornu, J. N., & Cussenot, O. (2011). biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC-Urologie. janv*, 4(2), 1-10.

D

- Dietrich H., Giovanni D. S., Charles-Pierre D.; 1997. First description of urosurgically relevant structures in the small pelvis *Eur Urol* ; 32 : 124-127.
- D'Souza, V. N. et al. A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. *Hum. Mol. Genet.* 4, 837-842 (1995)

E

- Erkut, E., & Yokota, T. (2022). CRISPR therapeutics for duchenne muscular dystrophy. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1832.

F

- Fleisch, A. et C. Krahenbuhl: 1956 Urol. Internation. 3, 361-272.

G

- Gao, Q. et McNally, EM (2015). Le complexe dystrophine : structure, fonction et implications thérapeutiques. *Physiologie globale* , 5 (3), 1223.
- Girouard J. (2009). Rôle des domaines membranaires rafts dans le transfert et la compartimentation des protéines impliquées dans la maturation épидидymaire des spermatozoïdes b vins. Thèse de Doctorat en physiologie-endocrinologie. Département d'obstétrique et gynécologie faculté de médecine université laval QUÉBEC
- Guendouzi, I. Dorbani-Mamine.(2012) .Effet de la deshydratation sur la distribution des dystrophines et de ses proteines associees au niveau du lobe nerveux hypophysaire de rat wistar Sciences et Technologie C – N°36 Décembre (2012), pp.32-39

H

- Hamm B. et Ros P. 2013 ; Abdominal imaging, volume 2. Berlin : Springer 2316p.
- Hayward SW., Baskin LS., Haughney PC., Cunha AR., Foster BA., Dahiya R., Prins GS. et Cunha GR. (1996). Epithelialdevelopment in the rat ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle. *Acta Anat. (Basel)*, 155 (2), 81-93
- Hayward, SW et Cunha, GR (2000). La prostate : développement et physiologie. *Cliniques radiologiques d'Amérique du Nord* , 38 (1), 3.
- Howard, P. L. et al. (1999) 'Dystrophin isoforms DP71 and DP427 have distinct roles in myogenic cells', *Muscle & Nerve*, 22(1), pp. 16–27. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199901)22:13.0.co;2-r.
- Hutch, JA et Rambo, Ontario (1970). Une étude de l'anatomie de la prostate, de l'urètre prostatique et du système sphincter urinaire. *Le Journal d'urologie* , 104 (3), 443-452.

I

- Ishii, K., Takahashi, S., Sugimura, Y. et Watanabe, M. (2018). Rôle des signaux stromaux paracrines dans les maladies prolifératives de la prostate humaine vieillissante. *Journal de médecine clinique* , 7 (4), 68.

J

- Jardin A. et De fourmestreaux N. 1984, In mauvais jarvis P. médecine de la reproduction masculine. Ed Flammarion Med Sci. : 15-23 in lakabi 2017.
- Jean-claudekaplan, marc jeanpierre, jon-AndoniUrtizberea, Jacques Beckman. Base moléculaire des dystrophies musculaires progressives Transmission autosomique Récessive annales de l'institut pasteur/ actualités (1996)7, 3, 157-171.
- Jean-Nicolas Cornu. 2014Facteurs de risques génétiques associés à la patho-biologie du vieillissement prostatique. Génétique humaine. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI., Français. ffNNT : 2014PA066090ff.
- Johnson, EK, Li, B., Yoon, JH, Flanigan, KM, Martin, PT, Ervasti, J. et Montanaro, F. (2013). Identification de nouveaux complexes de dystroglycanes dans le muscle squelettique. *PLoSOne* , 8 (8), e73224.

K

- Kassogué, A., El Ammari, J. E., Diarra, A., Amiroune, D., Ahsaini, M., Ouldim, K., ... &Farid, M. H. (2014). Agénésie bilatérale des vésicules séminales et des canaux déférents. *Canadian Urological Association Journal*, 8(7-8), E490.
- Künkel W. (2015). Atlas de poche d'histologie. Médecine- sciences Flammarion.

