



HAL
open science

Histologie de l'ovaire chez la lapine New Zealand âgée de 9 jours à 30 semaines

Flora Caizergues

► **To cite this version:**

Flora Caizergues. Histologie de l'ovaire chez la lapine New Zealand âgée de 9 jours à 30 semaines. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04771879

HAL Id: dumas-04771879

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04771879v1>

Submitted on 7 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2024 THESE : 2024 – TOU 3 – 4073

HISTOLOGIE DE L'OVAIRE CHEZ LA LAPINE NEW ZEALAND ÂGÉE DE 9 JOURS A 30 SEMAINES

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par*

CAIZERGUES Flora, Ronette, Danièle

Directrice de thèse : Mme Nathalie BOURGES-ABELLA

JURY

PRESIDENT :

M. Roger LEANDRI

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURES :

Mme Nathalie BOURGES-ABELLA

Mme Véronique GAYRARD-TROY

Professeure à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeure à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

Kevin DHONDT

Directeur des services Vétérinaire, Sanitaire et Biosécurité
Charles River Laboratories – France

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **FUSADE-BOYER**, *Microbiologie et infectiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
- Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
- Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Roger LEANDRI

Médecin biologiste au sein du Centre d'Assistance Médicale à la Procréation du CHU de Toulouse

PU-PH de Biologie de la Reproduction, Université Toulouse

Maitre de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier, Université Toulouse

Je tiens tout d'abord à vous exprimer ma gratitude, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour le temps et l'expertise que vous avez généreusement consacrés à l'évaluation de mon travail.

A Madame la Professeure Nathalie BOURGES-ABELLA

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Histologie - Anatomie Pathologique

Membre du BOARD de FELASA

Je remercie également ma directrice de thèse, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour. Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre patience, votre soutien indéfectible et votre rigueur dans l'accompagnement de la rédaction de ce manuscrit.

A Madame la Professeure Véronique GAYRARD-TROY

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie de la reproduction - Endocrinologie

Directrice adjointe de l'école doctorale SEVAB

Je tiens à adresser mes sincères remerciements pour votre participation active à la correction de ce manuscrit, ainsi que pour votre gentillesse et votre disponibilité depuis mon poste de jobiste en physiologie jusqu'à ce jour.

A Monsieur le Docteur Vétérinaire Kévin DHONDT

Directeur des services Vétérinaire, Sanitaire et Biosécurité – Charles River

Laboratories – France

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre chaleureux accueil, vos précieux conseils, et votre contribution indispensable à la réalisation des expérimentations de ce travail de recherche. J'ai été ravie de faire votre connaissance à l'occasion de ma visite, et d'avoir eu l'opportunité de visiter vos locaux et de découvrir votre travail.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	5
TABLE DES ANNEXES	5
TABLE DES FIGURES	6
INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE : DONNEES ISSUES DE LA BIBLIOGRAPHIE	9
I. Histologie de l'ovaire de la naissance à la puberté chez la lapine	9
A. Structure histologique générale	9
B. Organogénèse de l'ovaire et développement néonatal	11
C. L'ovogénèse et la folliculogénèse	11
D. La formation de la glande interstitielle	15
II. Physiologie ovarienne chez la lapine	19
A. Généralités sur la physiologie de la reproduction	19
1. Acquisition de la puberté	20
2. Cycle sexuel	20
B. Physiologie et maturation ovarienne	23
1. Activation et croissance folliculaire	23
2. Mécanismes de la dominance folliculaire	24
C. Implication de la glande interstitielle la fonction endocrine de l'ovaire	25
SECONDE PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	25
MATERIEL ET METHODES	25
A. Considérations éthiques	25
B. Animaux	26
C. Technique histologique	28
D. Analyse des lames	28
RESULTATS	28
DISCUSSION	46
CONCLUSION	50
Flora CAIZERGUES	59
RÉSUMÉ	59
ABSTRACT	59
ANNEXES	52
BIBLIOGRAPHIE	53

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau récapitulatif de l'analyse individuelle des lames histologiques	52
---	----

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1	
Schéma de la structure de l'ovaire chez les mammifères domestiques_____	10
FIGURE 2	
Schéma des différents stades du développement folliculaire_____	14
FIGURE 3	
Représentation schématique de la structure de l'ovaire en fonction de leur âge estimé	18
FIGURE 4	
Frise chronologique résumant le étapes clefs du développement de l'ovaire de la lapine de l'organogénèse à la puberté_____	19
FIGURE 5	
Durée des phases de réceptivité et de non-réceptivité des lapines pubères nullipares_____	21
FIGURE 6	
Schéma simplifié de l'axe gonadotrope chez la lapine_____	23
FIGURE 7	
Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 9-10 jours_____	29
FIGURE 8	
Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 18 jours_____	31
FIGURE 9	
Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 26 jours_____	33
FIGURE 10	
Lames histologiques d'ovaires de lapine âgées de 6 semaines_____	35
FIGURE 11	
Lames histologiques d'ovaires de lapine âgées de 8 semaines_____	37
FIGURE 12	
Lames histologiques d'ovaires de lapine âgées de 12 semaines_____	39
FIGURE 13	
Lames histologiques d'ovaires de lapine âgées de 16 semaines_____	41
FIGURE 14	
Lames histologiques d'ovaires de lapine âgées de 19 semaines_____	44
FIGURE 15	
Lames histologiques d'ovaires de lapine âgées de 29-30 semaines_____	45
TABLEAU 1	
Recensement des lapines_____	27

INTRODUCTION

L'utilisation du lapin commun (*Oryctolagus cuniculus*) en recherche, notamment dans le cadre d'études sur l'embryologie, la toxicologie et les pathologies de la reproduction revêt une importance capitale. Le lapin est le troisième mammifère de laboratoire le plus utilisé dans l'Union Européenne, après la souris, espèce largement majoritaire, et le rat (Commission Européenne, 2023). Ce choix s'appuie sur plusieurs avantages inhérents à l'espèce, qui en font un modèle animal privilégié pour la recherche, et en particulier pour la « production de routine », catégorie dans laquelle ils représentent 60,5% des animaux utilisés, devant les rongeurs. La production de routine correspond à la production de biomatériaux, principalement issus du sang (sérum, plasma, enzymes ou anticorps monoclonaux par exemple) produits de façon standardisée dans le but d'être utilisés en laboratoire.

Tout d'abord, les lapins se distinguent par leur taille relativement réduite parmi les animaux utilisés à des fins scientifiques, ce qui en dehors des rongeurs, en fait l'une des options les moins coûteuses. Leur format facilite les prélèvements répétés de fluides, les injections et les interventions chirurgicales, offrant ainsi une grande flexibilité dans les protocoles expérimentaux. De plus, la possibilité d'induire l'ovulation chez la lapine simplifie la planification des expériences, permettant par exemple de prévoir le moment idéal pour l'insémination après l'administration de gonadotrophines et de synchroniser les stades physiologiques des lapines d'un même lot (Foot et Carney, 2000). En supplément, les lagomorphes dont font partie les lapins sont, après les primates non humains, la branche phylogénétique qui se rapproche le plus de l'homme, ce qui en fait un excellent modèle en recherche translationnelle (Dutta, Sengupta, 2018). Même s'il n'est pas le plus représenté, le modèle lapin est tout de même utilisé pour l'étude de pathologies variées chez l'Homme : l'athérosclérose, l'endocardite bactérienne, le glaucome ou encore la papillomatose (Suckow *et al.*, 2012). Il devrait également être plus souvent utilisé en toxicologie à l'avenir, domaine dans lequel il est déjà utilisé dans le développement embryonnaire, le dermatologie ou encore l'ophtalmologie (Sokolowski *et al.*, 2024).

Le développement ovarien chez le lapin est particulier. Contrairement à la plupart des espèces de mammifères, la phase méiotique de l'ovogénèse est initiée seulement après la naissance. Pour comparaison, la structure générale de l'ovaire d'un lapin âgé de deux semaines est semblable à celle d'un ovin au jour 90 de gestation ou d'un porc au premier jour de la naissance (Hutt *et al.*, 2006), montrant le décalage temporel marqué du développement de l'ovaire chez cette espèce. La lapine, avec son développement ovarien retardé, permet donc l'étude approfondie de certaines des étapes clés du développement de l'ovaire, comme par exemple l'intégralité de la folliculogénèse chez les nouveau-nés, en s'affranchissant de l'obstacle que constituerait l'organisme maternel chez d'autres espèces. Par conséquent, le modèle lapin permet d'extrapoler aisément à l'Homme les effets de différents toxiques d'intérêt sur l'ovogénèse et la folliculogénèse.

La pertinence du lapin comme modèle animal s'étend à des domaines variés de la recherche dans le domaine de la biologie de la reproduction. Les études portant sur l'auto-transplantation ovarienne (Deng *et al.*, 2007), le rôle des œstrogènes dans le cancer de l'épithélium de surface ovarien (Bai *et al.*, 2000), et l'immunocontraception (Jones *et al.*, 1992; Kerr *et al.*, 1999), illustrent la diversité des questions scientifiques abordées à l'aide de ce modèle.

L'histologie de l'ovaire chez la lapine occupe donc une place centrale dans notre compréhension des mécanismes complexes régissant le développement ovarien. L'étude de l'organe, des différents stades de l'ovogénèse aux phases de la folliculogénèse, offre un éclairage précieux pour déchiffrer les processus biologiques fondamentaux liés à la reproduction. La connaissance de l'histologie de l'ovaire du lapin sain revêt une importance cruciale pour l'interprétation des résultats issus d'études telles que celles citées précédemment. Cette approche constitue un atout majeur pour des études approfondies sur la biologie de la reproduction et la compréhension des processus physiologiques et des perturbations potentielles.

Les descriptions histologiques du développement des ovaires chez la lapine existent. Plus précisément, le tissu conjonctif de l'ovaire a été étudié par Duke et ses collaborateurs en 1947, la glande interstitielle a fait l'objet de descriptions par Mori et Matsumoto en 1970 et 1973, ainsi que par Deanesly en 1972, et divers aspects de la folliculogénèse ont été explorés par Hutt *et al.* en 2006. Une vue d'ensemble de la maturation de l'ovaire a également été étudiée par chez des lapines sauvages (Andersson, Meurling, 1977). Ces études, bien que contributives, se sont basées sur des effectifs d'animaux relativement restreints et présentent majoritairement des images histologiques en noir et blanc de qualité variable.

Dans cette perspective, ce travail de thèse expérimentale se positionne comme une contribution complémentaire, cherchant à consolider et à actualiser les informations existantes. Son objectif premier est de créer un atlas histologique en couleur couvrant l'ensemble des étapes du développement ovarien. En offrant des illustrations détaillées, mettant en évidence les changements successifs dans la structure ovarienne et la maturation des follicules, tout en accordant une attention particulière à l'évolution de la glande interstitielle, cette thèse a pour principal objectif de fournir une base de données actualisée relativement exhaustive de l'ovaire chez le lapin domestique. Plus particulièrement, la race New Zealand sera celle étudiée puisque c'est la plus largement utilisée en laboratoires (Jena, Chawla, 2021).

PREMIERE PARTIE : DONNEES ISSUES DE LA BIBLIOGRAPHIE

I. Histologie de l'ovaire de la naissance à la puberté chez la lapine

A. Structure histologique générale

L'ovaire de la plupart des espèces de mammifères domestiques présente une organisation cortico-médullaire, avec un cortex périphérique et une médulla centrale (Figure 1). Le stroma cortical est un tissu particulier. Diverses cellules caractéristiques du tissu conjonctif lâche sont présentes, mais il s'agit d'un tissu hyperplasique avec des agrégats denses de fibroblastes organisés parallèlement à la surface, ou disposés au hasard, en spirale ou autour des follicules ou des vaisseaux. Il ne s'agit pas de fibroblastes ordinaires, mais de fibroblastes adaptatifs et pléomorphes. Ils peuvent prendre des caractéristiques épithélioïdes (gouttelettes lipidiques) en tant que cellules de la thèque folliculaire et de la glande interstitielle (Banks, 1993). L'organe est revêtu par un épithélium cuboïdal (anciennement épithélium germinatif ou épithélium de Balfour). Il s'agit de l'épithélium du péritoine viscéral, modifié et avec lequel il est en continuité sur le pourtour du mésovarium. Cet épithélium repose sur une fine membrane basale (Nicosia, Johnson, 1984), qui le sépare de la tunique albuginée (Tunica albuginea), mince couche de tissu conjonctif qu'il est parfois difficile de différencier du stroma ovarien avoisinant. Le cortex comporte de nombreux follicules à divers stades de développement et de nombreux corps jaunes, cellules interstitielles et éléments du stroma.

Le développement des organites ovariens peut être classé en différents stades, qui sont dans l'ordre : le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire, le follicule tertiaire aussi appelé cavitaire, le follicule mature ou de De Graff et enfin le corps jaune ou *Corpus luteum*. Ce dernier apparaît après l'ovulation et régresse à la fin de la gestation ou après la parturition. Il est temporaire et cyclique, jouant un rôle endocrinien crucial chez les femelles pubères.

La médulla constitue la zone vasculaire centrale de l'ovaire et abrite les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que les terminaisons nerveuses. Elle présente une structure conjonctive plus spongieuse que celle du cortex (Vaissaire *et al.*, 1977). On y retrouve quelques faisceaux de fibres musculaires lisses au niveau du hile dans le prolongement du mésovarium (Barone, Simoens, 2001), ainsi que des vestiges embryonnaires. Il s'agit de vestiges du *rete ovarii*, sous forme de courts cordons de cellules épithélioïdes (Banks, 1993).

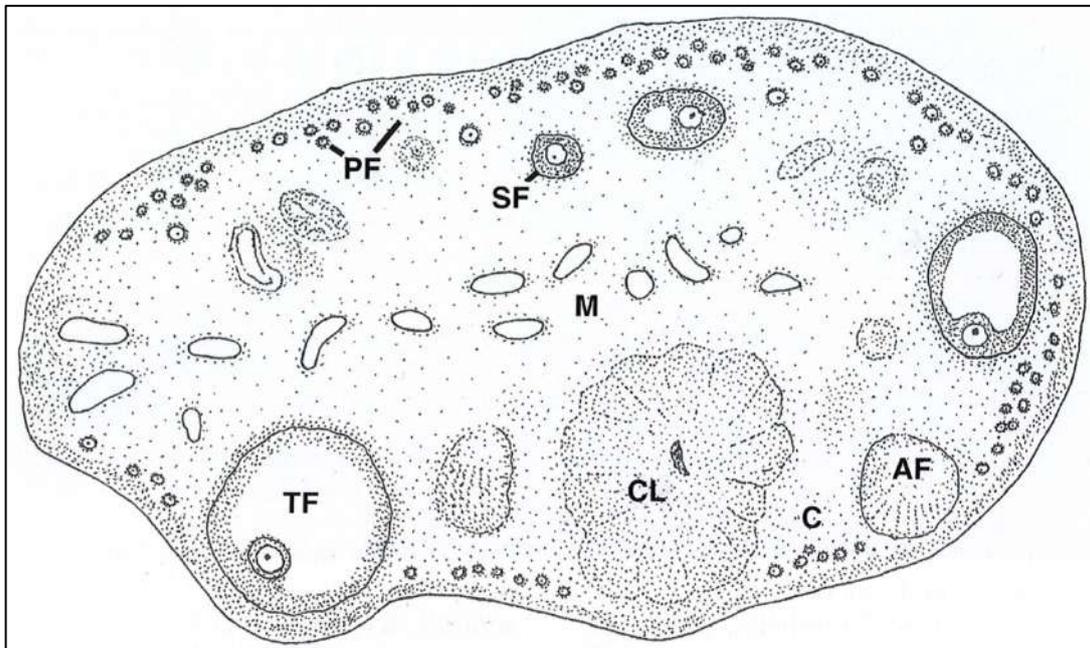


Figure 1: Schéma de la structure de l'ovaire chez les mammifères domestiques. *M* : médulla ; *C* : cortex ; *PF* : follicule primaire ; *SF* : follicule secondaire ; *TF* : follicule tertiaire ; *AF* : follicule atrétique ; *CL* : corpus luteum (Samuelson, 2007).

L'ovaire de la lapine présente l'ensemble des caractéristiques précédemment décrites, mais possède des spécificités notables.

La particularité la plus remarquable est le développement de la glande interstitielle qui occupe jusqu'à 4/5^{ème} de l'organe chez la femelle pubère (Barone, Simoens, 2001). Cette structure glandulaire est particulièrement développée chez cette espèce en comparaison de ce qui peut être observé chez les primates par exemple (Vaissaire et al., 1977), et notamment chez la femme chez qui elle occupe 1% de l'ovaire au même stade physiologique (Mossman *et al.*, 1964). La glande interstitielle est par ailleurs relativement proéminente chez la chienne, la chatte et les rongeurs, tandis qu'elle est totalement absente chez les autres espèces domestiques pubères (Dellmann *et al.*, 2006).

On retrouve également en grand nombre chez la lapine les "corps de Call et Exner", formations sphériques remplies de liquide apparenté au liquide folliculaire délimitées par des rosettes de cellules de la granulosa (Gosden *et al.*, 1989; Motta, 1965). Ces structures ont également été observées chez l'Homme, le singe rhésus, le cobaye et le mouton, tandis qu'elles sont absentes chez le bovin, le cochon, le rat brun, le chien ou encore le cheval. Les corps de Call et Exner sont éosinophiles, réticulés et présente une fine membrane périphérique. Les filaments et l'existence d'une membrane distinguent ces corps liquidiens de l'antrum. Ils se forment au stade du follicule pré-antral mais n'augmentent pas significativement de volume comme l'antrum. Le processus de mise en place de ces lacunes et leur rôle sont cependant méconnus. Leur étude a en effet été limitée à l'aide qu'ils peuvent apporter dans l'identification et le diagnostic des tumeurs des cellules de la granulosa chez l'Homme.

Parallèlement, il est à noter que le stroma chez la lapine est moins développé que chez d'autres espèces, telles que le cobaye ou les animaux de rente (Vaissaire *et al.*, 1977).

L'épithélium Germinatif présente aussi une particularité morphologique ; il comporte des cryptes, mais aussi de nombreuses villosités, que l'on ne retrouve sur aucun autre mésothélium extra-ovarien hormis celui de la rate. Ces processus villositaires sont constitués d'un épithélium pseudostratifié ou stratifié, évoquant la structure histologique de papillomes de surface, bien que parfaitement physiologiques chez le lapin (Nicosia et Johnson, 1984).

B. Organogénèse de l'ovaire et développement néonatal

L'ovaire se forme à partir des crêtes génitales à partir desquelles les cellules germinales migrent du 10^{ème} au 17^{ème} jour post-conception vers l'épithélium germinatif. L'épithélium progresse ensuite sous forme de cordons sexuels (ou "gonadiques") au sein du tissu conjonctif sous-jacent (Daniel-Carlier *et al.*, 2013). Ces cordons sexuels primaires contiennent à la fois des cellules épithéliales et des cellules germinales.

Parmi les composants du tissu conjonctif, les fibres de réticuline sont les premières à apparaître, et se développent du 17^{ème} jour du développement embryonnaire au jour 2 post-natal. Elles forment une membrane basale pour l'épithélium germinatif et les follicules, et isolent ainsi les cordons gonadiques du stroma environnant (Duke, 1947).

Les cordons sexuels composent le cortex primaire qui entoure un tissu d'origine mésodermique, la médulla primaire, elle-même envahie de cellules germinales suite au développement des cordons gonadiques primaires. Les cellules mésoblastiques se multiplient au niveau de l'insertion du ligament ovarien en suivant une disposition réticulée pour former le *rete ovarii*. Les ovocytes en région médullaire dégénèrent et laissent place aux vaisseaux et à des nombreuses cellules conjonctives qui envahissent la médulla, alors qualifiée de secondaire (Barone, Simoens, 2001).

Les fibres de collagène apparaissent ultérieurement, suivant une séquence similaire à celles des fibres de réticuline. Leur accumulation est notable dans l'albuginée et le stroma ovarien médullaire. De 4 à 13 jours après la naissance, l'albuginée se développe davantage et divise les cordons sexuels en unités plus petites. Du jour 15 au jour 60, la taille de l'ovaire augmente de façon significative. Les ovocytes sont isolés les uns des autres par des cellules épithéliales, futures cellules folliculeuses (ou folliculaires), ainsi que par des fibroblastes (Duke, 1947).

Les fibres élastiques n'apparaissent qu'à partir de 4 jours post-partum, principalement dans la portion de l'artère ovarienne située dans le hile.

C. L'ovogénèse et la folliculogénèse

L'ovogénèse et la folliculogénèse dans l'ovaire sont deux processus complexes et dynamiques étroitement liés. L'ovogénèse permet l'obtention d'un ovule fécondable à partir d'une cellule germinale (le gonocyte). La folliculogénèse consiste quant à elle à la formation et à la maturation des follicules. La capacité de l'ovaire à ovuler est une condition nécessaire pour considérer une femelle en capacité de se reproduire et donc

pubère. L'ovogénèse et la folliculogénèse sont par conséquent des processus centraux dans la maturation ovarienne.

L'ovogénèse se déroule en trois phases qui se superposent et sont communes à tous les mammifères : la multiplication mitotique, la maturation, durant laquelle les ovogonies entrent en méiose, et la croissance cytoplasmique (Monniaux *et al.*, 1997). La phase de multiplication des ovogonies (issues des gonocytes) a lieu durant la vie fœtale. L'entrée en méiose débute peu après la naissance et se prolonge sur les deux premières semaines de vie (Foote, Carney, 2000). Les ovocytes primaires (ovocytes I) obtenus dans cette étape sont des cellules sphériques et volumineuses. Chez les lapines âgées d'un jour, on trouve des images de noyaux d'ovocytes I aux stades pré-leptotène, leptotène et zygotène de la prophase I de la méiose. Quatre jours après la naissance, les ovocytes nus sont regroupés dans des nids au sein du cortex et présentent des noyaux au stade zygotène (Daniel-Carlier *et al.*, 2013). Les ovocytes primaires ainsi obtenus subissent une phase de dégénérescence intense, et ceux qui subsistent restent bloqués au stade diplotène (Monniaux *et al.*, 1997).

La folliculogénèse débute 14 jours après la naissance avec la formation des follicules primordiaux (Daniel-Carlier *et al.*, 2013). Ces derniers sont constitués d'un ovocyte I entouré d'une unique couche de 3 à 4 cellules folliculeuses aplaties, entourée d'une couche conjonctive appelée membrane de Slavjanski. Les follicules primordiaux restent quiescents pendant des périodes prolongées avant d'entrer, pour une faible partie d'entre eux, en croissance. La folliculogénèse et l'étape de maturation de l'ovogénèse sont donc superposées, la formation des follicules primordiaux ayant lieu en continuité avec l'obtention des premiers ovocytes I. Ainsi, chez les lapines âgées de 2 semaines, on retrouve à la fois des nids d'ovocytes primaires nus en périphérie du cortex, et des follicules primordiaux à l'interface cortico-médullaire (Hutt *et al.*, 2006).

Les follicules primordiaux sont hétérogènes et peuvent être séparés en deux types : les grands, bordés de cellules folliculaires cubiques, et les petits, avec des cellules aplaties. Chez l'homme et la souris, il est supposé qu'une transition se fait d'un type à l'autre au cours de la croissance folliculaire. Cependant, chez la lapine, ces deux populations se retrouvent dans des régions de l'ovaire différentes, avec les plus grands au centre, et chaque type peut initier une croissance folliculaire. Il se pourrait donc que l'hypothèse émise chez l'homme et la souris ne soit pas applicable au lapin et que ces deux types de follicules aient des origines embryonnaires légèrement différentes. Les follicules primordiaux mettent environ 6 à 8 jours pour doubler de taille (Monniaux *et al.*, 1997).

La folliculogénèse se poursuit avec la formation des follicules primaires, que l'on retrouve dès 18 jours post-partum (Daniel-Carlier *et al.*, 2013). L'ovocyte I entre en croissance et s'élargit, et les cellules folliculeuses se réorganisent en une couche cuboïde. L'espace folliculo-ovocyttaire se transforme en zone pellucide.

Au stade de follicule secondaire, observé dès 6 semaines (Hutt *et al.*, 2006), les cellules folliculeuses se développent en plusieurs couches autour de l'ovocyte formant la granulosa. Le stroma périfolliculaire, séparé de la granulosa par une membrane basale, commence à se différencier en cellules de la thèque interne, qui, bien que spécialisées pour la production d'hormones, dérivent du tissu conjonctif. A l'âge de 6 semaines, l'ovaire comporte des follicules secondaires dans lesquels on peut observer

des cellules de la thèque bien différenciées, séparées de la granulosa par une membrane basale, ainsi que quelques follicules pré-antraux (Hutt *et al.*, 2006). La membrane de Slavjanski qui sépare la thèque interne de la granulosa est composée de laminine, de collagène de type IV, d'entactine et de fibronectine. Elle s'épaissit au cours de la croissance folliculaire par dépôt de matériel aussi bien du côté de la thèque que de la granulosa (Duke, 1947). C'est à partir du follicule pré-antral que l'on observe des corps de Call et Exner au sein de la granulosa. L'ovocyte a atteint sa taille maximale au stade pré-antral.

Chez le follicule tertiaire ou antral, l'ovocyte n'est plus en position centrale mais excentrée. Les différentes vacuoles de liquide folliculaire, hormis les corps de Call et Exner, ont conflué pour former l'antrum. On observe des cellules de la granulosa disposées de façon radiées autour de l'ovocyte, formant la *corona radiata*, qui rattache l'ovocyte au reste de la granulosa. Lors des étapes précédentes, la croissance du follicule était principalement assurée par la multiplication des cellules de la granulosa. Lors de la phase terminale de la croissance folliculaire, la prolifération de ces dernières ralentit. L'élargissement de l'antrum contribue ensuite à la croissance folliculaire. On retrouve de petits follicules antraux chez environ 25% des lapines New Zealand vers l'âge de 8 semaines, et ils sont présents chez l'ensemble des femelles âgées de 12 semaines (Hutt *et al.*, 2006).

Le follicule atteint arrive à maturité avec le follicule de De Graaf, caractérisé par une cavité remplie de liquide folliculaire. Les thèques interne et externe sont bien différenciées. La première, plus fine, comporte des cellules stéroïdogènes et des capillaires anastomosés au stroma ovarien, appelé plexus capillaire interne. La seconde est épaisse, composée de fibroblastes, de myocytes lisses, et de cellules nerveuses (Monniaux *et al.*, 1997).

Au moment de l'ovulation, des modifications notables surviennent dans les cellules de la granulosa, avec des changements morphologiques des mitochondries, l'accumulation de réticulum endoplasmique agranulaire et de lysosomes.

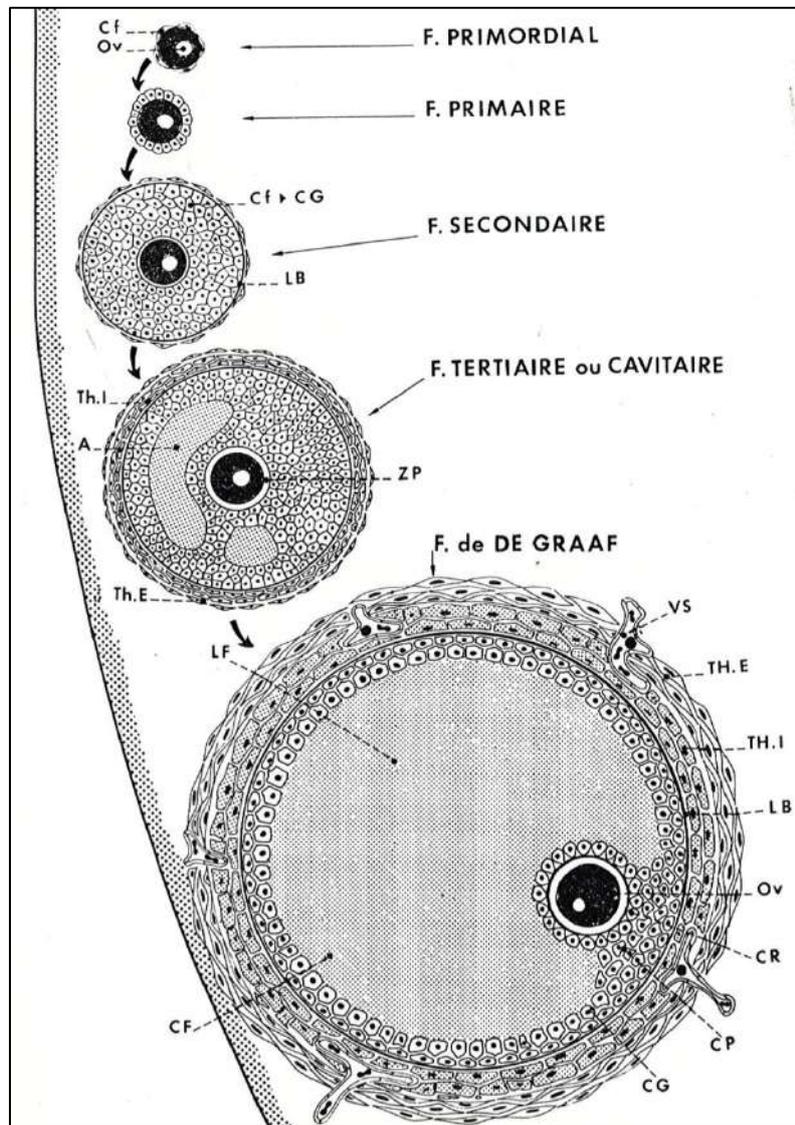


Figure 2 : Schéma des différents stades du développement folliculaire. A : antrum ; Cf : cellules folliculeuses ; CF : cavité folliculaire ; CG : cellules de la granulosa ; CP : cumulus proliger ; CR : corona radiata ; LB : lame basale ; LF : liquor folliculi (liquide folliculaire) ; Ov : ovocyte ; TH.E : thèque externe ; TH.I : thèque interne ; VS : vaisseau sanguin ; ZP : sone pellucide (Vaissaire et al., 1977).

La croissance folliculaire (Figure 2) est un processus continu de la période pré-pubertaire à la sénescence sexuelle de l'individu. L'ensemble des follicules qui entrent en croissance proviennent du pool initial de follicules primordiaux. Cependant, 99% des follicules en croissance n'atteignent jamais le stade pré-ovulatoire et dégénèrent par atrophie. Chez la lapine, la durée totale de la croissance folliculaire est d'environ 97 jours. Les premiers stades de croissance sont les plus longs, tandis que le développement du follicule antral est d'environ 10 jours (Monniaux *et al.*, 1997).

Le processus de folliculogénèse a par ailleurs une influence notable sur le stroma ovarien. Le follicule en croissance peut être en quelque sorte comparé à une tumeur qui modifie son environnement au cours de son développement, avec de façon similaire l'intervention de phénomènes de protéolyse au niveau de la thèque, qui impliquent des métalloprotéinases et leurs inhibiteurs (Monniaux *et al.*, 1997).

D. La formation de la glande interstitielle

Initialement décrite par Limon en 1902, la glande interstitielle est une structure ovarienne commune à tous les mammifères (Mossman *et al.*, 1964). Toutefois, le volume qu'elle occupe au sein de l'ovaire est très variable d'une espèce à l'autre. Le lapin, est donc l'espèce indiquée pour l'étude de ce tissu.

La glande interstitielle est l'une des trois structures glandulaires observées dans les ovaires des mammifères avec la glande "thécale" et les cellules lutéales. La glande thécale correspond à la thèque interne des follicules matures. Les cellules lutéales appartiennent au corps jaune et sont issues des cellules de la granulosa des follicules après ovulation (Mossman *et al.*, 1964). La glande interstitielle est l'analogue des cellules de Leydig chez le mâle (Miyabayashi *et al.*, 2015).

La glande interstitielle est depuis longtemps reconnue comme un tissu stéroïdogène, et en partage les caractéristiques ultra-structurales : un réticulum endoplasmique lisse, des mitochondries avec de nombreuses crêtes tubulaires, et un cytoplasme riche en gouttelettes lipidiques (Mossman *et al.*, 1964). Ces caractéristiques ultra-structurales ont été utilisées pour tenter de déterminer l'âge auquel se développe ce tissu glandulaire. La fonction endocrine de la glande interstitielle sera abordée plus en détails dans la partie consacrée à la physiologie de l'ovaire.

L'origine de la glande interstitielle a longtemps été discutée, et il est possible qu'elle diffère en fonction des espèces, ce qui rend la compréhension de son processus de mise en place plus difficile (Vaissaire *et al.*, 1977). La glande interstitielle du lapin proviendrait des ovogonies atrétiques, de la granulosa des follicules pré-antraux atrétiques, de la thèque interne et de la granulosa des follicules de de Graaf atrétiques (Guraya, Greenwald, 1964). Néanmoins, la théorie selon laquelle cette glande serait issue uniquement de la thèque interne des follicules atrétiques fait plus largement consensus. Il s'avère cependant qu'une structure glandulaire interstitielle peut être également observée chez des femelles impubères avant l'apparition de follicules cavitaires. Ces cellules ne peuvent donc pas être issues de la thèque interne. Mori et Matsumoto ont alors différencié deux types de glande interstitielle : la glande « primaire » qui désigne celle qui se développe avant l'âge de 3 mois et donc avant l'atrésie des grands follicules, et la glande « secondaire » qui se forme chez les femelles âgées de 3 mois ou plus et dériverait de la thèque interne de follicules atrétiques.

Contrairement à la glande interstitielle secondaire, l'origine de la glande interstitielle primaire n'est pas claire. La première hypothèse émise supposait que la glande primaire était d'origine épithéliale, plus précisément de cordons médullaires, cordons sexuels primaires ramifiés et contenant des cellules germinales primordiales, et de nids extrafolliculaires de cellules de la granulosa (Mori, Matsumoto, 1970). D'autres auteurs ont proposé une origine mésenchymateuse, purement stromale (Deanesly, 1972; Guraya, 1978) et composée de cellules fibroblastiques situées à proximité de capillaires et sans lien avec les follicules. Plus récemment, il a été proposé que la glande interstitielle primaire, qualifiée d'interstitium fœtal et juvénile, dériverait soit des cordons médullaires et des follicules médullaires, soit de cellules mésenchymateuses (Barone, Simoens, 2001). Enfin, le groupe de travail d'anatomo-pathologistes INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions

Project) dans son manuscrit consacré aux lésions chez le lapin mentionne brièvement les deux types glandulaires sans apporter d'information supplémentaire récente (Bradley *et al.*, 2021).

Chez les animaux âgés de 1 à 1,5 mois, aucune structure rappelant la glande interstitielle n'est observée. Les cellules des cordons médullaires et les amas de cellules de la granulosa comportent des cytoplasmes modérément abondants, avec un réticulum principalement granulaire et de très rares gouttelettes lipidiques (Mori et Matsumoto, 1970).

Entre 2 et 2,5 mois, les nids granulosiques ainsi que les cellules des cordons médullaires observés chez les femelles plus jeunes présentent désormais un cytoplasme plus abondant, avec réticulum endoplasmique lisse et des gouttelettes lipidiques en grand nombre. On retrouve des groupes de ces cellules dans la médulla ainsi qu'en zone interfolliculaire. A mesure que les cellules glandulaires interstitielles se différencient, elles migrent dans le stroma environnant (Mori, Matsumoto, 1970). L'utilisation d'huile rouge O a permis de mettre en évidence les lipides synthétisés et ainsi d'évaluer l'apparition de la glande interstitielle primaire à partir de l'âge de 50 à 55 jours (Deanesly, 1972).

Dès 3 mois, les ovaires présentent des follicules tertiaires dont certains sont en cours de dégénérescence. Cette atrophie se caractérise d'abord par la dégénérescence des cellules de la granulosa et l'hypertrophie cytoplasmique des cellules de la thèque interne, dans lesquelles des lipides s'accumulent. Ensuite, les cellules de la granulosa et l'ovocyte disparaissent, laissant la membrane basale de Slavjanski irrégulière, épaissie et hyaline. L'antrum réduit progressivement de taille, entouré de petites cellules disposées en rayonnement avec une vascularisation riche, et des cellules hypertrophiées de la thèque interne. La glande interstitielle dite secondaire semble dériver de ces petites cellules (Mori, Matsumoto, 1973). Au cours de leur différenciation, les cellules de la thèque interne adoptent des morphologies variées, passant d'une forme fibroblastique à une forme épithélioïde (Deanesly, 1972). Une faible activité enzymatique est détectée dans la thèque interne des follicules atrophiques, et augmente après la dégénérescence de la granulosa, ce qui coïncide avec leur différenciation progressive. Les cellules de la glande interstitielle primaire sont encore présentes au sein de stroma médullaire et entre des follicules de petites tailles. Avec l'atrophie des follicules antraux qui se poursuit, la glande interstitielle secondaire s'accumule et remplace progressivement la glande interstitielle primaire.

Chez les lapines âgées de 6 mois, la majorité de l'ovaire est occupée par la glande interstitielle secondaire, caractérisée par une importante vascularisation et des cellules avec un cytoplasme abondant et de nombreuses gouttelettes lipidiques.

La glande secondaire est constituée de grandes cellules polygonales avec des noyaux ronds et vésiculaires et un cytoplasme abondant et éosinophile contenant de nombreuses gouttelettes lipidiques (Bradley *et al.*, 2021).

Une hétérogénéité des cellules de la glande interstitielle a été déterminée chez la souris à partir de la différence d'expression de certains gènes. Ainsi, au moins 2 types de cellules ont été identifiées, de façon similaire à ce qui avait été observé avec les cellules de Leydig (Miyabayashi *et al.*, 2015). Bien qu'aucun sous-type précis de

cellules de la glande interstitielle n'ait été identifié chez la lapine, une certaine hétérogénéité de ces cellules a toutefois été observée. Elles peuvent présenter des tailles, des quantités d'organites ou de cytoplasme variées (Koering, Sholl, 1978).

Chez la femme, une plasticité et une réversibilité de la glande interstitielle a été observée, avec un retour à un état stromal par perte des gouttelettes lipidiques et régression du cytoplasme (Guraya, 1967). Bien que cette plasticité du tissu glandulaire n'ait pas été démontrée chez la lapine, il est possible qu'elle soit commune à d'autres espèces de mammifères.

La maturine, une protéine de 37kDa spécifique de la glande interstitielle, a été identifiée (Washenik, Dunbar, 1988). Il s'agit d'une protéine très abondante dans l'ovaire des femelles matures, trouvée en plus grande quantité que l'actine. Cependant, elle n'est détectée qu'à partir de 18 semaines et sert donc davantage d'indicateur précoce de la puberté que de marqueur pour surveiller le développement des glandes interstitielles.

La glande interstitielle a la particularité d'être la structure glandulaire qui se maintient le plus longtemps chez la lapine puisqu'elle apparaît bien avant la puberté. Une fois entièrement développée, cette glande connaît des variations morphologiques et ultra-structurales en fonction du cycle ou du stade physiologique. Néanmoins, contrairement aux autres structures glandulaires de l'ovaire, elle ne disparaît pas de façon cyclique. La persistance de cette glande ainsi que son abondance tendent à indiquer qu'elle détient un rôle prépondérant dans la production stéroïdienne chez la lapine.

Après avoir analysé de manière indépendante le développement des diverses composantes de l'ovaire chez la femelle pré-pubertaire, les travaux d'Andersson et Meurling (1977) permettent d'avoir une vision plus globale des stades de développement successifs. Ces auteurs décrivent la structure générale de l'ovaire, et notamment le volume relatif occupé par les différentes structures. Cependant, ces observations ont été réalisées sur des lapines sauvages et il a été admis que leur âge était probablement surestimé en raison de la méthode utilisée pour estimer l'âge des animaux. Ces résultats permettent cependant de visualiser l'apparition et la progression du tissu glandulaire interstitiel chez le lapin sauvage dès l'âge de 10 semaines (Figure 3). Plus précisément, au stade I (10 à 20 semaines), on retrouve une épaisse zone corticale de follicules primordiaux avec une zone sous-jacente de follicules primaires et secondaires. Les follicules tertiaires ponctuellement observés sont en position centrale. Il y a une répartition centripète des follicules selon leur stade de développement. La vascularisation développée de la médulla lui confère un aspect de filet ou de toile. On peut y observer des petits cordons épithélioïdes, vestiges du *rete ovarii*. Au stade II (20 semaines), la zone corticale contenant les follicules primordiaux s'amincit, comprimée entre l'albuginée et une zone de follicules primaires et secondaires, dont l'épaisseur excède rarement deux follicules. Les follicules tertiaires sont plus nombreux. Les premiers follicules atrétiques sont visibles, caractérisés par des membranes basales hyalines épaissies et entourées d'anciennes cellules de la thèque interne « lutéinisées » en glande interstitielle. Au stade III (au-delà de 30 semaines), l'atrésie des follicules antraux devient plus intense. La zone occupée par les follicules primordiaux s'est encore fortement amincie. Les follicules

primaires et secondaires sont davantage dispersés que dans les étapes précédentes du développement. La glande interstitielle secondaire s'étend sous forme de cordons au sein du stroma en supplément des groupes de cellules clairement issues des follicules atrétiques. Au stade IV, il y a un développement marqué de la glande interstitielle secondaire qui s'infiltré dans la médulla et limite l'espace qu'elle occupe. Tous les follicules, à l'exception des follicules primordiaux, sont dispersés dans la masse compacte constituée par le tissu interstitiel. Enfin, le stade V représente le stade ovulatoire que l'on retrouve chez les femelles devenues pubères. Cette étape est marquée par la prédominance du tissu glandulaire interstitiel secondaire. La relation topographique entre la glande interstitielle et le tissu dont elle dérive, à savoir les follicules atrétiques, devient difficilement identifiable.

Cette étude des stades de développement ovarien offre une perspective temporelle sur les changements structuraux, mettant en évidence une corrélation entre l'âge et le développement ovarien jusqu'à environ 30 semaines. Il est observé que les lapines nées à différents moments de la saison de reproduction ne présentent pas de différences significatives jusqu'au stade IV, suggérant une maturité ovarienne relativement indépendante des conditions environnementales jusqu'à cette étape.

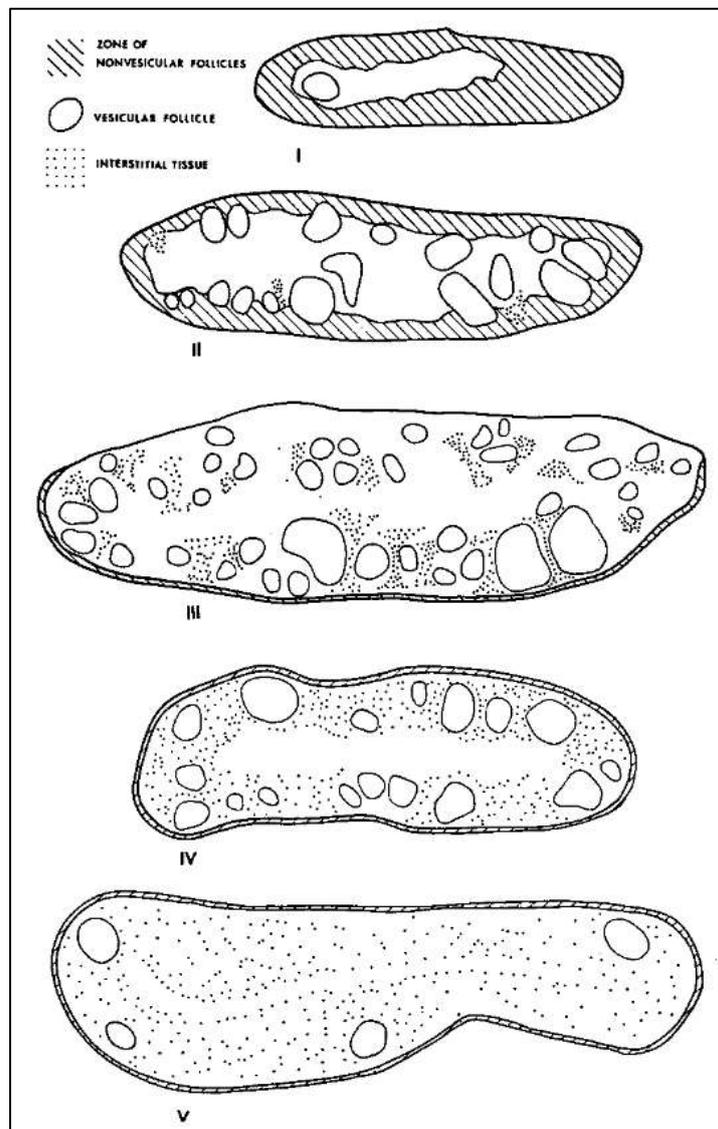


Figure 3: Représentation schématique de la structure de l'ovaire en fonction de leur âge estimé (Stades I à V) (Andersson et Meurling, 1977).

Dans ce paragraphe, nous avons abordé l'histologie de l'ovaire de la lapine, de son organogénèse à sa structure finale chez la femelle pubère, en explorant les spécificités qui le différencient des autres espèces de mammifères domestiques et de laboratoire, aussi bien du point de vue morphologique que dans la chronologie de son développement (Figure 4).