L

- Lapidos, KA, Kakkar, R. et McNally, EM (2004). Le complexe dystrophine glycoprotéine : signalant la force et l'intégrité du sarcolemme. *Recherche sur la circulation* , 94 (8), 1023-1031.
- Lebas, F. ; Coudert P. ; De Rochambeau, H. Thébault R.G. ; 1996 Word rabbitcongress, Toulouse 1, 217-222
- Lebas F., 2000. Système d'élevage en production cunicole. JornadasInternationals du Cunicultura, 24- 25 Nov 2000. Vila real (Portugal), 163-170. Dans le mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master Académique Intitulé Performances zootechnico-économiques d'un élevage cunicole (étude de cas dans la wilaya de M'Sila) Présenté par : Bendjilali Serine et LoukrizSoumia
- Lidov, HGW, Byers, TJ et Kunkel, LM (1993). La distribution de la dystrophine dans le système nerveux central murin : une étude immunocytochimique . *Neurosciences* , 54 (1), 167-187.

- Lidov HG, Selig S, Kunkel LM. Dp140: a novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus. *Hum Mol Genet.* 1995 Mar;4(3):329-35. doi: 10.1093/hmg/4.3.329. PMID: 7795584
- Ljunggren, A., Duggan, D., McNally, E., Boylan, KB, Gama, CH, Kunkel, LM et Hoffman, EP (1995). Carence primaire en adhaline comme cause de dystrophie musculaire chez les patients atteints de dystrophine normale. *Annales de neurologie* , 38 (3), 367-372.
- Long, RM, Morrissey, C., Fitzpatrick, JM et Watson, RWG (2005). Différenciation des cellules épithéliales de la prostate et sa pertinence pour la compréhension des thérapies contre le cancer de la prostate. *Science clinique* , 108 (1), 1-11.

M

- Macari M. et Machado CR. (1978). Sexual maturity in rabbits defined by the physical and chemical characteristics of semen. *Labo. Anio* . 12 :37-39.
- Marshall JL, Crosbie-Watson RH. Sarcospan: a small protein with large potential for Duchenne muscular dystrophy. *Skelet Muscle.* 2013 Jan 3;3(1):1.
- Marieb EN. (2005). Anatomie et physiologie humaine. Adaptation de la 6^{ème} édition américaine, édition Pearson Education.
- Martin PM., Rossi D., Murracchiole X., Saussine C., Rayand JR., Tostain J. (2004). Androgène et système reproducteur masculin, androgènes et prostate: aspects fondamentaux et Clinique. *Prog Urol*, 14, 751-768
- McNeal JE, Bostwick DG. 1984; Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA*; 251:890-1.
- McNeal JE. 1988 Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*; 12:619- 33.
- Moon, JY et Kim, HS (2021). L' α -Synthrophine atténue le stress des urgences pour maintenir l'homéostasie des protéines pendant la différenciation des myoblastes. *Lettres FEBS* , 595 (12), 1656-1670.
- Muntoni, F., Torelli, S. et Ferlini, A. (2003). Dystrophine et mutations : un gène, plusieurs protéines, plusieurs phénotypes. *The Lancet Neurology* , 2 (12), 731-740.

N

- Nakamori, M. et Takahashi, député (2011). Le rôle de l'alpha-dystrobrevine dans le muscle strié. *Revue internationale des sciences moléculaires* , 12 (3), 1660-1671.
- Nicolas A. Etude in silico de dystrophines tronquées dans les myopathies de Duchenne et de Becker. 2012 : 195.
- Nichols, B., Takeda, S. I., & Yokota, T. (2015). Nonmechanical roles of dystrophin and associated proteins in exercise, neuromuscular junctions, and brains. *Brain sciences*, 5(3), 275-298.