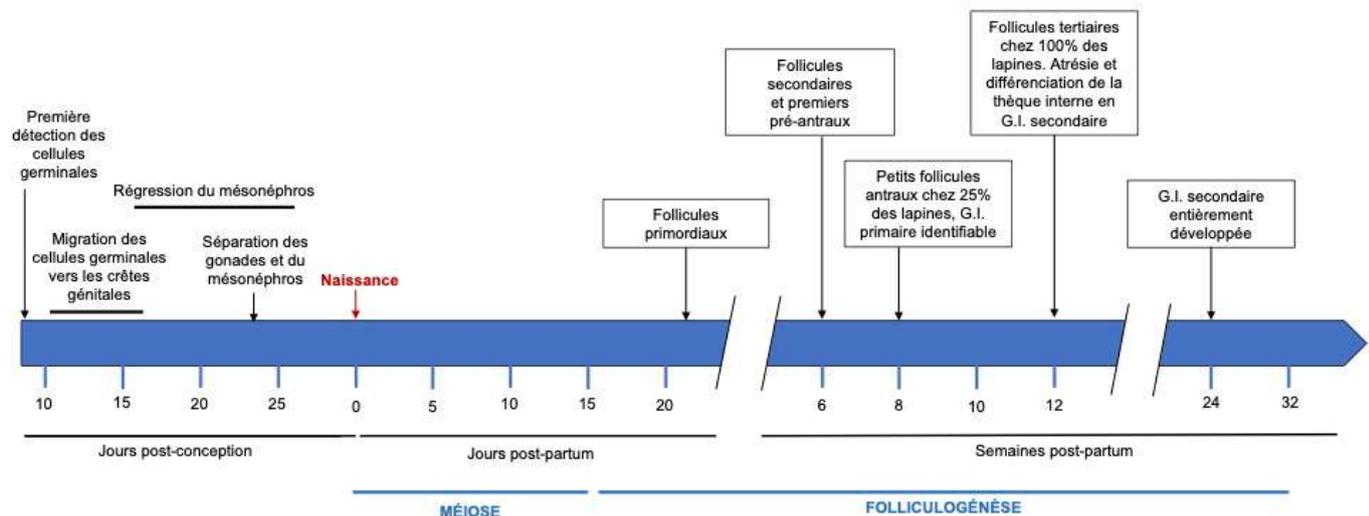


Figure 4: Frise chronologique résumant les étapes clés du développement de l'ovaire de la lapine de l'organogénèse à la puberté. G.I. : glande interstitielle. D'après Daniel-Carlier et al., 2013, Hutt et al., 2006, et Mori et Matsumoto, 1970, 1973.

Nous allons maintenant aborder la physiologie de cet organe, afin de mettre en lumière les différentes interactions intercellulaires et les facteurs externes impliqués dans la maturation ovarienne, mais aussi le rôle des différentes structures de l'ovaire dans la physiologie de la reproduction.

II. Physiologie ovarienne chez la lapine

A. Généralités sur la physiologie de la reproduction

Le lapin est depuis longtemps un animal d'intérêt zootechnique, élevé pour sa chair, pour sa fourrure ainsi que pour la recherche. Par conséquent, la physiologie de la reproduction de cette espèce a été étudiée à de nombreuses reprises. D'une part, une bonne connaissance de son activité et comportement sexuel permet d'améliorer le rendement des élevages et leur productivité. D'autre part, en tant que modèle animal en pathologie et toxicologie de la reproduction pour l'homme, la connaissance de la physiologie de la reproduction est nécessaire, à la fois pour faciliter la mise en place des protocoles et la gestion des femelles élevées, mais aussi pour permettre la comparaison avec la physiologie humaine et donc la portée potentielle des résultats obtenus dans ce domaine.

Dans le cadre d'une étude histologique des ovaires de cette espèce, il est important de positionner le développement de cet organe dans le contexte physiologique en intégrant l'influence réciproque du système endocrinien hypothalamo-hypophysaire et de la fonction hormonale de l'ovaire.

1. Acquisition de la puberté

Les lapines atteignent la puberté entre 4 et 9 mois, avec une grande variabilité en fonction des races (Harcourt-Brown, 2003). Les petites races sont plus précoces que les races de plus grand format. Ainsi, les Dutch Belted sont pubères vers 16 semaines d'âge tandis que les New Zealand le sont autour de 24 semaines (Foote, Carney, 2000). Le poids est souvent un meilleur indicateur que l'âge pour attester du stade de développement des lapines. En moyenne, elles entrent dans la puberté lorsqu'elles atteignent un poids équivalent à 70-75% de leur poids adulte. Cependant le comportement sexuel seul, c'est-à-dire l'acceptation du mâle, n'est qu'un signe précurseur chez la lapine et ne garantit pas la capacité à ovuler et à conduire une gestation (Lebas *et al.*, 1997).

2. Cycle sexuel

Le lapin est une espèce polytoque, qui a la particularité d'avoir une ovulation provoquée par l'accouplement (Vaissaire *et al.*, 1977). Du fait de cette spécificité, l'existence d'un cycle sexuel régulier chez la femelle a longtemps été controversée.

Certains auteurs considéraient que la lapine présentait un œstrus prolongé, voir quasi permanent, permis par des conditions environnementales profitables et un apport nutritionnel suffisant. Il existe des variations saisonnières de l'activité sexuelle chez les femelles sauvages mais elles sont rarement observées chez les femelles domestiques (Weisbroth *et al.*, 2013).

D'autres auteurs ont déterminé que la lapine avait un cycle sexuel monophasé, avec une périodicité nettement plus courte. Ce type de cycle particulier est également nommé « poly-œstrus », la femelle étant capable de revenir en chaleurs plusieurs fois par an, peu importe la saisonnalité. Dans ce cas de figure, on dit que la femelle est « réceptive » en phase d'œstrus, et non réceptive en dehors. En présence du mâle, une courte période de poursuite a lieu, puis la lapine en œstrus se met en position de lordose afin de faciliter le coït (Vaissaire *et al.*, 1977). A contrario, une femelle non réceptive fuit le mâle, garde la queue baissée et peut se montrer agressive (Lebas, 2000).

Si chez les espèces de mammifères à ovulation spontanée la durée du cycle ovarien est généralement bien identifiée (4 jours chez le rat femelle, 17 jours chez la brebis et 21 jours chez la vache), l'intervalle entre les œstrus est variable chez la lapine (Vaissaire *et al.*, 1977). D'après Myers et Poole (1962), les femelles sauvages redeviennent réceptives environ tous les 7 jours contre 4 à 6 jours pour les femelles domestiques. Selon Harcourt-Brown (2003), les périodes de réceptivité de la lapine

durent entre 14 et 16 jours, entrecoupées de périodes de non réceptivité de 1 à 2 jours. Selon l'étude de une autre étude, les lapines présentent une grande variabilité à la fois inter et intra-individuelle de la durée des phases de réceptivité (Moret, 1980). Ainsi, certaines femelles présentent des phases de réceptivité très longues, jusque 28 jours, entrecoupées de périodes de non réceptivité très courtes, tandis que d'autres présentent des œstrus de seulement 2 jours avec des phases de non réceptivité plus longues. Enfin certaines alternent des phases de réceptivité de 12 jours avec des phases de seulement 2 jours (Figure 5).

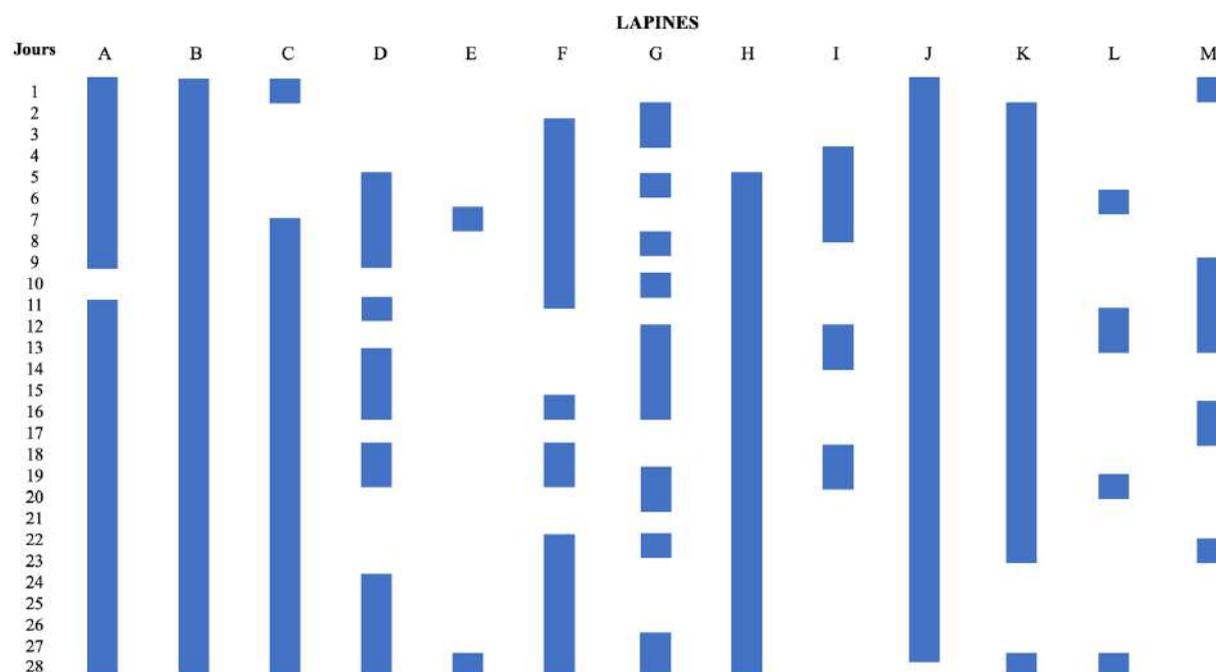


Figure 5 : Durée des phases de réceptivité (en bleu) et de non réceptivité (incolore) des lapines pubères nullipares. Adapté de Moret, 1980.

Certains auteurs ont observé une augmentation du nombre de cellules épithéliales kératinisées sur les frottis vaginaux des femelles au cours de l'œstrus (Myers, Poole, 1962), néanmoins cette méthode n'est pas fiable pour prévoir l'œstrus des lapines (Ola, Oyegbade, 2012). L'aspect de la vulve peut être corrélé à la probabilité d'acceptation du mâle, avec un taux compris entre 90 et 100% lorsqu'elle est rouge et turgescence (Diaz *et al.*, 1988), bien que la fiabilité de ce critère morpho-anatomique soit discuté (Vaissaire *et al.*, 1977).

1.1 Régulation du cycle sexuel

a) Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs influencent le cycle sexuel des lapines. La proximité avec les mâles est un premier facteur déterminant (Ola, Oyegbade, 2012). En effet, les femelles qui ne sont pas accouplées avec des mâles pendant de longues périodes entrent dans une « quiescence reproductive », et présentent des ovaires de taille réduite, pourvus uniquement de follicules de petite taille. A l'opposé, certaines femelles sont observées

en pseudo-gestation en l'absence de coït. On parle de femelle en pseudo-gestation lorsque celle-ci présente des signes comportementaux et hormonaux évocateurs d'une gestation sans pour autant qu'il y ait eu fécondation, avec notamment la persistance d'un corps jaune suite à l'ovulation, et parfois une lactation. Dans ce cas, les stimuli sensoriels que constituent les signaux visuels et olfactifs suffisent à provoquer l'ovulation. D'autres facteurs influencent le cycle sexuel de la lapine, parmi lesquels le stress (Darwish, 2008), la ration alimentaire (Fortun-Lamothe, 2006), ou encore l'exposition à la lumière (Caba *et al.*, 2018; Sellix, 2013).

b) Régulation hormonale

Le cycle sexuel de la lapine est principalement régulé par l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophyso-gonadique qui est lui-même influencé par les facteurs externes mentionnés précédemment (Figure 6). L'hypothalamus produit la GnRH (gonadotropin releasing hormone), qui elle-même provoque la production de FSH (follicule stimulating hormone) et de LH (luteinizing hormone) par l'ante-hypophyse.

Chez la lapine, dont l'ovulation est provoquée, c'est le coït qui engendre la libération de GnRH et la décharge préovulatoire de LH qui en résulte (Karsch *et al.*, 1997). Les mécanismes neuronaux responsables de la libération de GnRH chez la lapine sont peu connus. Une étude récente suggère l'implication du β NGF (beta nerve growth factor) (Garcia-Garcia *et al.*, 2020).

Chez les lapines prépubères, les taux circulants de FSH et de LH ne sont pas synchrones, ce qui suggère des modes de régulation différents pour ces deux hormones. Par ailleurs, l'augmentation des gonadotrophines ne serait pas liée de façon évidente au déclenchement de la puberté chez la lapine (De Turckheim *et al.*, 1983).

L'œstrus et le comportement sexuel associé résulte d'une concentration suffisante en œstrogènes (17- β -œstradiol et œstrone), produites par la thèque interne des follicules. La croissance et la maturation d'un nombre suffisant de follicules est donc indispensable pour la réceptivité de la lapine (Lebas *et al.*, 1997).

La progestérone, produite par les corps jaunes formés après les ovulations permet le maintien de la gestation. La glande interstitielle contribue également à la production de progestérone (Davies, Broadus, 1968; Mori, Matsumoto, 1970; Washenik, Dunbar, 1988).

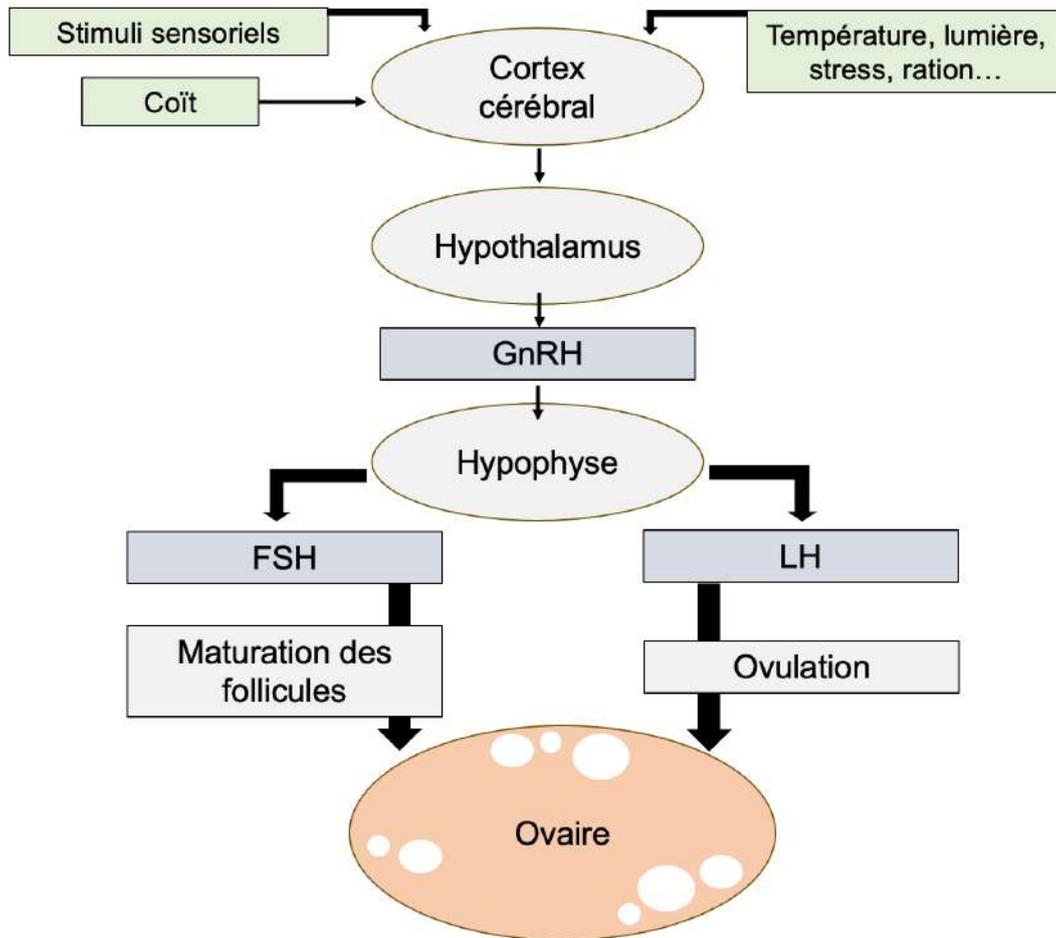


Figure 6 : Schéma simplifié de l'axe gonadotrope chez la lapine, adapté de Quinton et Egron, 2001. GnRH: gonadotropin releasing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone.

L'axe gonadotrope n'est pas le seul à participer à la régulation de la reproduction. Des hormones métaboliques (leptine, ghréline), vasoactives (ocytocine, arginine-vasotocine, endothéline-1), l'ACTH ou encore des perturbateurs endocriniens bactériens ou végétaux peuvent également influencer le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le développement ovarien (Baláži *et al.*, 2019; Sirotkin *et al.*, 2014).

B. Physiologie et maturation ovarienne

1. Activation et croissance folliculaire

Les mécanismes qui permettent la formation des ovocytes primaires et l'initiation de la croissance folliculaire ont été particulièrement étudiés chez le rat, l'ovine et le bovin (Fair, 2003; Monniaux *et al.*, 1997). Les données concernant spécifiquement le lapin sont limitées.

Les interactions entre les cellules germinales et somatiques sont nécessaires à la différenciation de ces dernières en cellules de la granulosa et donc à la mise en place des follicules primordiaux. La communication paracrine a en effet un rôle majeur dans les premières étapes de la folliculogénèse, puisque la vascularisation des follicules lors des premiers stades de développement est peu développée. La formation des

follicules primordiaux serait régulée par de nombreux facteurs : le récepteur c-kit, son ligand, les protéines de liaison à l'IGF-I (Insuline Like Growth Factor 1), ainsi que des membres de la famille TGF- β (Transforming Growth Factor beta) (Fair, 2003).

De façon similaire, l'entrée en croissance des follicules primordiaux et leur croissance jusqu'au stade pré-antral serait régie par divers facteurs de croissance, ainsi que par le récepteur c-kit, l'IGF-I, l'AMH (Hormone Antimüllérienne) et l'expression du GDF-9 (Growth Differentiation Factor) par l'ovocyte. Le β NGF participe également à plusieurs étapes du développement folliculaire (Rebollar *et al.*, 2023).

La communication de l'ovocyte avec les cellules de la granulosa qui l'entourent est permise par de nombreuses jonctions lacunaires composées de protéines de la famille des connexines. Cette caractéristique peut être observée sur des prélèvements d'ovaire traités par immunohistochimie avec le marqueur de croissance PCNA (prolifération cell nuclear antigen). En effet, les cellules de la granulosa qui présentent la plus forte activité mitotique et participent activement à la croissance folliculaire sont les plus proches de l'ovocyte (Hutt *et al.*, 2006).

La croissance folliculaire terminale est par contre strictement dépendante des gonadotrophines. La LH est absolument nécessaire à l'ovulation mais est également fondamentale pour le bon déroulement de la croissance et de la maturation folliculaire, en synergie avec la FSH. En effet, son inhibition engendre des altérations sur la structure histologique de l'ovaire et de ses follicules, ainsi que la diminution du nombre de follicules en croissance (Pineda *et al.*, 1968). La FSH a un rôle clef dans la croissance et la maturation du follicule. Elle augmente notamment l'expression de ses propres récepteurs et de ceux à la LH au niveau des cellules de la granulosa, qui remplace progressivement la FSH dans son rôle de soutien de la croissance folliculaire. FSH et LH contrôlent également l'activité stéroïdogène de l'ovaire.

2. Mécanismes de la dominance folliculaire

Chez les espèces qui possèdent un cycle œstral, les vagues de croissance folliculaire résultent des fluctuations de concentrations circulantes de FSH qui régulent la transition vers le développement folliculaire terminal. Chez la lapine, il n'existe pas de pattern cyclique bien identifié de la libération de gonadotrophines, ce qui suggère un mécanisme différent de régulation. La régulation intra-folliculaire aurait une importance capitale. Ainsi, une fois qu'un nombre adéquat de follicules matures est atteint, ceux-ci inhibent la croissance des autres follicules qui n'atteignent pas un diamètre supérieur à 600 à 700 μ m, entraînant leur atrophie. Seuls les follicules sélectionnés pour remplacer les follicules matures devenus atrétiques peuvent croître à leur tour. Les follicules matures survivent entre 7 et 10 jours avant d'entrer en atrésie si l'ovulation n'a pas lieu (Kranzfelder *et al.*, 1984).

L'équilibre des follicules avec leur environnement paracrine et endocrine est fragile. Ceux qui ne sont pas adaptés à cet environnement dégénèrent par atrésie à chaque étape du développement, en faveur des quelques follicules dominants, qui sont finalement des exceptions.

C. Implication de la glande interstitielle la fonction endocrine de l'ovaire

Le volume occupé par la glande interstitielle chez la lapine adulte pose question sur son importance dans la fonction endocrinienne de l'ovaire. Le tissu glandulaire interstitiel de la lapine produit des progestagènes, et c'est d'ailleurs la seule espèce connue dans ce cas de figure (Guraya, 1978). Il produit en particulier de la 20α -hydroxyprogestérone (20α -OHP), un dérivé de la progestérone. Cette progestagène a une affinité moindre pour les récepteurs à la progestérone. Son rôle est méconnu chez la lapine du fait de sa production concomitante avec celle de progestérone. Il a cependant été observé que son action seule ne suffirait pas au maintien d'une gestation chez la lapine (Keyes, Nalbandov, 1968).

La LH serait responsable du maintien de la glande interstitielle et augmenterait son activité de synthèse de progestagènes (Guraya, 1978).

Bien que la majorité des auteurs s'accordent à dire que la glande interstitielle de la lapine produit en majorité de la progestérone et de l' 20α -OHP, certains auteurs envisagent qu'elle soit également capable de produire des œstrogènes et des androgènes en fonction du stade physiologique de la femelle (Guraya, 1978), ou que le produit principal de cette glande ne soit ni un androgène, ni une progestagène, ni un œstrogène (Mossman *et al.*, 1964).

Le rôle de la glande interstitielle du lapin reste donc encore méconnu, bien qu'elle possède des caractéristiques uniques chez cette espèce, tant par son développement conséquent que par sa production de progestagènes.

SECONDE PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

Cette étude vise à décrire l'histologie de l'ovaire chez la lapine New-Zealand White, de la période néonatale à la puberté.

MATERIEL ET METHODES

A. Considérations éthiques

En respectant le principe des 3Rs (Remplacer, Réduire, Raffiner) appliqué à l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques, les lapines de cette étude préalablement impliquées dans le cadre d'un protocole expérimental ont toutes fait l'objet de demandes d'autorisations de projet APAFIS acceptées par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la Recherche. Les animaux provenaient de deux centres de recherche, l'un public (IE GenPhySE, région Toulousaine, France), l'autre privé (Charles River Laboratories RMS, France). Il s'agissait d'animaux surnuméraires et destinés à l'euthanasie. Les prélèvements d'ovaires ont été effectués soit sous anesthésie générale fixe, associée à une analgésie appropriée, soit suite à une

euthanasie réalisée par un opérateur expérimenté. Les lapines anesthésiées étaient réutilisées dans le cadre de travaux pratiques d'ovariectomies réalisées par les étudiants de l'ENVT sous la supervision de l'unité pédagogique de chirurgie. En fin de travaux pratiques, les animaux étaient euthanasiés.

B. Animaux

Les lapines utilisées sont toutes de la race New Zealand White mais de deux souches différentes en fonction de leur élevage d'origine. Pour le centre privé, il s'agit de la souche 052, tandis qu'il s'agit de la 1777 pour le centre public.

Les ovaires utilisés pour cette étude proviennent de lapines de race New Zealand, âgées de 9 jours à 30 semaines, couvrant ainsi la période de la naissance à la puberté, dont les effectifs et l'élevage d'origine sont précisés dans le tableau ci-après (Tableau 1). Les choix d'âges ont été adaptés en fonction de la disponibilité des femelles prélevées.

Un numéro d'identification a été attribué à chaque femelle associé à la date des prélèvements. Les ovaires droits et gauche ont systématiquement été placés dans des pots individuels.

Les ovaires ont été placés dans du formaldéhyde à 4% juste après leur prélèvement.

Age	N° d'identification	Elevage d'origine
9j	21-1042	Centre public
9j	21-1043	
9j	21-1044	
9j	21-1045	
9j	21-1046	
9j	21-1047	
10j	23-0479	Centre privé
10j	23-0480	
10j	23-0481	
10j	23-0482	
10j	23-0483	
10j	23-0484	
18j	21-1048	Centre public
18j	21-1049	
18j	21-1050	
18j	21-1051	
18j	21-1052	
18j	21-1053	
26j	21-1054	Centre public
26j	21-1055	
26j	21-1056	
26j	21-1057	
26j	21-1058	
26j	21-1059	
6 sem	23-0497	Centre public
6 sem	23-0498	
6 sem	23-0499	
6 sem	23-0500	
6 sem	23-0501	
6 sem	23-0502	
8 sem	21-1106	Centre public
8 sem	21-1107	
8 sem	21-1108	
8 sem	21-1109	
8 sem	21-1110	
8 sem	21-1111	
12 sem	21-0846	Centre public
12 sem	21-0847	
12 sem	21-0848	
12 sem	21-0849	
12 sem	21-0850	
12 sem	21-0851	
16 sem	23-0485	Centre privé
16 sem	23-0486	
16 sem	23-0487	
16 sem	23-0488	
16 sem	23-0489	
16 sem	23-0490	
19 sem	23-0491	Centre privé
19 sem	23-0492	
19 sem	23-0493	
19 sem	23-0494	
19 sem	23-0495	
19 sem	23-0496	
29 sem	23-0475	Centre privé
30 sem	23-0476	
30 sem	23-0477	
30 sem	23-0478	

Tableau 1: Recensement des lapines.

C. Technique histologique

Après fixation (48 à 72 heures), les prélèvements d'ovaires ont été pris en charge par le laboratoire d'histologie de l'ENVT pour traitement en technique histologique conventionnelle. Les lames ont été colorées à l'hémalum-éosine et au trichrome de Masson.

D. Analyse des lames

L'analyse des lames a été réalisée au microscope optique (Nikon, Eclipse 50i) par une histologiste. Des paramètres qualitatifs ont été évalués, incluant la structure histologique globale de l'ovaire, les stades de développement des follicules, la répartition des follicules dans l'organe, et la présence ou non d'une glande interstitielle. Les caractères qualitatifs retenus lors de l'analyse des lames sont les suivants : présence ou non de follicules primordiaux, primaires, secondaires, tertiaires ou mûrs, structures glandulaires ou cellules aux caractéristiques stéroïdogènes observées ou non, etc.

RESULTATS

Cette étude a porté sur un effectif de 58 lapines et de 115 ovaires dont 57 ovaires droits et 58 ovaires gauches. Trois ovaires droits et deux ovaires gauches (animal 21-1107 (8 semaines), 23-0479R, 23-0480R (30 semaines)) sont manquants suite à une erreur technique au moment du prélèvement, l'analyse histologique a révélé uniquement la présence de tissu adipeux. En conséquence, nous avons un effectif réduit en ce qui concerne les femelles 29 et 30 semaines en comparaison des autres tranches d'âge, avec 8 ovaires au lieu de 12.

L'analyse histologique des ovaires est homogène pour une catégorie d'âge donné. Elle a été réalisée à partir des observations des lames colorées en hémalum-éosine et par le trichrome de Masson. Elle est rapportée ci-dessous par tranches d'âge :

▪ 9 jours - 10 jours :

L'ovaire présente une structure cortico-médullaire. Il est tapissé par un épithélium de revêtement parfois difficile à caractériser mais majoritairement simple cubique à cylindrique à pseudostratifié. Celui-ci émet parfois de courtes projections de type villositaire à la surface de l'ovaire. Sous l'épithélium, l'albuginée est une mince couche de tissu conjonctif, parfois difficile à différencier. La corticale est composée d'abondants nids et/ou cordons de cellules germinales (cordons ovigères) où les ovocytes sont nus. Ces cordons sont entourés d'un stroma conjonctif densément cellulaire avec de nombreux fibroblastes disposés en faisceaux parallèles. A la jonction cortico-médullaire de rares follicules primordiaux sont visibles. La médullaire est composée d'un stroma mésenchymateux densément cellulaire, riche en fibres

conjonctives storiformes et au contact de cordons anastomosés de cellules de petite taille au rapport nucléoplasmique moyen, parfois organisés en rosette.

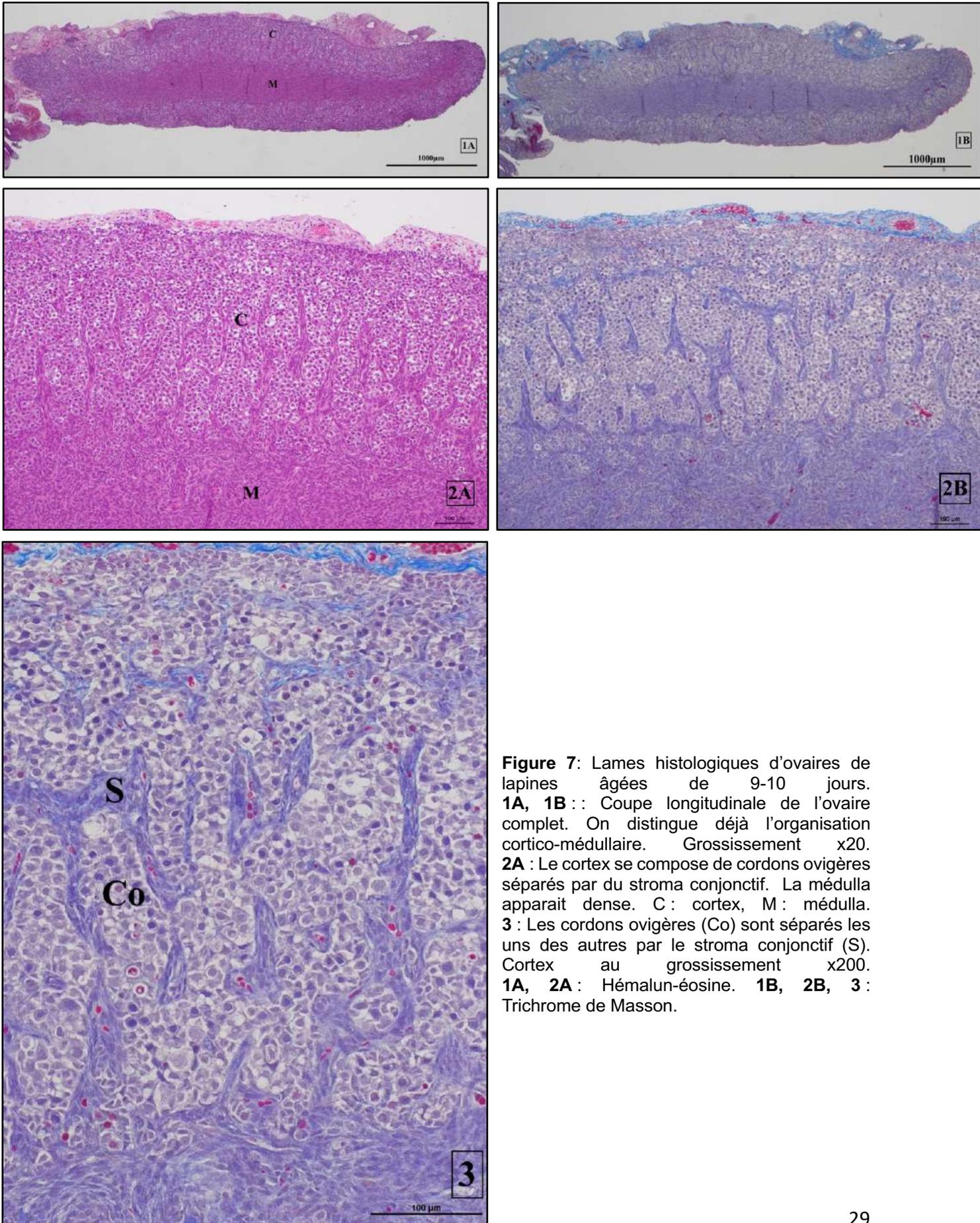
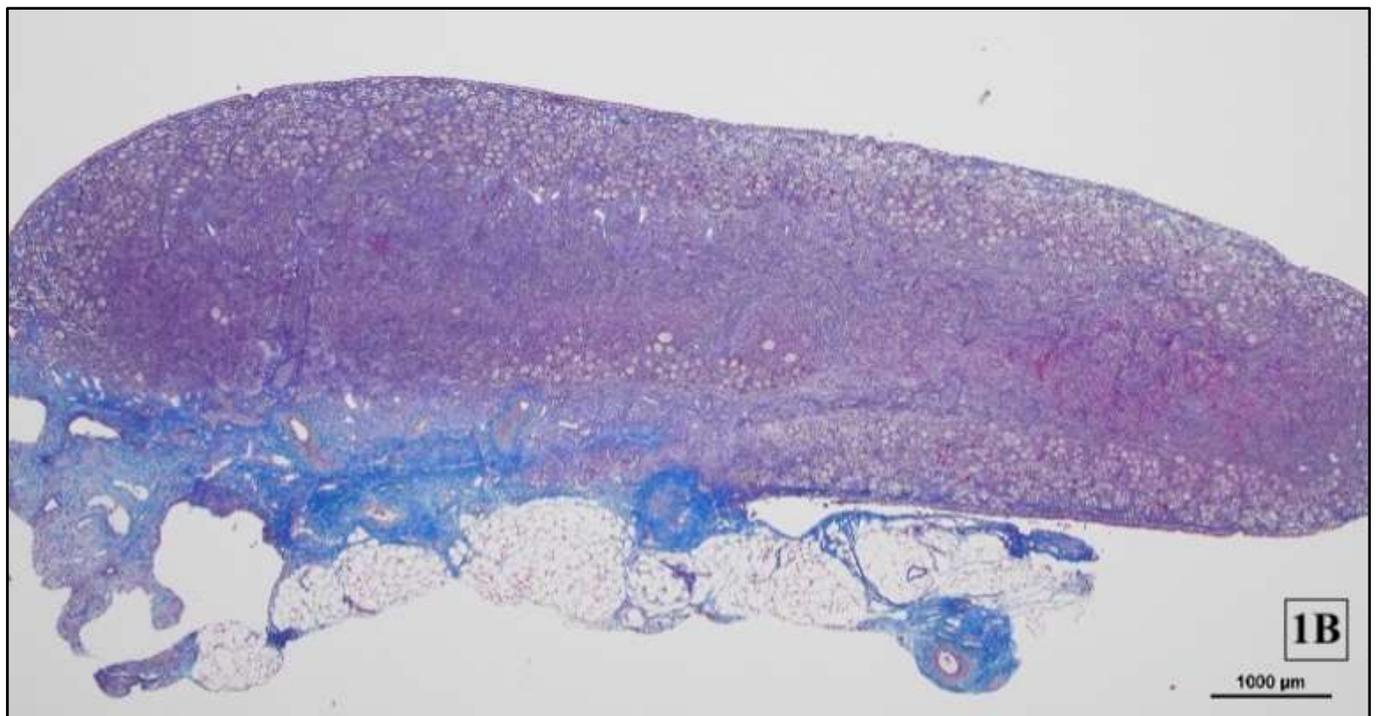


Figure 7: Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 9-10 jours. **1A, 1B** :: Coupe longitudinale de l'ovaire complet. On distingue déjà l'organisation cortico-médullaire. Grossissement x20. **2A** : Le cortex se compose de cordons ovigères séparés par du stroma conjonctif. La médulla apparaît dense. C : cortex, M : médulla. **3** : Les cordons ovigères (Co) sont séparés les uns des autres par le stroma conjonctif (S). Cortex au grossissement x200. **1A, 2A** : Hémalum-éosine. **1B, 2B, 3** : Trichrome de Masson.

▪ **18 jours :**

La structure histologique générale est comparable à celle observée au stade 9-10j. Les principales différences sont la présence d'un cortex superficiel renfermant des reliquats de cordons ovigères avec des cellules aux noyaux pycnotiques à carryorrhexiques, et d'un cortex profond riche en follicules primordiaux, majoritaires, et en follicules primaires. De rares follicules secondaires sont visibles. La zone médullaire est mésenchymateuse, composée d'un stroma conjonctif en faisceaux storiformes et de rares structures épithéliales en rosette.



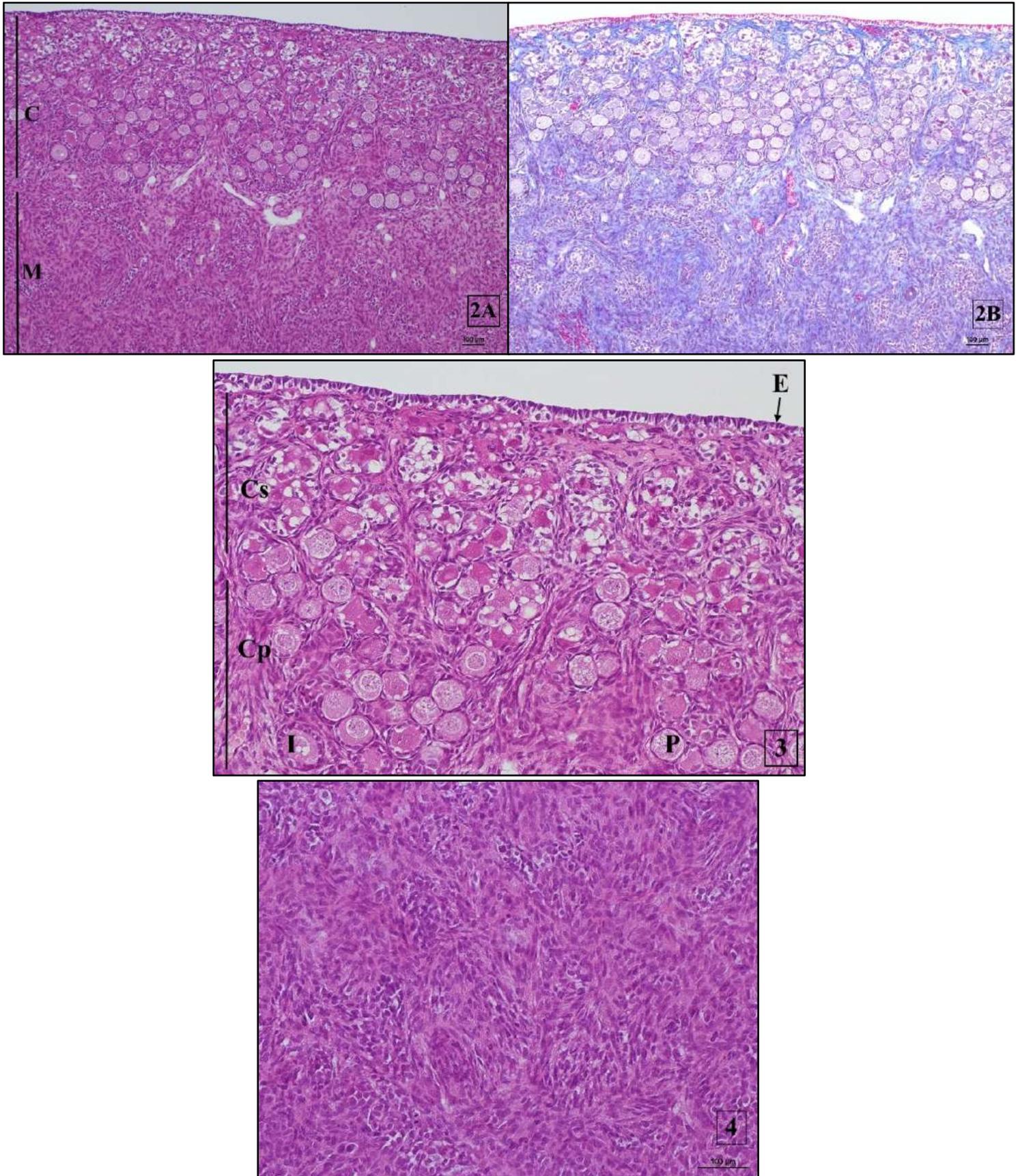
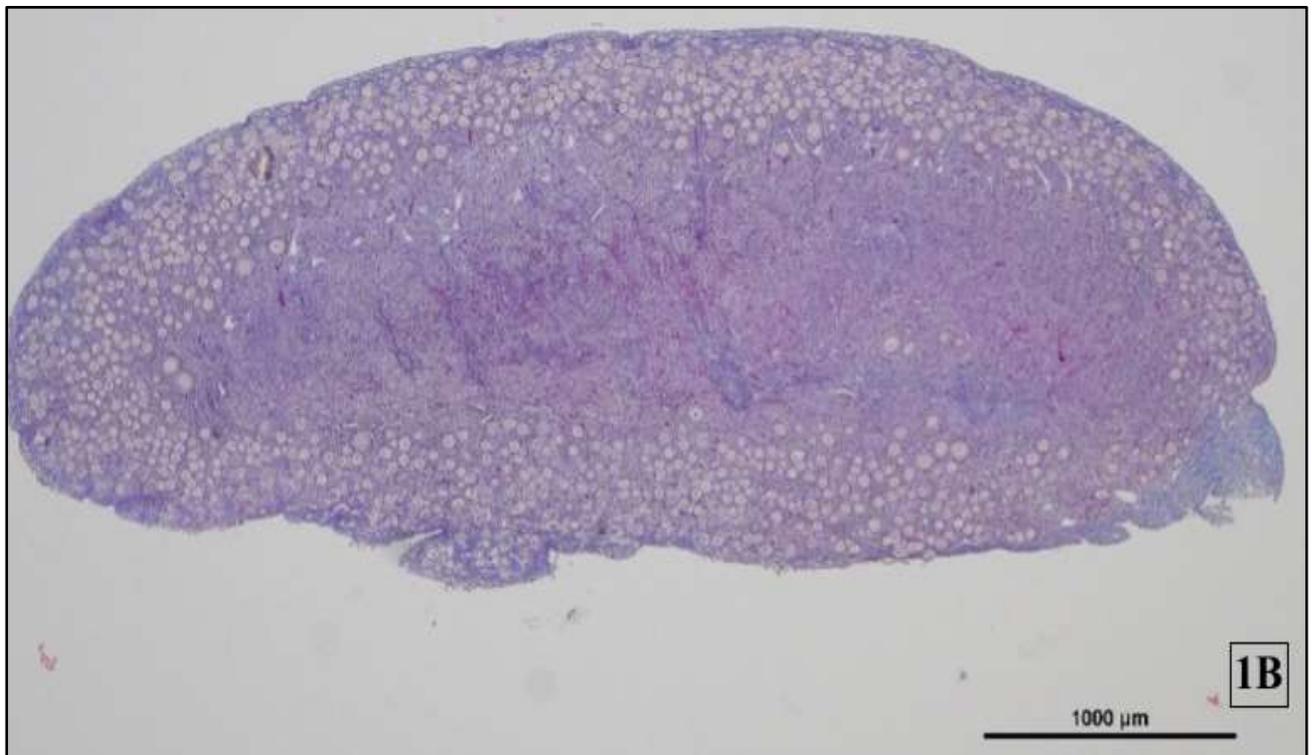
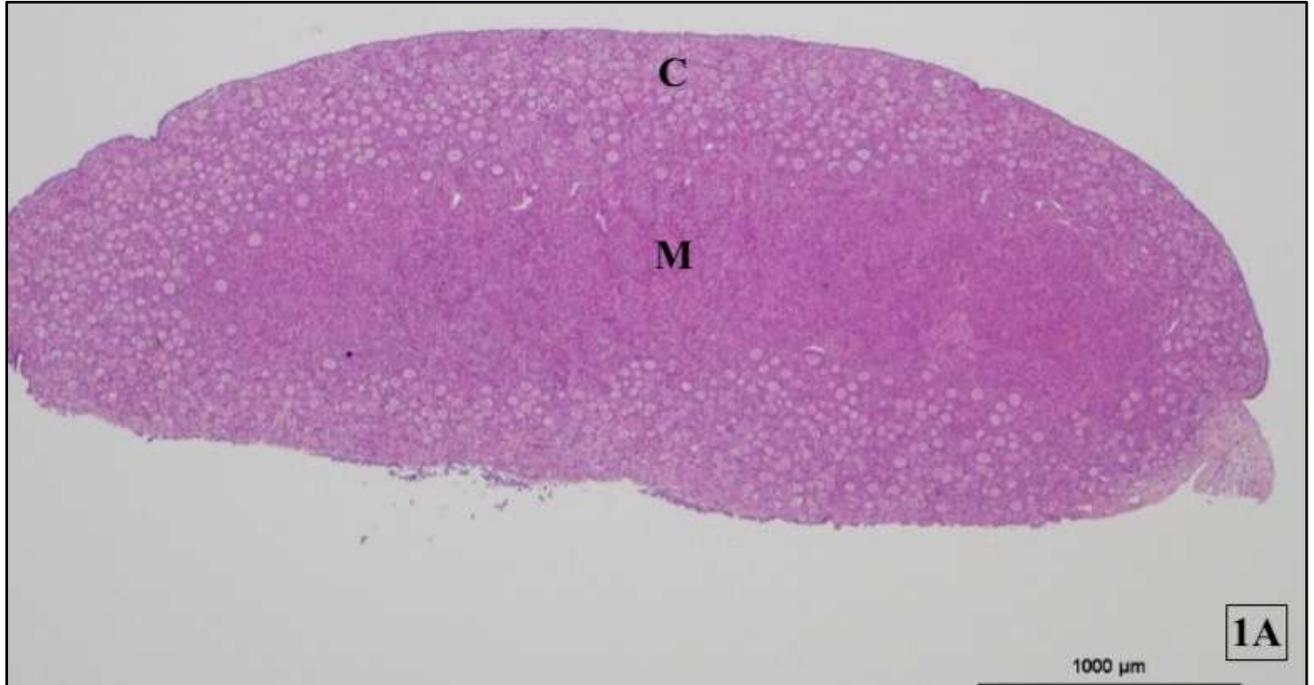


Figure 8 : Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 18 jours. **1A, 1B** : Coupe longitudinale de l'ovaire. C : cortex, M : médulla. Grossissement x20. **2A, 2B** : L'architecture du cortex évolue avec le développement de follicules primordiaux. Grossissement x100. **3** : Le cortex superficiel (Cs) comprend des reliquats de cordons ovigères, tandis que le cortex profond (Cp) est riche en follicules primordiaux (P) et comporte quelques follicules primaires (I). E : épithélium germinatif. Grossissement x200. **4** : La médulla est composée d'un stroma conjonctif d'aspect storiforme densément cellulaire. Grossissement x 200. **1A, 2A, 3, 4** : Hémalum-éosine. **1B, 2B** : Trichrome de Masson.