O

- Older R.A., Watson L.R. 1996; Ultrasound anatomy of the normal male reproductive tract *J Clin Ultrasound* 24: 389-404

R

- Rafael, J. A., & Brown, S. C. (2000). Dystrophin and utrophin: genetic analyses of their role in skeletal muscle. *Microscopy research and technique*, 48(3-4), 155-166.
- Risbridger, G. P., & Taylor, R. A. (2006). Physiology of the male accessory sex structures: the prostate gland, seminal vesicles, and bulbourethral glands. In *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 1149-1172). Academic Press.
- Roberds, S.L., Anderson, R.D., Ibraghimov-Beskrovnaya, O. et Campbell, K.P. (1993). Structure primaire et expression spécifique au muscle de la glycoprotéine associée à la dystrophine de 50 kDa (adhaline). *Journal de chimie biologique* , 268 (32), 23739-23742.
- Roberds, S. L., Leturcq, F., Allamand, V., Piccolo, F., Jeanpierre, M., Anderson, R. D., ... & Campbell, K. P. (1994). Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell*, 78(4), 625-633.
- Roger T. (2002). Anatomie comparée des animaux de laboratoire, Lyon, ENV- 20p

S

- Seisena ; T., Rouprêta M., Faix S., Droupyc, 2012 Progrès en Urologie Volume 22, Supplement 1, Pages S2-S6

- Soblechero-Martín, P., López-Martínez, A., de la Puente-Ovejero, L., Vallejo-Illarramendi, A. et Arechavala-Gomez, V. (2021). Médicaments modulateurs de l'utrophine comme thérapies potentielles pour les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker. *Neuropathologie et neurobiologie appliquée*, 47 (6), 711-723.
- Skonieczna J., Madej JP. et B dzi ski R. (2019). Accessorygenital glands in the New Zealand White rabbit: a morphometrical and histologicalstudy, *J VetRes* 63, 251-257.

T

- Thibault C. et Levasseur M.C. (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme. Nouvelle édition, éd. Ellipses (Paris): page 258-260-276.
- Tarakci, H. and Berger, J. (2016) 'The sarcoglycancomplex in skeletal muscle', *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 21, pp. 744–756. doi: 10.2741/4418
- Townsend, D. (2014). Trouver le point idéal : assemblage et glycosylation du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine. *Le dossier anatomique*, 297 (9), 1694-1705.
- Tortora et Derrickson. (2016). Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2^{ème} édition, De Boeck supérieur .

V

- VESSIE, L. ANATOMIE VÉSICO-SPHINCTÉRIENNE MASCULINE. Jean-Pierre DENTZ Cadre de santé en Kinésithérapie Clinique de l'Estrée-Stains

Y

- Yokota, T., Miyagoe-Suzuki, Y., Ikemoto, T., Matsuda, R. et Takeda, SI (2014). Les souris déficientes en $\alpha 1$ -Syntrophine présentent une récupération de force musculaire altérée après un choc osmotique. *Muscle et nerf*, 49 (5), 728-735.
- Yazaki, M. et al. (1999) 'Clinicalcharacteristics of aged Becker muscular dystrophy patients withonsetafter 30 years', *EuropeanNeurology*, 42(3), pp. 145–149. doi: 10.1159/000008089

- Ye, R., Onodera, T., Blanchard, PG, Kusminski, CM, Esser, V., Brekken, RA et Scherer, PE (2019). La syntrophine $\beta 1$ soutient l'initiation de l'autophagie et protège contre la pancréatite aiguë induite par la céruléine. *Le Journal américain de pathologie* , 189 (4), 813-825.
- Yoshida M, Hama H, Ishikawa-Sakurai M, Imamura M, Mizuno Y, Araishi K, Wakabayashi-Takai E, Noguchi S, Sasaoka T, Ozawa E. Biochemical evidence for association of dystrobrevin with the sarcoglycan-sarcospan complex as a basis for understanding sarcoglycanopathy. *Hum Mol Genet.* 2000 Apr 12;9(7):1033-40.

Z

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