▪ **26 jours :**

Le cortex renferme des follicules primordiaux nombreux, et des f. primaires. Dans le cortex profond, quelques follicules secondaires sont présents. Le tissu conjonctif cortical est lâche, avec des fibroblastes disposés en paquets parallèles à la surface ou ordonnés autour des follicules. La zone médullaire est comparable à l'observation réalisée dans l'ovaire de 18 jours.



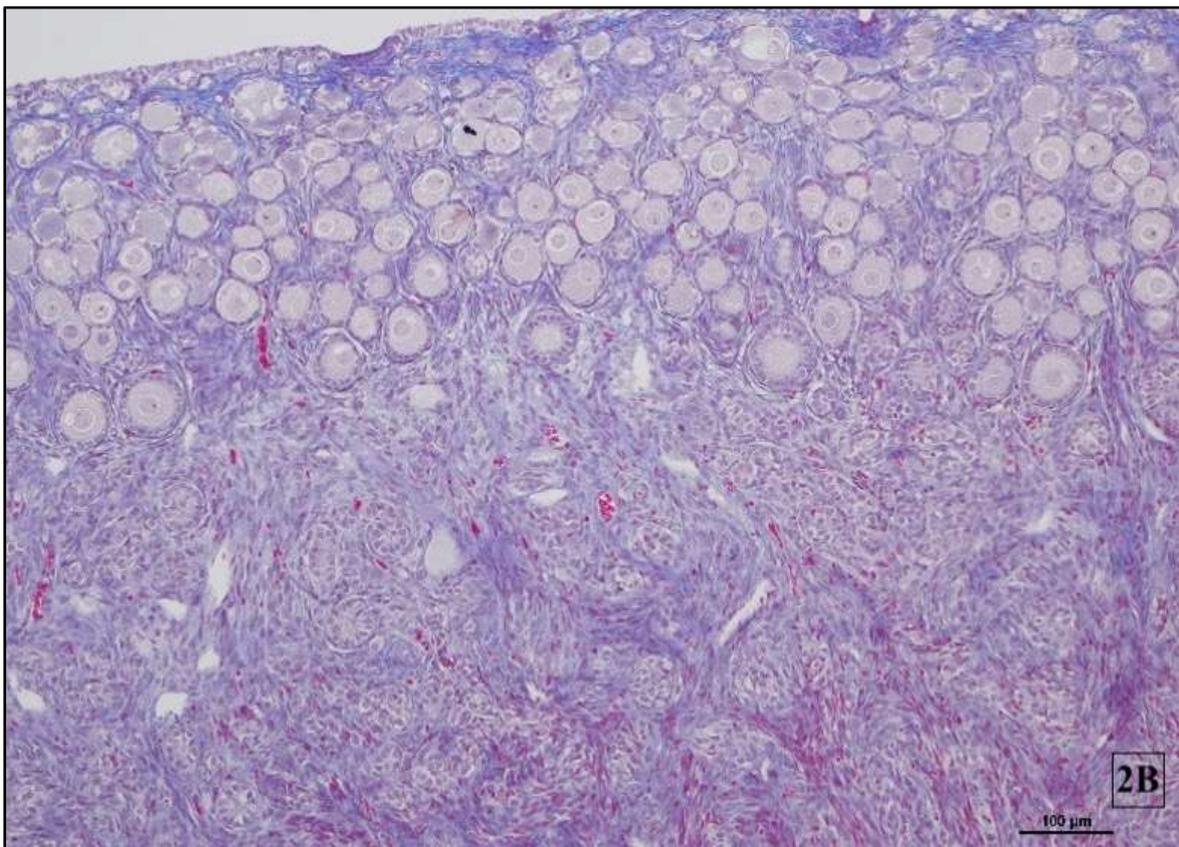
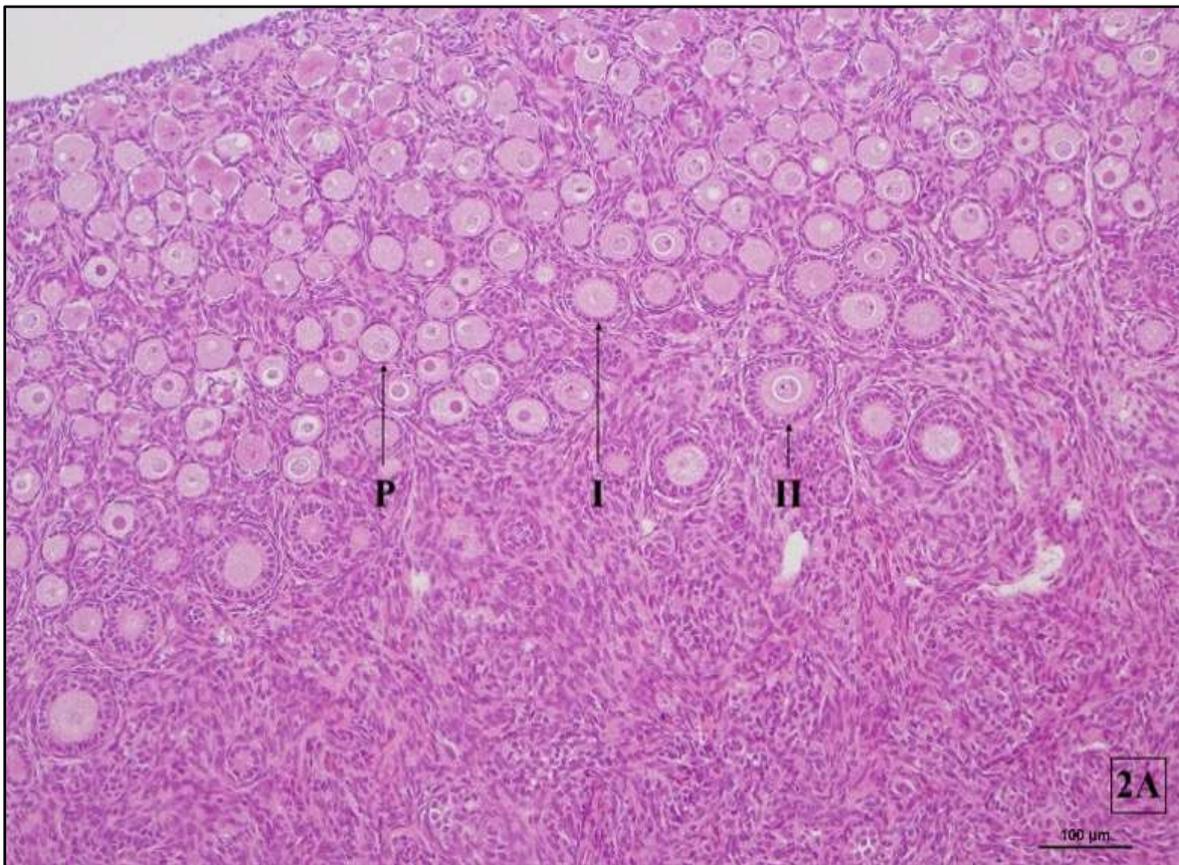
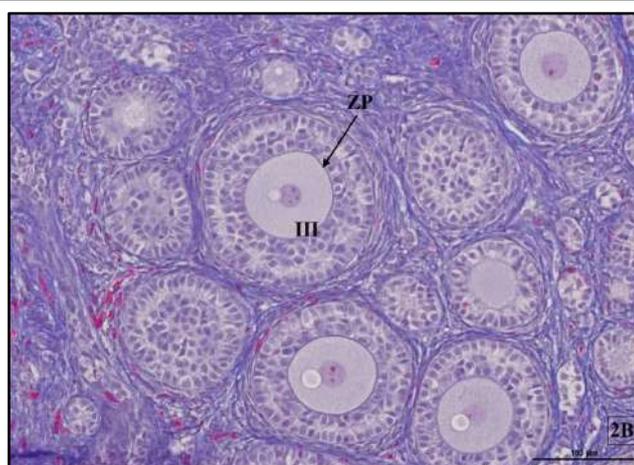
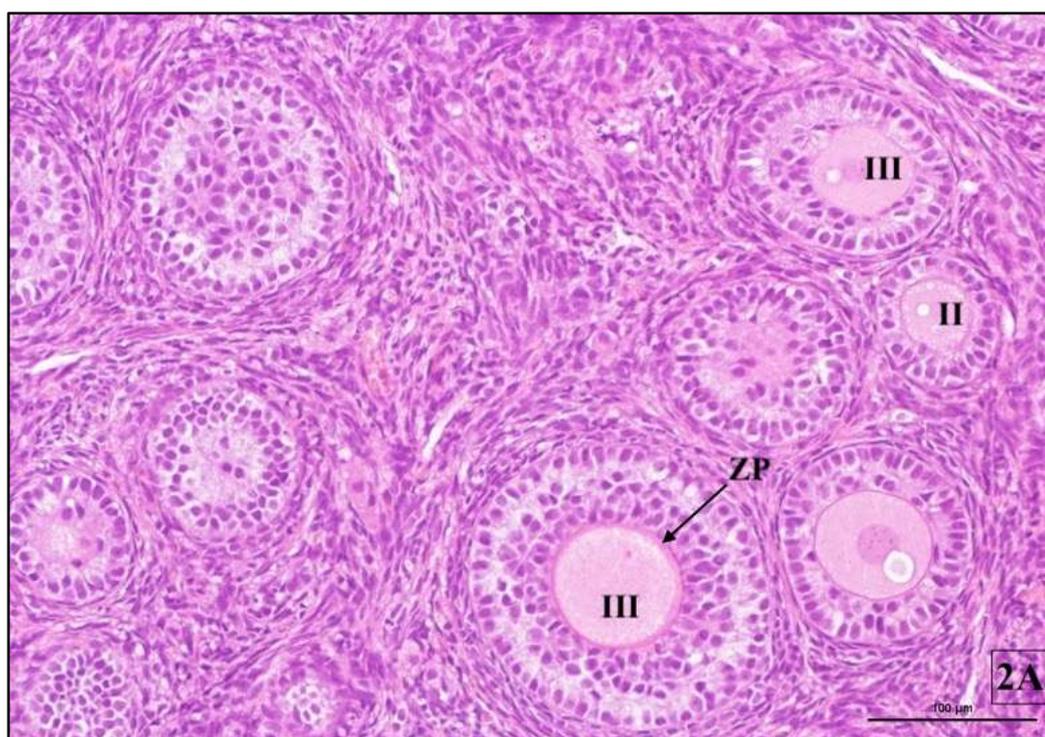
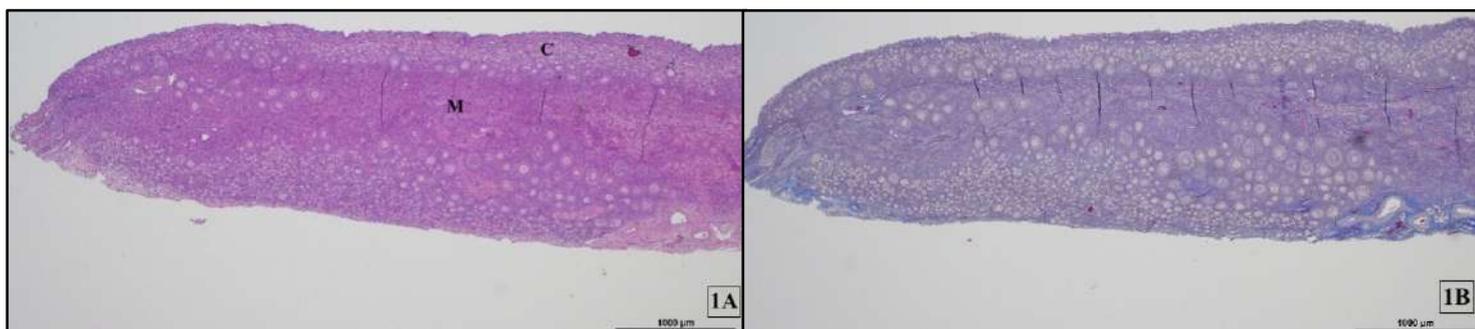


Figure 9 : Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 26 jours. **1A, 1B** : coupe longitudinale de l'ovaire. Le cortex (C) et la médulla (M) sont bien identifiables. Grossissement x20. **2A, 2B** : le cortex comporte de nombreux follicules primordiaux (P), quelques follicules primaires (I) et secondaires (II). Grossissement x100. **1A, 2A** : Hémalum-éosine. **1B, 2B** : Trichrome de Masson.

▪ **6 semaines (1.5 mois) :**

Le cortex renferme de nombreux follicules primordiaux, des follicules primaires et plus en profondeur des follicules secondaires et quelques jeunes follicules tertiaires dont certains présentent des corps de Call-Exner. Le tissu conjonctif cortical est lâche, avec des fibroblastes disposés en paquets parallèles à la surface ou ordonnés autour des follicules. La zone médullaire composée d'un stroma dense, en faisceaux storiformes, laisse apparaître des amas de cellules de grande taille à faible rapport nucléocytoplasmique, au cytoplasme micro-vacuolaire rappelant les cellules endocrines synthétisant des stéroïdes, ce qui évoque la glande interstitielle (secondaire); sur une coupe, il a été observé dans le cortex de petits amas cellulaires analogues dispersés entre les follicules qui évoquent aussi la glande interstitielle. Il n'est pas possible de distinguer entre glande interstitielle primaire et secondaire.



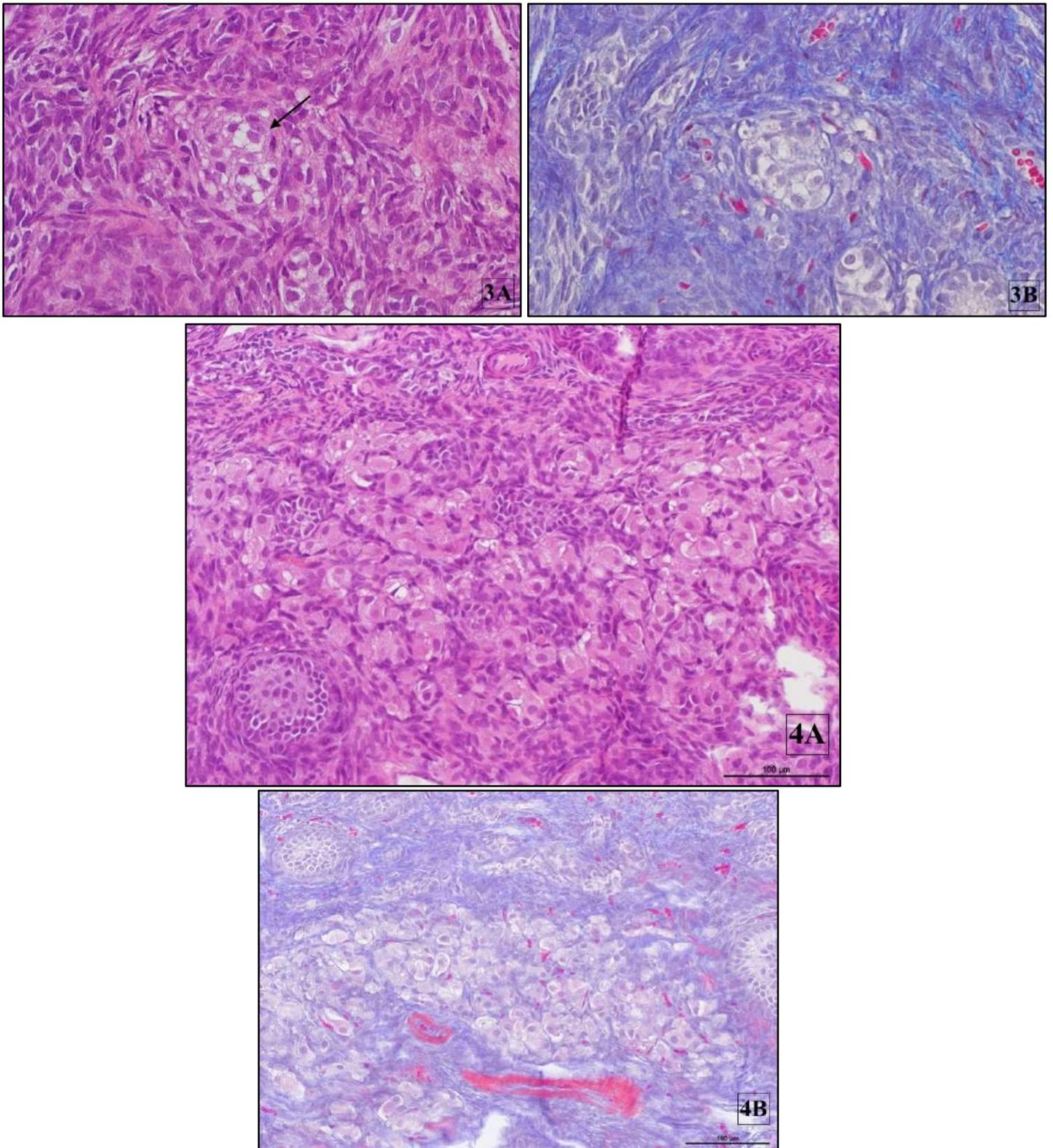
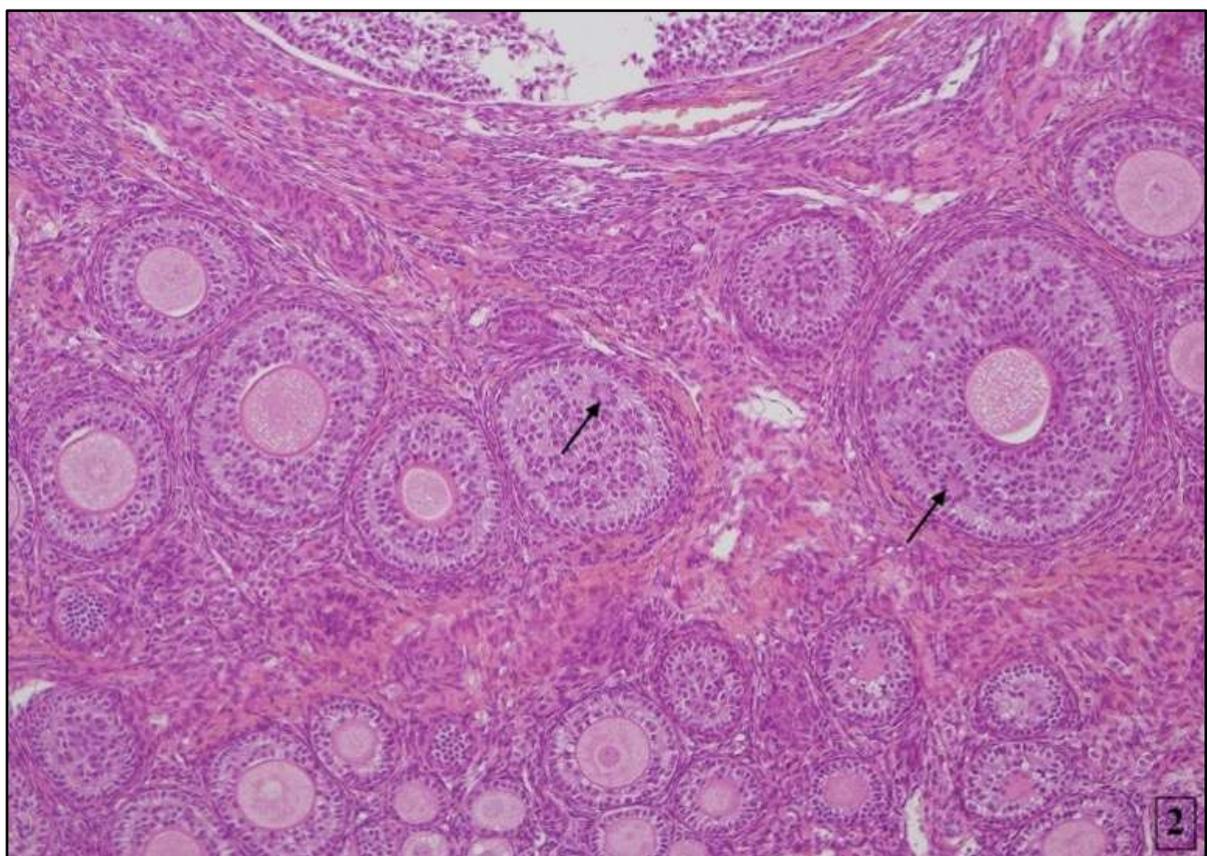
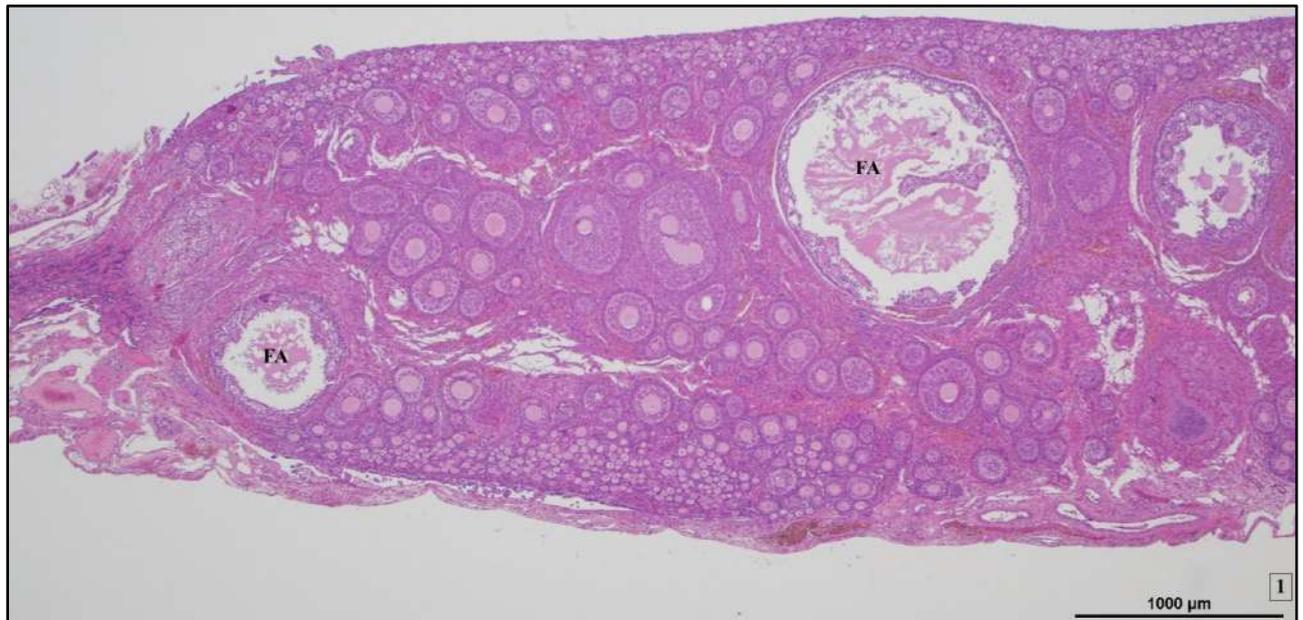


Figure 10 : Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 6 semaines. **1A, 1B** : Les follicules sont organisés de façon centripète dans le cortex en fonction de leur taille. Grossissement x20. **2A, 2B** : On observe de nombreux follicules secondaires (II) et tertiaires (III), avec la constitution de la zone pellucide (ZP). Les cellules stromales commencent à s'organiser autour des grands follicules pour former la thèque folliculaire. Grossissement x200. **3A, 3B** : Un petit amas de cellules à faible rapport nucléocytoplasmique et au cytoplasme vacuolaire à microvacuolaire évoque des cellules à sécrétion lipidique. Grossissement x400. **4A, 4B** : Des amas de grandes cellules à faible rapport nucléocytoplasmique et au cytoplasme microvacuolaire sont dispersées dans le stroma ovarien. Ils évoquent la glande interstitielle. Grossissement x200.

▪ **8 semaines (2 mois) :**

Le cortex renferme de nombreux follicules primordiaux, des follicules primaires, secondaires, tertiaires et des follicules atrétiques. De petits espaces intercellulaires, appelés corps de Call-Exner, rempli du liquide folliculaire, se développent entre les cellules de la granulosa. Les corps de Call-Exner sont nombreux dans les follicules secondaires et tertiaires, présentent un aspect en rosette délimitées par les cellules de la granulosa. Entre les follicules, des cordons de cellules de grande taille à faible rapport nucléocytoplasmique, au cytoplasme micro-vacuolaire rappelant les cellules de la glande interstitielle sont visibles. La médullaire est peu représentée sur les coupes observées.



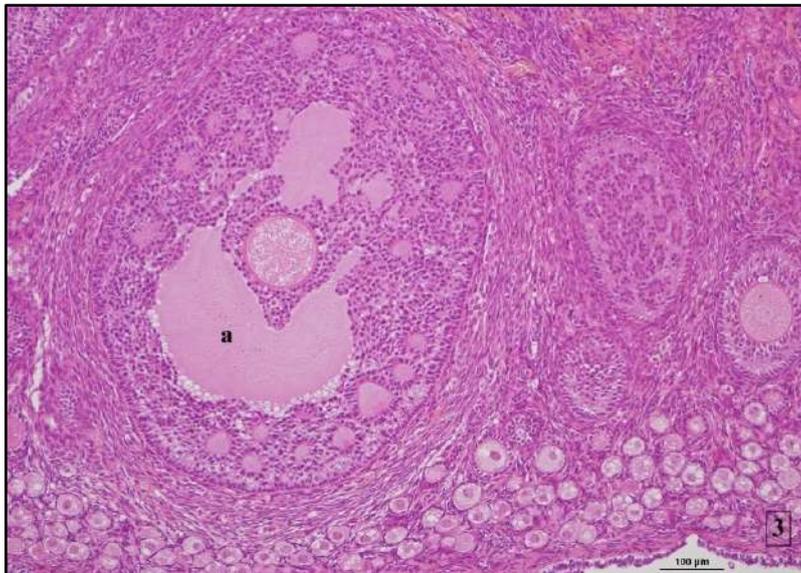
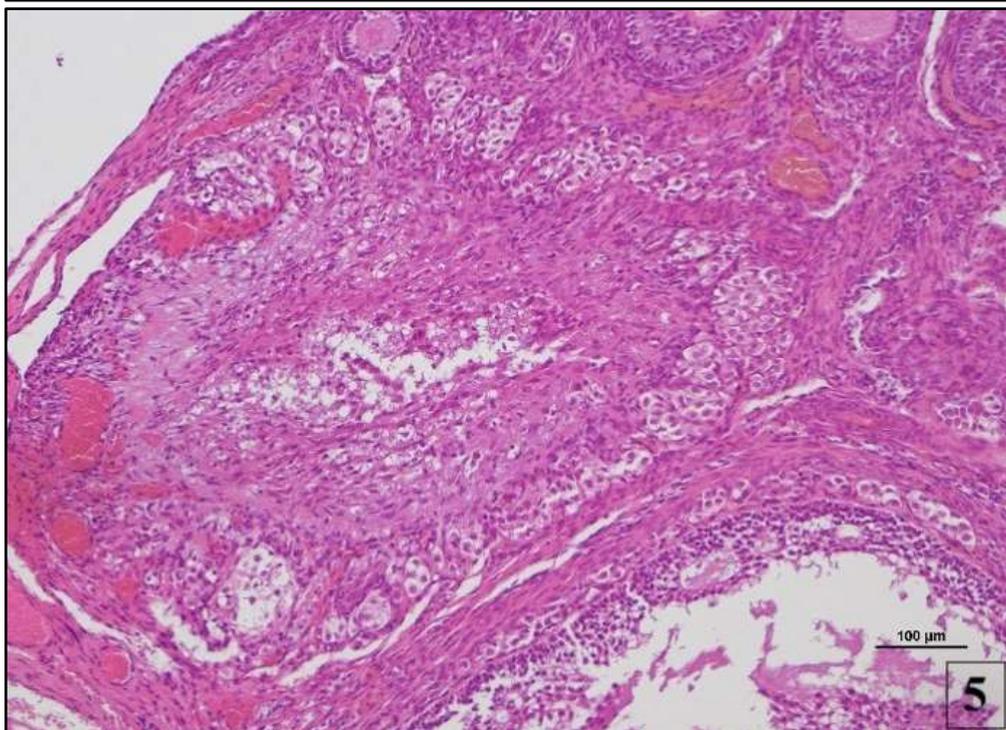
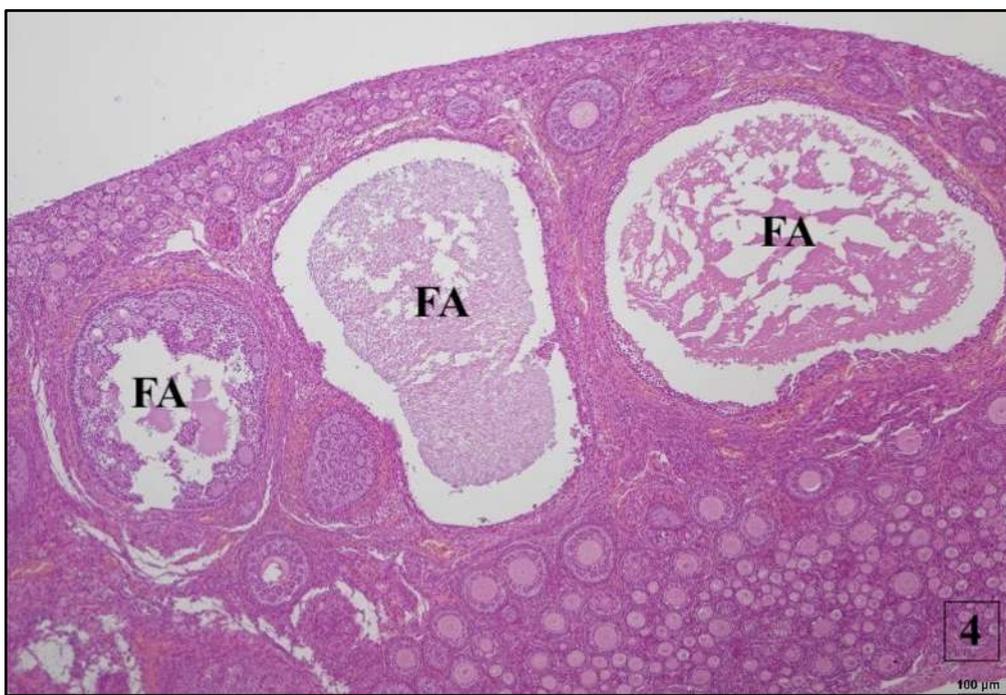
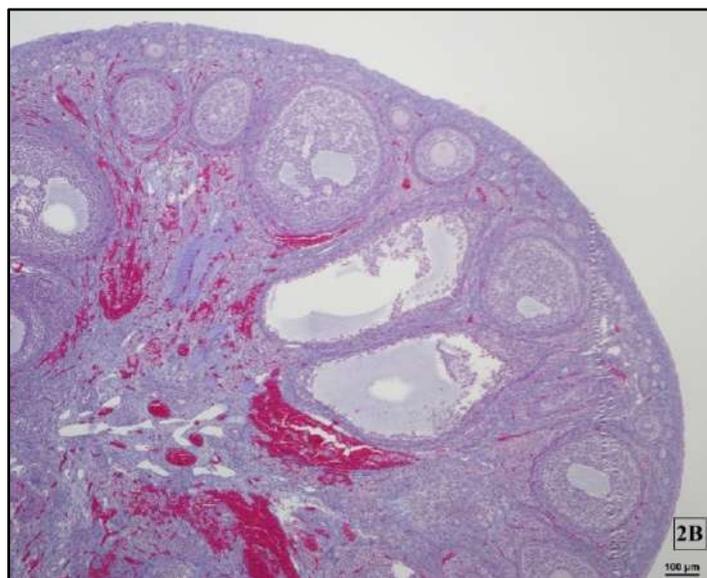
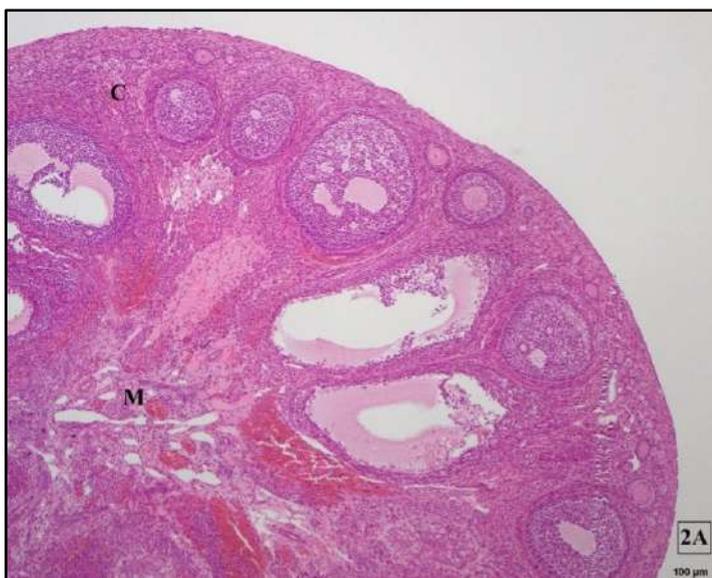


Figure 11 : Lames histologiques d'ovaires de lapine âgées de 8 semaines. **1** : Coupe longitudinale. Des follicules de tous stades et de toutes tailles, dont des follicules atrétiques (FA), sont visibles. Grossissement x40. **2 et 3** : Follicules secondaire et tertiaire qui contiennent des corps de Call et Exner en forme de rosette (flèches), a : antrum. Grossissement x100. **4** : Trois follicules tertiaires en cours d'atrésie. Grossissement x40. **5** : Follicules tertiaire atrétique entouré d'une couronne de cellules hypertrophiées polyédriques et claires issues de la thèque interne et évoquant la sécrétion endocrine de la glande interstitielle. Grossissement x100.



▪ **12 semaines (3 mois) :**

Le cortex occupe les trois quarts de la surface de l'ovaire. Il renferme l'ensemble des stades folliculaires. On observe un cortex superficiel, assez réduit, composé de quelques follicules primordiaux et primaires et d'une partie principale composée de follicules antraux de moyenne à grande taille et de follicules atrétiques. La glande interstitielle apparaît sous l'aspect de cordons de cellules de grande taille à faible rapport nucléo-cytoplasmique, au cytoplasme clair micro-vacuolaire sont présents entre les follicules corticaux et s'enfoncent dans la médulla ; la médulla est vascularisée et présentent des sections de vaisseaux artériels et veineux.



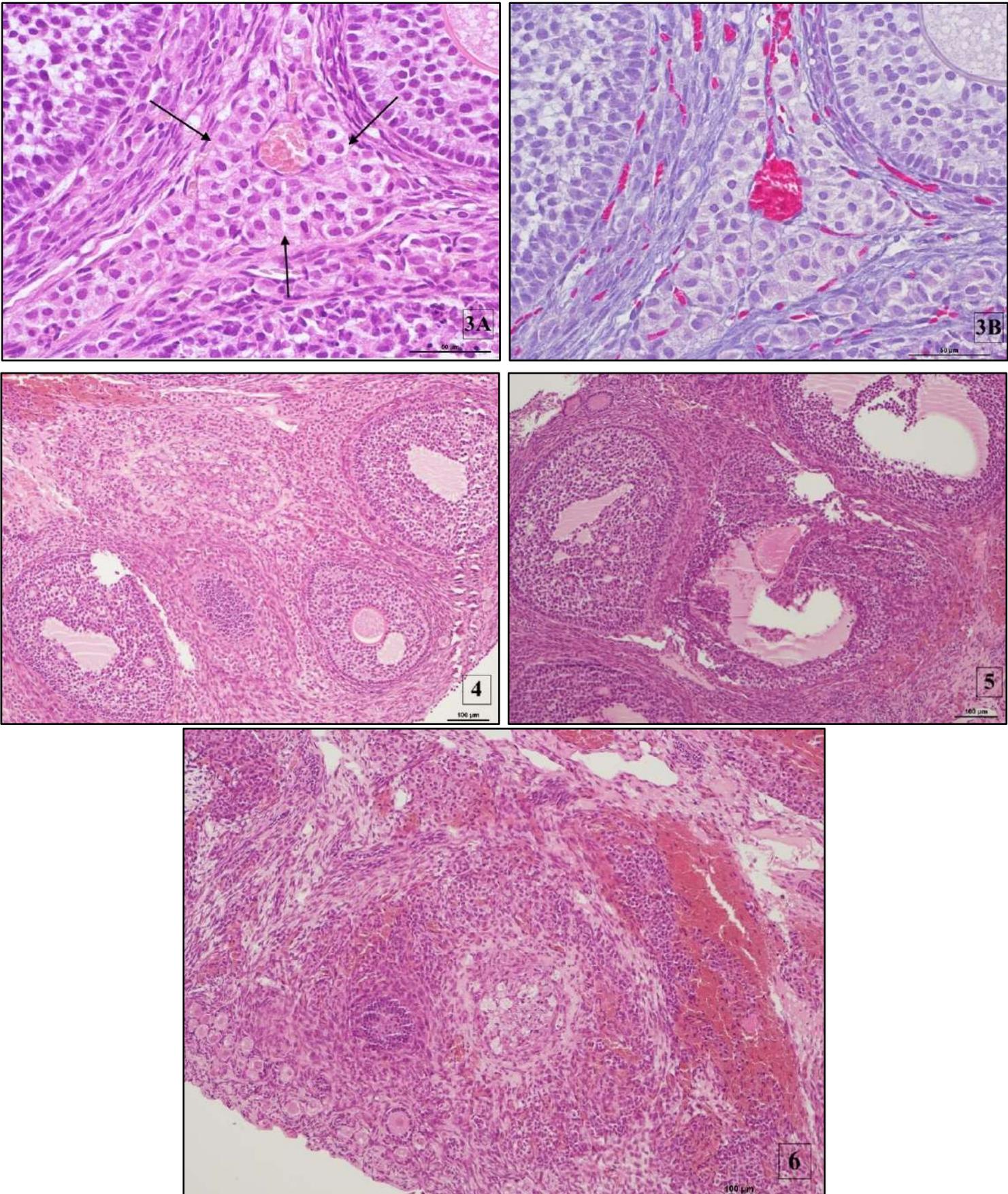
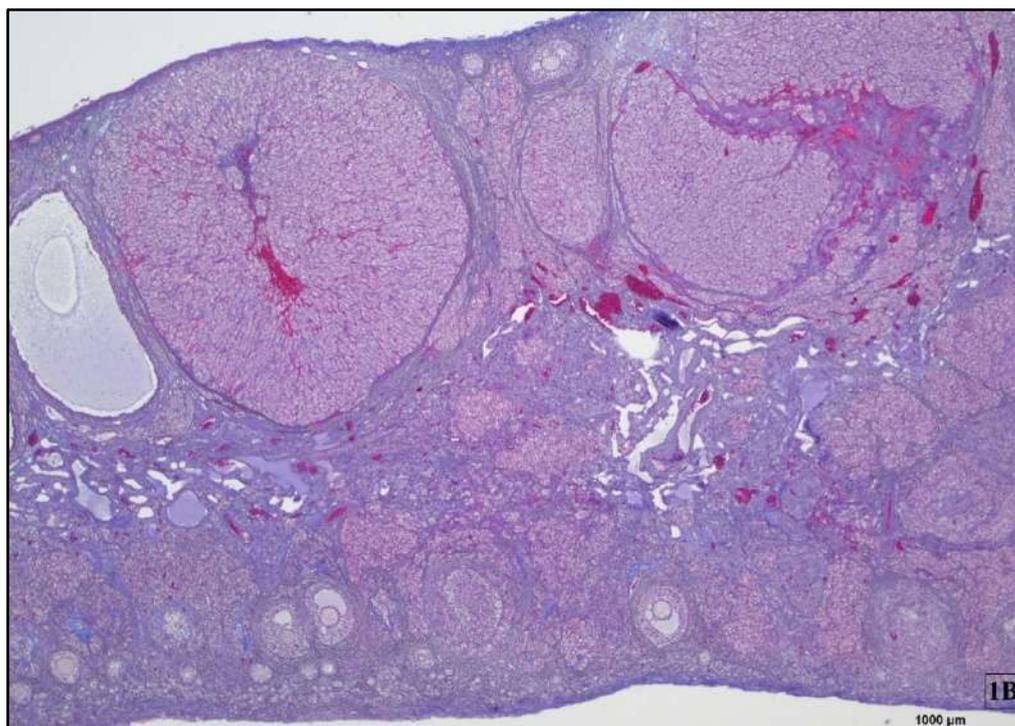
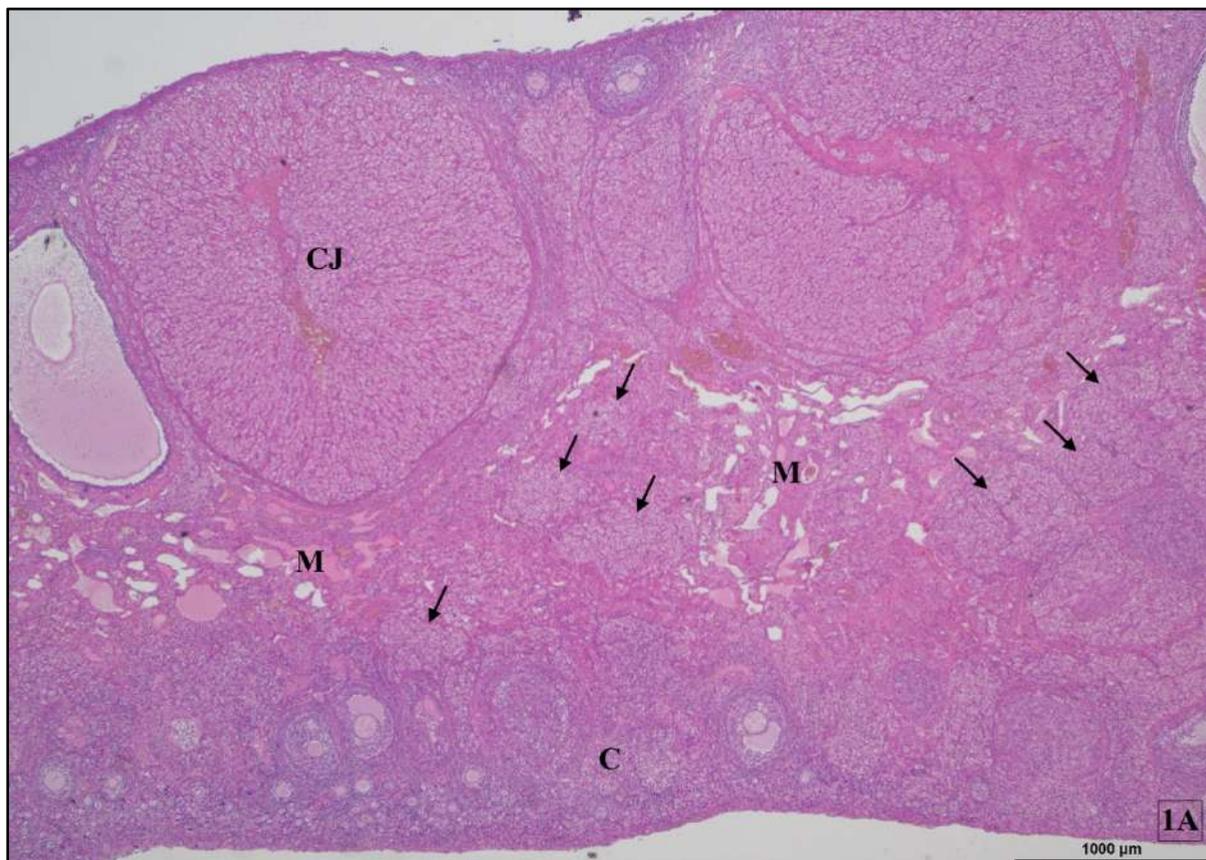


Figure 12 : Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 12 semaines. **1** : Coupe transverse de l'ovaire. C : cortex, M : médulla. Grossissement x20. **2A, 2B** : la vascularisation de la médulla est bien développée. Grossissement x40. **3A, 3B** : massif cellulaire de glande interstitielle autour d'une veinule remplie d'hématies. Grossissement x400. **4, 5 et 6** : follicules atrétiques. Grossissement x100. **1, 2A, 3A, 4, 5, 6** : hémalum-éosine. **2B, 3B** : trichrome de Masson.

▪ **16 semaines (4 mois) :**

Le cortex est largement prédominant ; il occupe les trois quarts de la surface de l'ovaire. Il renferme l'ensemble des stades folliculaires. On observe un cortex superficiel, assez réduit, composé de quelques follicules primordiaux et primaires et d'une partie principale composée de follicules antraux de moyenne à grande taille de nombreux corps jaunes et de follicules atrétiques. Les massifs cellulaires de glande interstitielle colonisent le stroma conjonctif cortical et pénètrent dans une médulla réduite et vascularisée.



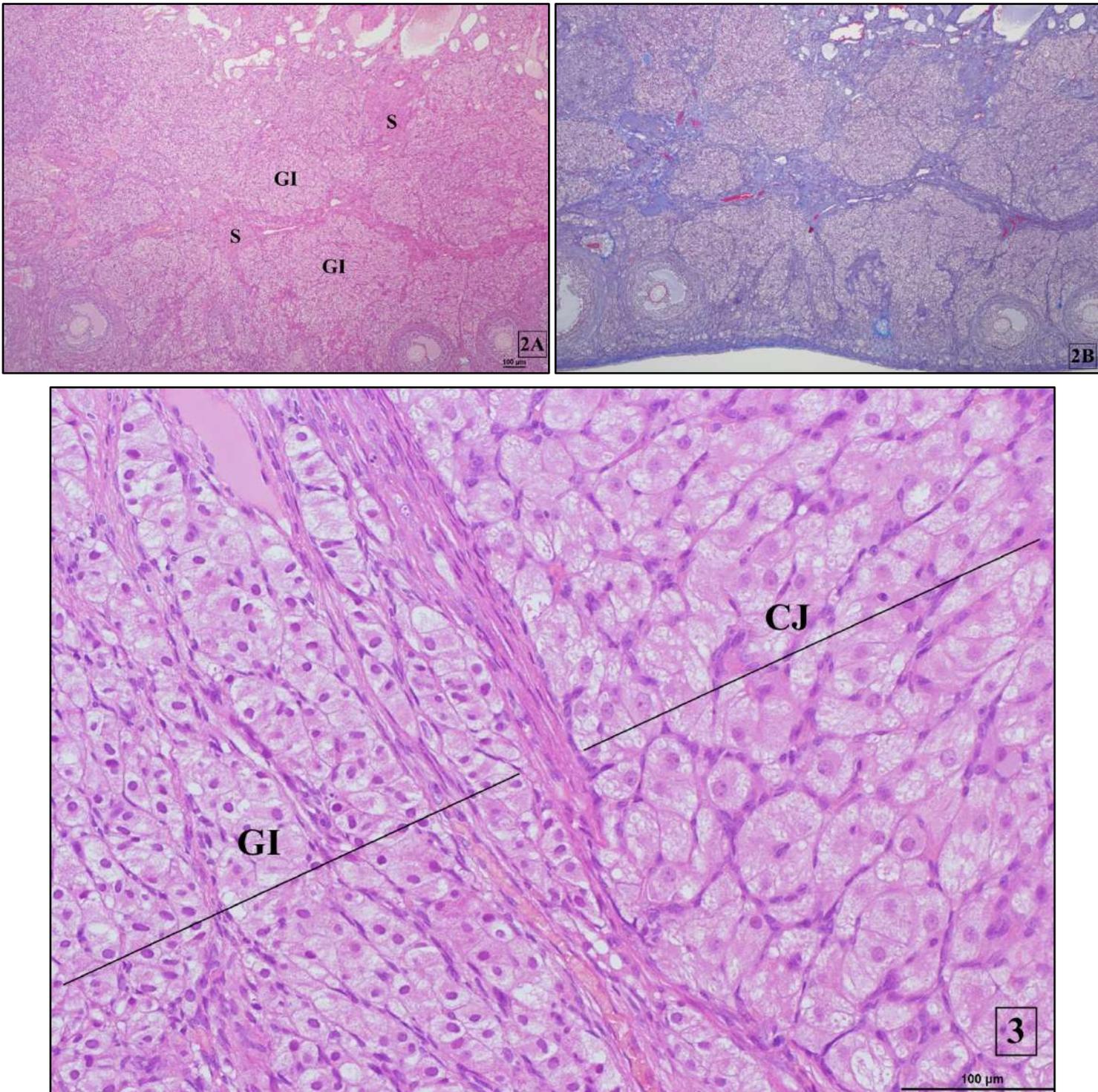
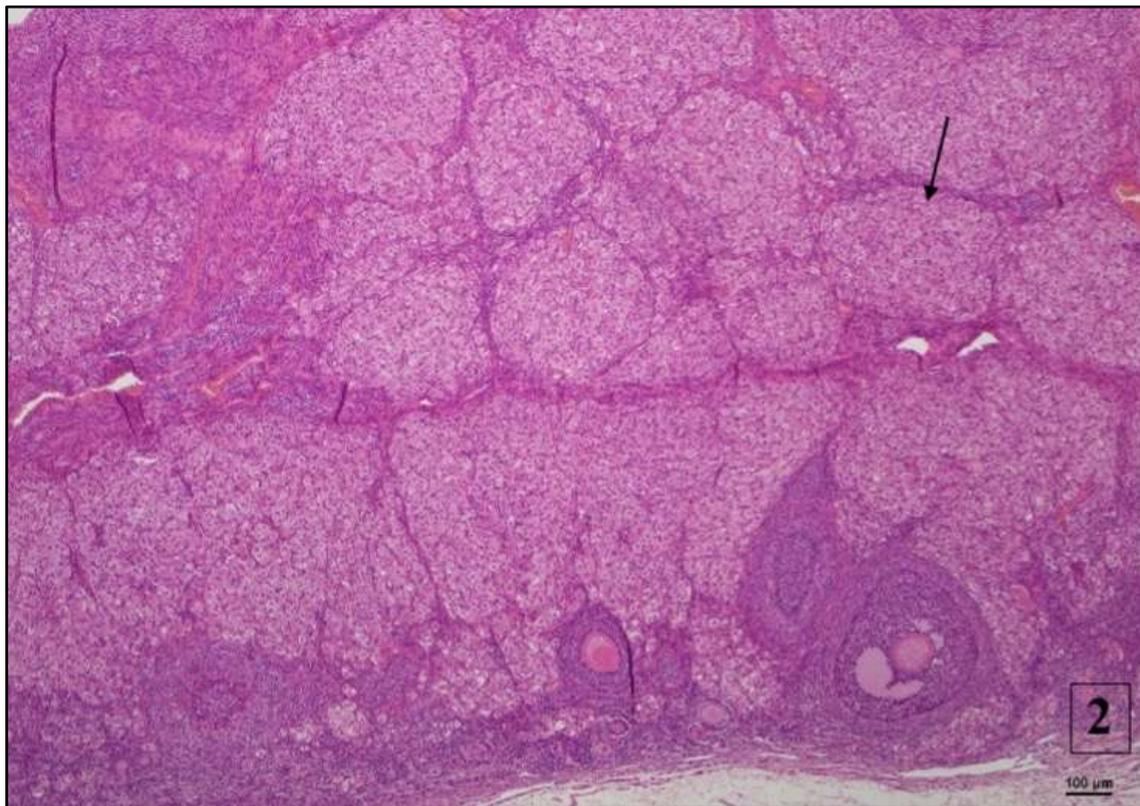
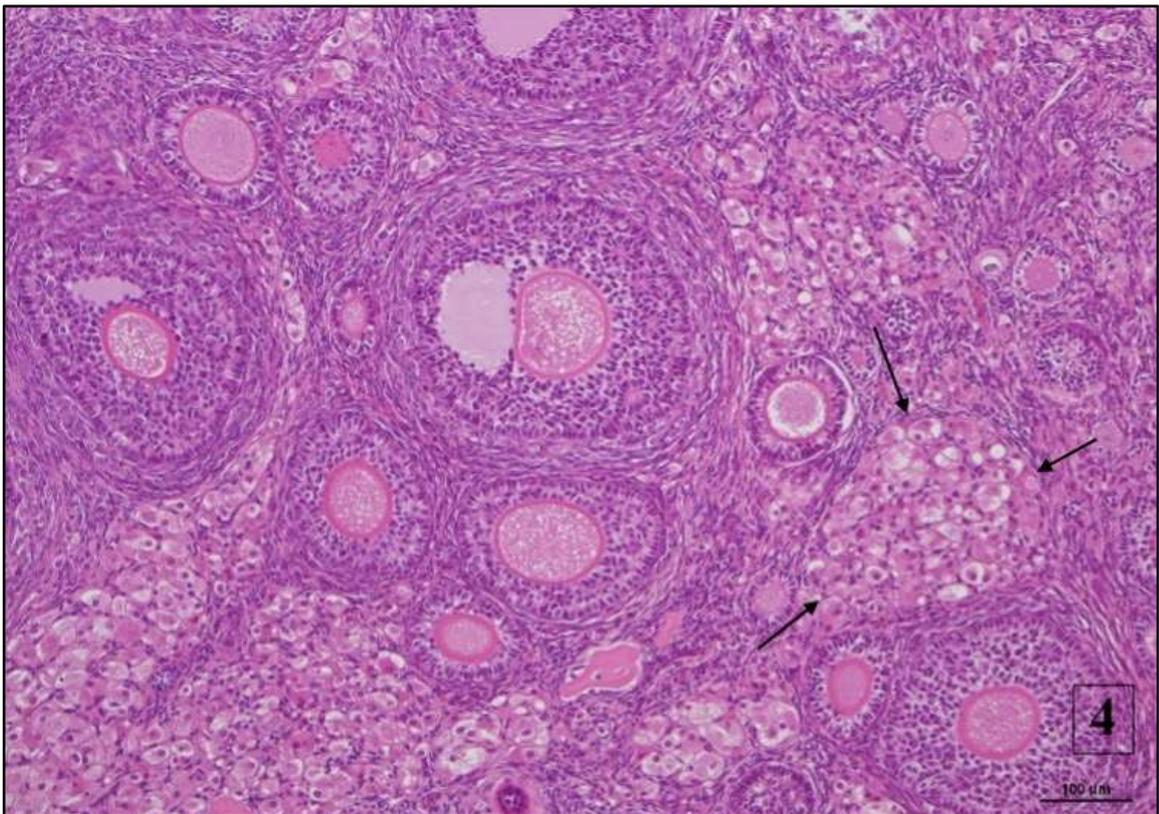
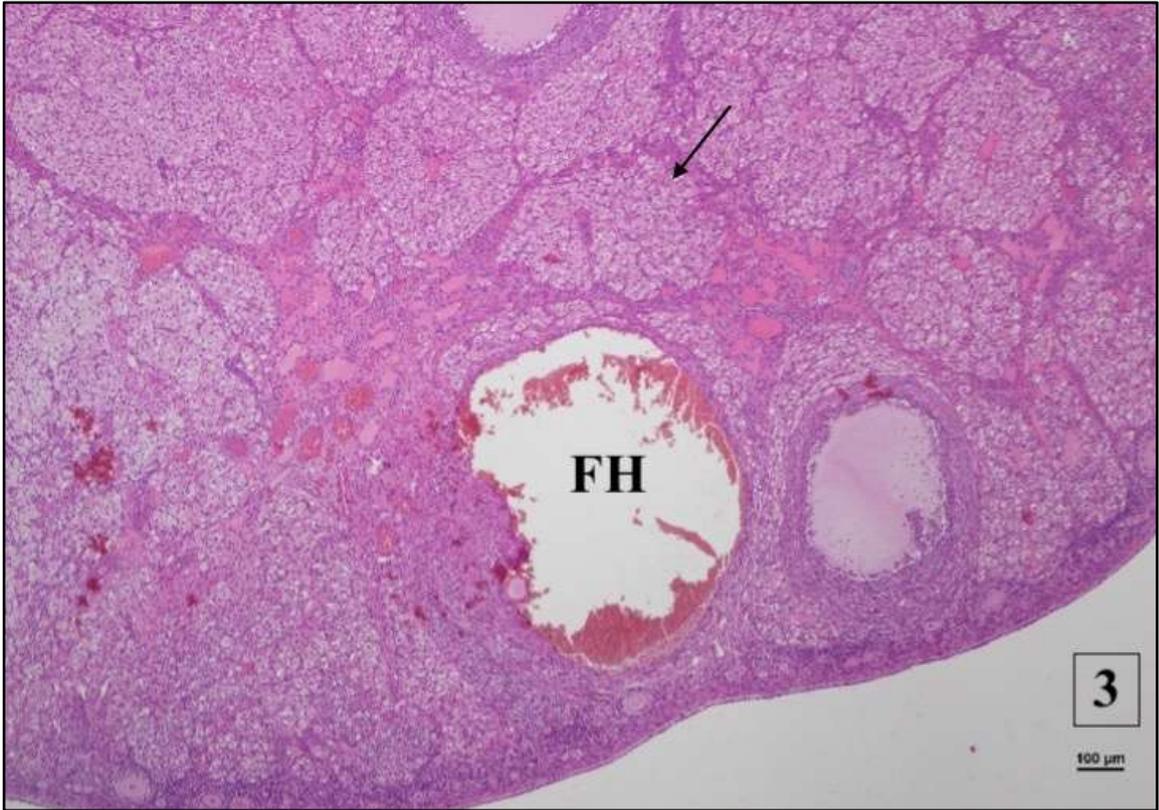


Figure 13 : Lames histologiques d'ovaires de lapines âgées de 16 semaines. **1A, 1B** : Coupe longitudinale. On observe de nombreux massifs de glande interstitielle (flèches). C : cortex, M : médulla, CJ : corps jaune. Grossissement x20. **2A, 2B** : Les massifs de glande interstitielle (GI) sont séparés par du stroma conjonctif (S). Grossissement x40. **3** : On note les similarités entre la cytologie des cellules endocriniennes de la glande interstitielle (GI) et du corps jaune (CJ). Grossissement x200. **1A, 2A, 3** : Hémalum-éosine. **1B, 2B** : Trichrome de Masson.

▪ **19 semaines (4.75 mois) :**

La structure histologique de l'ovaire est comparable à celle observée chez les animaux de 16 semaines. La glande interstitielle colonise le stroma ovarien sous la forme de massifs qui sont présents dans l'ensemble du stroma et s'insinuent autour des follicules. Des follicules hémorragiques sont fréquemment observés.





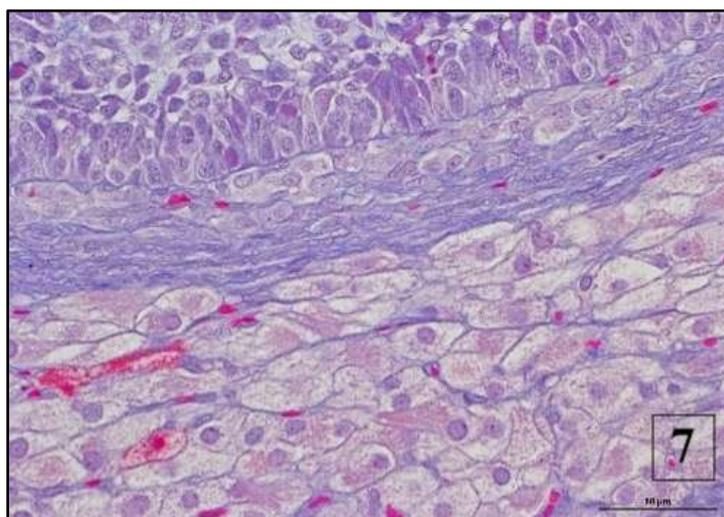
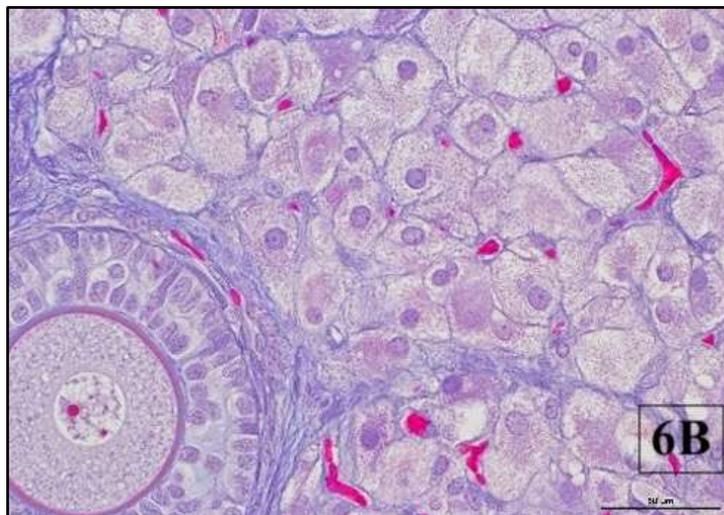
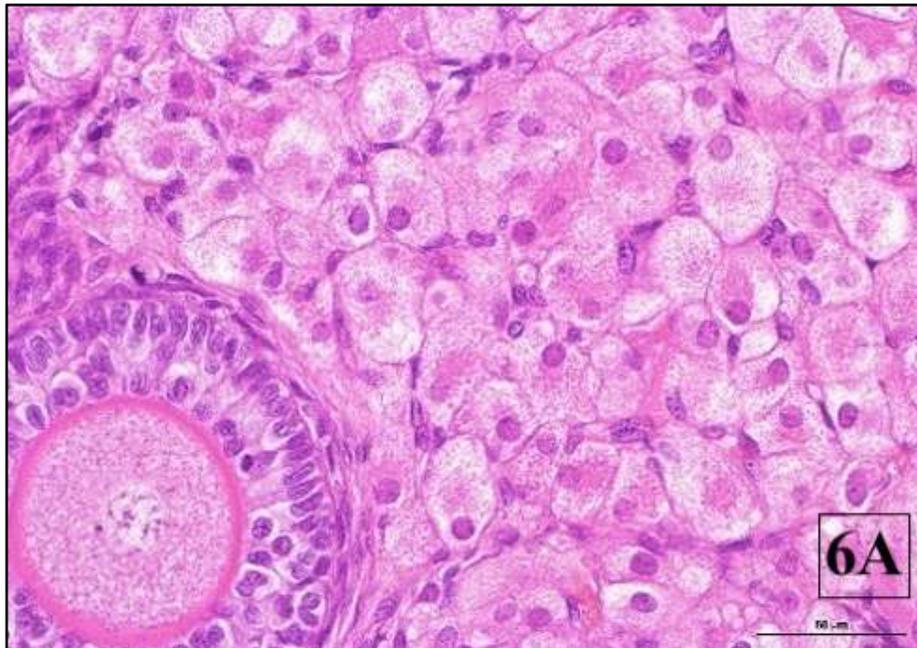


Figure 14 : Lames histologiques d'ovaires de femelles âgées de 19 semaines. **1** : massifs cellulaires clairs de glande interstitielle qui colonisent le stroma ovarien. Grossissement x20. **2, 3** : Grossissement sur les massifs (flèches) et follicule hémorragique (FH). Grossissement x40. **4, 5** : massifs de cellules de la glande interstitielle (flèches) en position interfolliculaire. Grossissement x 100. **6A, 6B, 7** : Détails des cellules de la glande interstitielle. Grossissement x400. **1, 2, 3, 4, 5, 6A** : hémalun-éosine. **6B, 7** : Trichrome de Masson.

▪ **30 semaines (7.5 mois) :**

La structure histologique de l'ovaire est caractérisée par un envahissement de la glande interstitielle dans le stroma qui occupe grossièrement 80% de la surface totale du tissu ; les follicules primordiaux et primaires sont visibles dans le cortex superficiel, sous l'albuginée ; les follicules antraux sont dans le cortex profond et cernés par la glande interstitielle. La nature et la proportion des différents types de follicules avoisinent celles observées à 16 semaines. Des follicules hémorragiques sont présents.

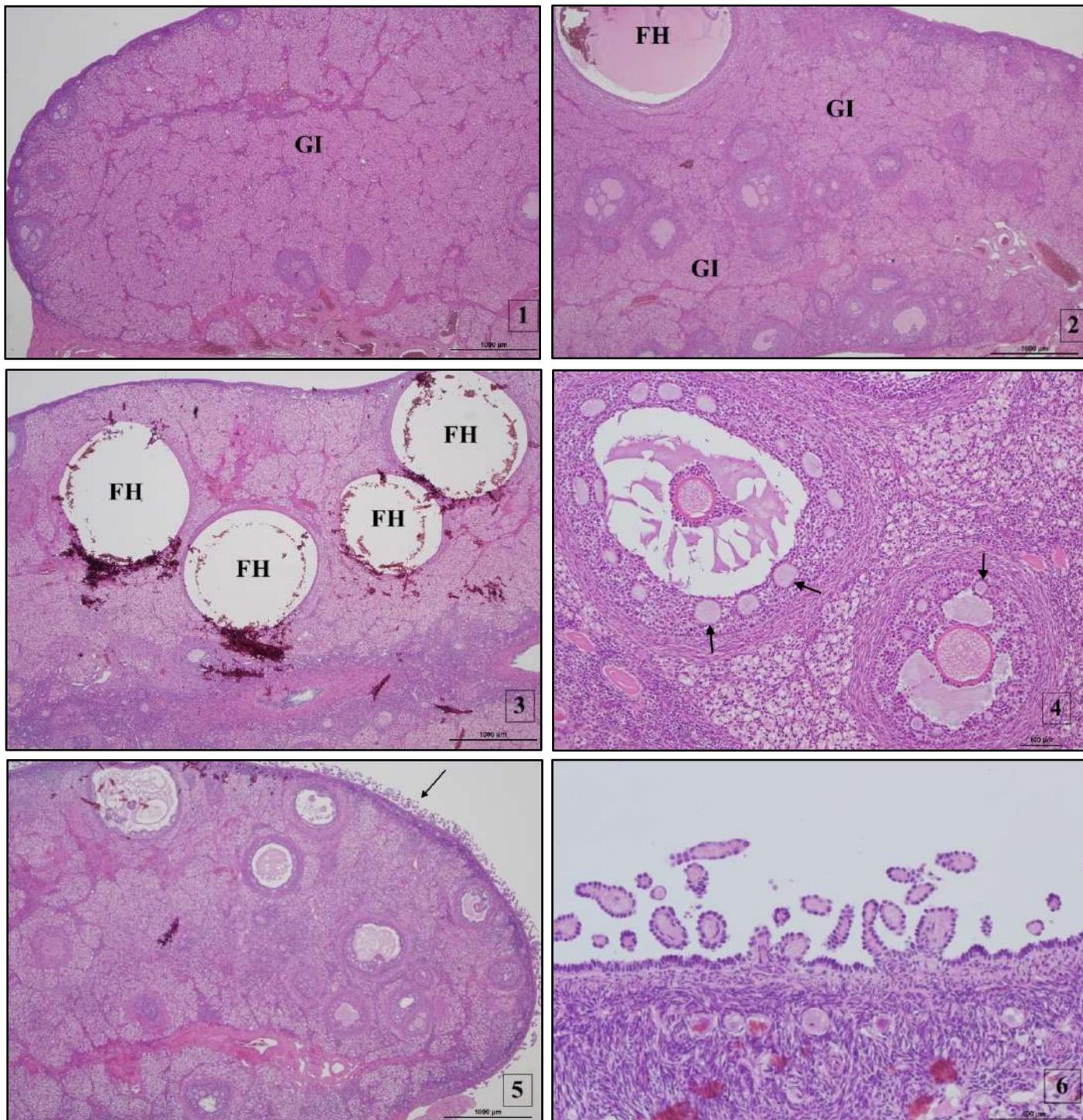


Figure 15 : Lames histologiques d'ovaires de femelles âgées de 30 semaines. **1, 2 :** massifs cellulaires clairs de la glande interstitielle envahissant le stroma ovarien. Grossissement x20. **3 :** Follicules hémorragiques (FH). Grossissement x40. **4 :** follicules antraux avec corps de Call et Exner de forme sphérique entourés de rosettes de cellules de la granulosa. Grossissement x200. **5 :** A la surface de l'ovaire, l'épithélium germinatif donne un aspect « hérissé ». Grossissement x100. **6 :** Épithélium germinatif. Grossissement x400.

DISCUSSION

Cette étude décrit la structure histologique normale de l'ovaire de lapine de race New Zealand communément utilisée en recherche biomédicale et âgée de 9j à 7.5 mois. À partir d'une iconographie exhaustive réalisée sur des spécimens d'ovaires de femelles d'âges variés, nous avons décrit les structures ovariennes, leur développement et leur topographie en fonction de l'âge. Ces observations sont comparées aux données bibliographiques existantes et visent à les compléter. En parallèle, cette iconographie apporte des illustrations récentes, en couleur et de bonne qualité des ovaires de lapine. Nous avons également comparé l'évolution des ovaires droits et gauches pour observer une éventuelle asymétrie et détailler l'évolution de la glande interstitielle chez les femelles prépubères.

La structure ovarienne observée chez les femelles âgées de 9 et 10 jours concorde globalement avec les données de la littérature. On y retrouve la structure cortico-médullaire, avec un cortex organisé en cordons d'ovocytes nus, disposés en nids et séparés par du tissu conjonctif.

Les villosités émises par l'épithélium germinatif sont identifiées comme parfaitement physiologiques chez le lapin (Nicosia, Johnson, 1984). Ces villosités ont été décrites en association avec des cryptes, avec une apparence semblable à celle de polypes. Nous n'avons pas mis en évidence de cryptes chez les animaux de 9 et 10 jours.

Les signes de dégénérescence nucléaire sont compatibles avec la période de méiose qui a lieu entre la naissance et l'âge de 15 jours (Daniel-Carlier *et al.*, 2013) associée à une dégénérescence cellulaire intense.

Les publications existantes rapportent que les premiers follicules primordiaux apparaissent généralement entre 14 et 21 jours (Daniel-Carlier *et al.*, 2013; Hutt *et al.*, 2006). Cependant, nous avons observé des follicules primordiaux dès l'âge de 9 ou 10 jours.

Chez les lapines âgées de 18 jours, nous observons de nouveau une étape de la folliculogénèse plus avancée que celle décrite dans la littérature. En effet, nous avons détecté les premiers follicules secondaires à cet âge, alors qu'ils sont généralement identifiés au plus tôt à 42 jours (Hutt *et al.*, 2006), et parfois même plus tard, à 60 jours (Daniel-Carlier *et al.*, 2013).

La présence de jeunes follicules antraux à 6 semaines semble concorder avec les résultats de publications antérieures, qui rapportent la présence de grands follicules secondaires ou de petits follicules tertiaires à cet âge (Daniel-Carlier *et al.*, 2013; Hutt *et al.*, 2006). Nous avons observé de petits amas de cellules dont les caractéristiques morphologiques rappellent la glande interstitielle primaire, bien que l'absence de méthode de marquage empêche de confirmer cette hypothèse. Si ces amas de cellules sont effectivement des cellules de la glande interstitielle, leur différenciation aurait alors eu lieu à peu près à l'âge décrit dans la littérature, avec les premières gouttelettes lipidiques entre 1 et 1,5 mois (Mori, Matsumoto, 1970), et le premier marquage positif à l'huile rouge O dès 55 jours (Deanesly, 1972). On peut considérer

que le stade I décrit chez les femelles sauvages (Andersson, Meurling, 1977) correspond donc à l'âge de 6 semaines chez les New Zealand White.

À 8 semaines, la multiplication et la différenciation plus avancée des cellules présumées interstitielles semble en accord avec les observations de la littérature chez les femelles du même âge (Mori, Matsumoto, 1970). L'architecture globale de l'ovaire à 8 semaines est similaire au stade II (Andersson, Meurling, 1977), où le cortex superficiel commence à s'amincir et les premiers follicules atrétiques apparaissent. On retrouve des follicules tertiaires chez 100% des femelles de cet âge, contrairement aux 25% annoncés par les travaux antérieurs (Hutt *et al.*, 2006).

L'organisation de l'ovaire chez les femelles de 12 semaines semble correspondre au stade III (Andersson, Meurling, 1977), avec un amincissement marqué de la zone des follicules primordiaux, et les nombreux follicules antraux et atrétiques. Le développement des cordons cellulaires de la glande interstitielle secondaire, facilement identifiable, vers la médulla participe fortement à la réduction de l'espace occupé par cette dernière.

Les ovaires des femelles de 16 et 19 semaines s'apparentent à un intermédiaire entre le stade IV et V (Andersson, Meurling, 1977) : la glande interstitielle s'est presque entièrement développée et envahit largement le cortex et la médulla. Les premiers corps jaunes, qui indiquent les premières ovulations, sont visibles.

Chez les femelles de 29 et 30 semaines, la glande interstitielle occupe le même espace que chez les femelles adultes. Nous n'avons pas de femelles de 24 semaines, qui d'après la littérature présentent une glande interstitielle « mature » (Hutt *et al.*, 2006; Mori, Matsumoto, 1973), mais il est possible que celle-ci ait terminé sa différenciation précocement.

Nous notons que nos lapines semblent plus précoces en comparaison des résultats d'études antérieures, en particulier en ce qui concerne les étapes de la folliculogénèse. Plusieurs hypothèses sont à considérer. Premièrement, les échantillons varient en effectif total et par groupe d'âge, ce qui pourrait impacter la représentativité relative des différents échantillons comme envisagé précédemment. Il est également possible que les souches de lapines New Zealand n'aient pas la même vitesse de développement. Les études n'indiquent pas toutes les souches utilisées, mais l'une d'entre elle utilise la souche 1077 (Daniel-Carlier *et al.*, 2013) à laquelle nous avons également eu recours. Enfin, il faut considérer que les animaux de laboratoire sont sélectionnés par le biais de plusieurs critères, dont la prolificité et la précocité. Il est donc possible que les lapines élevées ces dernières années soient plus précoces que durant les décennies précédentes.

Notre étude a porté sur l'analyse d'un effectif de 58 lapines et de 115 ovaires droits et gauches.

En raison de l'approche utilisée pour sélectionner les spécimens dans cette étude, des biais sont à considérer. Tout d'abord, les âges des animaux ont été choisis à partir de

travaux antérieurs (Hutt *et al.*, 2006; Mori, Matsumoto, 1970; 1973). Plus précisément, nous avons focalisé notre étude sur les étapes clefs de la maturation ovarienne avec la folliculogénèse (Hutt *et al.*, 2006) et sur le développement de la glande interstitielle (Mori, Matsumoto, 1970; 1973). Le choix des lapines a également été conditionné par les tranches d'âge disponibles dans les établissements utilisateurs que nous avons sollicités. Notre volonté était de pouvoir réutiliser des animaux utilisés à des fins scientifiques, et plus précisément de récupérer les ovaires en fin de procédure expérimentale (autorisation APAFIS présente) au moment où l'animal serait euthanasié. Par ailleurs, 5 ovaires sur 120 n'ont pas été récupérés, ce qui a réduit l'effectif des femelles âgées de 29 et 30 semaines en comparaison de l'effectif des autres tranches d'âge.

Pour les mêmes raisons, il était difficile d'obtenir toutes les tranches d'âges souhaitées auprès d'un même centre, et les animaux proviennent donc de deux établissements utilisateurs différents. Notre échantillon de lapines n'a donc pas été exposé aux mêmes facteurs environnementaux. Or, comme nous l'avons évoqué dans la partie consacrée à la physiologie de la reproduction, de nombreux facteurs environnementaux (signaux visuels et olfactifs liés à la présence de mâles, ration alimentaire, stress, exposition à la lumière etc.) peuvent influencer le cycle sexuel de la lapine. Cependant il a également été montré l'absence d'impact majeur connu de ces facteurs sur le développement ovarien précoce (Andersson, Meurling, 1977), avec une homogénéité dans la maturation ovarienne jusqu'au début de la formation des cordons de glande interstitielle secondaire, soit au moins jusqu'à l'âge de 12 semaines (Hutt *et al.*, 2006).

La recoupe des prélèvements d'ovaires est également à considérer. Initialement, il avait été décidé de recouper les ovaires en trois segments de tailles égales. Cette méthode a été appliquée aux organes de 12 semaines et plus, mais la petite taille des ovaires issus de femelles plus jeunes ne le permettait pas ; ces derniers ont été disposés *in toto* dans les cassettes. Par la suite, le reste des ovaires a ensuite été mis en bloc sans être recoupés. De ce fait, si les coupes histologiques obtenues n'étaient pas sagittales mais paramédianes, il était difficile d'évaluer la surface occupée par la médulla pour les ovaires d'animaux de plus de 6 semaines. Dans ces conditions, nous avons fait refondre les blocs pour une inclusion de l'organe permettant de réaliser des coupes transversales indispensables pour observer la surface occupée par la médulla.

Nous rapportons la présence de cellules dont les caractéristiques morphologiques et l'âge d'apparition seraient compatibles avec la description de la glande interstitielle primaire. Il n'est cependant pas possible d'affirmer qu'il s'agit bien de cellules stéroïdogènes. En effet, d'une part, nous n'avons pas divisé les ovaires en deux pour en congeler la moitié et pouvoir réaliser une coloration des lipides à l'huile rouge O et d'autre part, nous n'avons pas réalisé de réactions histochimiques spécifiques des enzymes ou des produits intermédiaires de la synthèse de stéroïdes. L'évaluation de l'activité de la 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) a par exemple été utilisée par Mori et Matsumoto (1970). Cette enzyme participe à la conversion des précurseurs stéroïdiens en hormones actives, notamment de la prégénolone en progestérone. Il

serait donc d'intérêt d'envisager le recours à ces techniques pour approfondir les résultats de cette étude.

Par ailleurs, en l'absence de marqueurs, il nous a été impossible de différencier la glande interstitielle primaire et la glande interstitielle secondaire décrites par certaines publications (Mori, Matsumoto, 1970; 1973) sur la seule base de leur morphologie.

Afin d'apprécier la représentativité qualitative de notre étude, nous pouvons comparer notre échantillon d'animaux avec celui de quelques-unes des principales études sur lesquelles sont fondées nos données bibliographiques.

Pour rappel, nous avons réuni un effectif total de 58 femelles réparties en 9 tranches d'âge, qui couvrent la période allant de la naissance à la puberté. Les publications de Mori et Matsumoto de 1970 et 1973 ne précisent pas d'effectif complet, mais impliquent des tranches d'âges espacées respectivement de 2 semaines et de 1 mois en fonction de l'étude. Le travail de Hutt et al. en 2006 se fondait sur 32 lapines au total, mais avec des effectifs de 8 femelles par tranche d'âge contre 4 à 6 au sein de notre étude. Cependant, nos observations montrent une homogénéité du développement ovarien au sein de chaque tranche d'âge, ainsi qu'une symétrie entre les ovaires droit et gauche. De ce fait, un panel légèrement plus réduit par tranche d'âge ne devrait pas compromettre la fiabilité de notre interprétation. Enfin, l'étude menée par Daniel-Carlier et ses collaborateurs en 2013 impliquaient des tranches d'âge très rapprochées et nombreuses, allant de la période natale à la puberté (180 jours soit 6 mois pour les femelles les plus âgées), avec un effectif minimal de 3 femelles par tranche d'âge. En se concentrant uniquement sur les femelles post-natales, leur échantillon comprendrait au moins 33 lapines. Bien que cette comparaison soit essentiellement qualitative, il apparaît que notre échantillon de femelles est comparable, voire plus fourni, que celui des publications antérieures.

CONCLUSION

Cette étude a porté sur l'analyse histologique des ovaires de lapines New Zealand White, de la naissance à la puberté. Nous avons produit une iconographie exhaustive, réalisée à différents grossissements, couvrant neuf tranches d'âge entre 9 jours à 7,5 mois. Ce travail a permis d'illustrer et de décrire en détail la structure globale de l'ovaire, les différentes populations folliculaires, ainsi que l'apparition et la croissance de la glande interstitielle, tout au long de la maturation ovarienne.

Cependant, nos données pourraient être complétées par l'utilisation de marqueurs de la stéroïdogénèse pour confirmer la présence des cordons cellulaires de la glande interstitielle.

Notre étude contribue ainsi à enrichir les connaissances sur le développement normal de l'ovaire chez la lapine, de la période néonatale jusqu'à la puberté avec des illustrations histologiques actualisées du développement ovarien. Elle pourra également être utile en recherche en toxicologie de la reproduction, en fournissant des repères essentiels pour l'identification et l'interprétation de lésions ou d'anomalies de développement.

ANNEXES

Age	N° d'identification	Date prélèvement	Follicules primordiaux	Follicules primaires	Follicules secondaires	Follicules tertiaires	Follicules mûrs	Follicules hémorragiques	Follicules atrétiques	Glande interstitielle
9j	21-1042R	09/11/2021	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
9j	21-1043R	09/11/2021	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
9j	21-1044R	09/11/2021	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
9j	21-1045R	09/11/2021	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
9j	21-1046R	09/11/2021	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
9j	21-1047R	09/11/2021	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
10j	23-0479R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
10j	23-0480R	18/04/2023	PD	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
10j	23-0481R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
10j	23-0482R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
10j	23-0483R	18/04/2023	PG	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
10j	23-0484R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
18j	21-1048R	18/11/2021	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
18j	21-1049R	18/11/2021	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
18j	21-1050R	18/11/2021	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
18j	21-1051R	18/11/2021	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
18j	21-1052R	18/11/2021	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
18j	21-1053R	18/11/2021	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
26j	21-1054R	26/11/2021	PB	PB	PG	AB	AB	AB	AB	AB
26j	21-1055R	26/11/2021	PB	PB	PD	AB	AB	AB	AB	AB
26j	21-1056R	26/11/2021	PB	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB
26j	21-1057R	26/11/2021	PB	PB	PG	AB	AB	AB	AB	AB
26j	21-1058R	26/11/2021	PB	PB	PD	AB	AB	AB	AB	AB
26j	21-1059R	26/11/2021	PB	PB	AB	AB	AB	AB	AB	AB
6 sem	23-0497R	18/04/2023	PB	PB	PB	PB	AB	AB	AB	SPB
6 sem	23-0498R	18/04/2023	PB	PB	PB	PB	AB	AB	AB	SPB
6 sem	23-0499R	18/04/2023	PB	PB	PB	PB	AB	AB	AB	SPB
6 sem	23-0500R	18/04/2023	PB	PB	PB	PB	AB	AB	AB	SPB
6 sem	23-0501R	18/04/2023	PB	PB	PB	PB	AB	AB	AB	SPB
6 sem	23-0502R	18/04/2023	PB	PB	PB	PB	AB	AB	AB	SPB
8 sem	21-1106R	16/11/2021	PB	PB	PB	PB	PB	PD	PB	PB
8 sem	21-1107R	16/11/2021	PB	PB	PB	PB	PB	AB	AB	PB
8 sem	21-1108R	16/11/2021	PB	PB	PB	PB	PB	AB	AB	PB
8 sem	21-1109R	16/11/2021	PB	PB	PB	PB	PB	PG	PB	PB
8 sem	21-1110R	16/11/2021	PB	PB	PB	PB	PB	AB	PB	PB
8 sem	21-1111R	16/11/2021	PB	PB	PB	PB	PB	AB	PB	PB
12 sem	21-0846R	21/09/2021	PB	PB	PB	PB	PB	AB	PB	PB
12 sem	21-0847R	21/09/2021	PB	PB	PB	PB	PB	PD	PB	PB
12 sem	21-0848R	21/09/2021	PB	PB	PB	PB	PB	PG	PB	PB
12 sem	21-0849R	21/09/2021	PG*	PG*	PG*	PG*	PG*	AB	PG	PB
12 sem	21-0850R	21/09/2021	PB	PB	PB	PB	PB	AB	PB	PB
12 sem	21-0851R	21/09/2021	PB	PB	PB	PB	PB	AB	PB	PB
16 sem	23-0485R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
16 sem	23-0486R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
16 sem	23-0487R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
16 sem	23-0488R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
16 sem	23-0489R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
16 sem	23-0490R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
19 sem	23-0491R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
19 sem	23-0492R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB	PB
19 sem	23-0493R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PD	PB	PB
19 sem	23-0494R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB	PB
19 sem	23-0495R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PD	PB	PB
19 sem	23-0496R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB
30 sem	23-0476R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB	PB
30 sem	23-0477R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB	PB
30 sem	23-0478R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PB	PB	PB
29 sem	23-0475R	18/04/2023	AB	AB	AB	AB	AB	PD	PB	PB

Annexe 1 : Tableau récapitulatif de l'analyse individuelle des lames histologiques. AB : absent bilatéralement ; PB : présent bilatéralement ; PD : présent à droite ; PG : présent à gauche ; PG* : présent à gauche, lame de l'ovaire droit manquante ; SPB : présence suspectée bilatéralement.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSSON, Mats et MEURLING, Patrick, 1977. The Maturation of the Ovary in Wild Rabbits, *Oryctolagus cuniculus*, in South Sweden. *Acta Zoologica*. juin 1977. Vol. 58, n° 2, pp. 95-101. DOI 10.1111/j.1463-6395.1977.tb00243.x.

BAI, Wenlong, OLIVEROS-SAUNDERS, Beatriz, WANG, Qiang, ACEVEDO-DUNCAN, Mildred E. et NICOSIA, Santo V., 2000. Estrogen stimulation of ovarian surface epithelial cell proliferation. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*. 1 novembre 2000. Vol. 36, n° 10, pp. 657-666. DOI 10.1290/1071-2690(2000)036<0657:ESOOSE>2.0.CO;2.

BALÁŽI, Andrej, SIROTKIN, Alexander V., FÖLDEŠIOVÁ, Martina, MAKOVICKÝ, Peter, CHRASTINOVÁ, Ľubica, MAKOVICKÝ, Pavol et CHRENEK, Peter, 2019. Green tea can suppress rabbit ovarian functions in vitro and in vivo. *Theriogenology*. 15 mars 2019. Vol. 127, pp. 72-79. DOI 10.1016/j.theriogenology.2019.01.010.

BANKS, William J., 1993. *Applied Veterinary Histology*. Mosby. St. Louis, Mo. ISBN 0-8016-6610-4.

BARONE, R. et SIMOENS, P., 2001. *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. VIGOT. Paris.

BRADLEY, Alys E, WANCKET, Lyn Miller, RINKE, Matthias, GRUEBBEL, Margarita M, SALADINO, Brett H., SCHAFER, Kenneth, KATSUTA, Osamu, GARCIA, Begonya, CHANUT, Franck, HUGHES, Katherine, NELSON, Keith, HIMMEL, Lauren, MCINNES, Elizabeth, SCHUCKER, Adrienne et UCHIDA, Kazuyuki, 2021. International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND): Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rabbit. *Journal of Toxicologic Pathology*. 2021. Vol. 34, n° 3_Suppl, pp. 183S-292S. DOI 10.1293/tox.34.183S.

CABA, Mario, GONZÁLEZ-MARISCAL, Gabriela et MEZA, Enrique, 2018. Circadian Rhythms and Clock Genes in Reproduction: Insights From Behavior and the Female Rabbit's Brain. *Frontiers in Endocrinology*. 15 mars 2018. Vol. 9, pp. 106. DOI 10.3389/fendo.2018.00106.

COMMISSION EUROPÉENNE, 2023. *COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT - Summary Report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union and Norway in 2020*. Bruxelles.

DANIEL-CARLIER, Nathalie, HARSCOËT, Erwana, THÉPOT, Dominique, AUGUSTE, Aurélie, PAILHOUX, Eric et JOLIVET, Geneviève, 2013. Gonad Differentiation in the Rabbit: Evidence of Species-Specific Features. *PLOS ONE*. 8 avril 2013. Vol. 8, n° 4, pp. e60451. DOI 10.1371/journal.pone.0060451.

DARWISH, Madeha H.A., 2008. STUDIES ON SOME PATTERNS OF SEXUAL BEHAVIOR IN NORMAL AND STRESSED RABBITS. *Assiut Veterinary Medical Journal*. 1 janvier 2008. Vol. 54, n° 116, pp. 16-26. DOI 10.21608/avmj.2008.174278.

DAVIES, J. et BROADUS, Carole D., 1968. Studies on the fine structure of ovarian steroid-secreting cells in the rabbit. I. The normal interstitial cells. *American Journal of Anatomy*. novembre 1968. Vol. 123, n° 3, pp. 441-473. DOI 10.1002/aja.1001230304.

DE TURCKHEIM, M., BERGER, M., JEAN-FAUCHER, Ch., VEYSSIÈRE, G. et JEAN, Cl., 1983. Changes in ovarian oestrogens and in plasma gonadotrophins in female rabbits from birth to adulthood. *Acta Endocrinologica*. mai 1983. Vol. 103, n° 1, pp. 125-130. DOI 10.1530/acta.0.1030125.

DEANESLY, R, 1972. Origins and development of interstitial tissue in ovaries of rabbit and guinea-pig. *Journal of Anatomy*. novembre 1972. Vol. 113, n° Pt 2, pp. 251-260.

DELLMANN, Horst-Dieter, EURELL, Jo Ann Coers et FRAPPIER, Brian L., 2006. *Dellmann's textbook of veterinary histology*. 6th ed. Ames : Blackwell. ISBN 978-0-7817-4148-4. 636.089 1018

DENG, Xiao-hui, XU, An-ran, CHAO, Lan, YU, Hong-ling, ZHEN, Jun-hui, HASHIMOTO, Shu et MORIMOTO, Yoshiharu, 2007. Effect of different sites for cryopreserved ovarian tissue implantation in rabbit. *Human Reproduction*. mars 2007. Vol. 22, n° 3, pp. 662-668. DOI 10.1093/humrep/del430.

DIAZ, P., GOSALVEZ, L.F. et RODRIGUEZ, J.M., 1988. Sexual behaviour in the postpartum period of domestic rabbits. *Animal Reproduction Science*. novembre 1988. Vol. 17, n° 3-4, pp. 251-257. DOI 10.1016/0378-4320(88)90062-0.

DUKE, Kenneth L., 1947. The fibrous connective tissue of the rabbit ovary from sex differentiation to maturity. *The Anatomical Record*. 1947. Vol. 98, n° 4, pp. 507-525. DOI 10.1002/ar.1090980403.

DUTTA, Sulagna et SENGUPTA, Pallav, 2018. Rabbits and men: relating their ages. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 25 septembre 2018. Vol. 29, n° 5, pp. 427-435. DOI 10.1515/jbcpp-2018-0002.

FAIR, Trudee, 2003. Follicular oocyte growth and acquisition of developmental competence. *Animal Reproduction Science*. octobre 2003. Vol. 78, n° 3-4, pp. 203-216. DOI 10.1016/S0378-4320(03)00091-5.

FOOTE, Robert H et CARNEY, Edward W, 2000. The rabbit as a model for reproductive and developmental toxicity studies. *Reproductive Toxicology*. novembre 2000. Vol. 14, n° 6, pp. 477-493. DOI 10.1016/S0890-6238(00)00101-5.

FORTUN-LAMOTHE, L., 2006. Energy balance and reproductive performance in rabbit does. *Animal Reproduction Science*. juin 2006. Vol. 93, n° 1-2, pp. 1-15. DOI 10.1016/j.anireprosci.2005.06.009.

GARCIA-GARCIA, R. M., ARIAS-ALVAREZ, M., SANCHEZ-RODRIGUEZ, A., LORENZO, P. L. et REBOLLAR, P. G., 2020. Role of nerve growth factor in the reproductive physiology of female rabbits: A review. *Theriogenology*. 1 juillet 2020. Vol. 150, pp. 321-328. DOI 10.1016/j.theriogenology.2020.01.070.

GOSDEN, R. G., BROWN, N. et GRANT, K., 1989. Ultrastructural and histochemical investigations of Call-Exner bodies in rabbit Graafian follicles. *Reproduction*. 1 mars 1989. Vol. 85, n° 2, pp. 519-526. DOI 10.1530/jrf.0.0850519.

GURAYA, Sardul S., 1967. Histochemical study of the interstitial gland tissue in the ovaries of nonpregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 mai 1967. Vol. 98, n° 1, pp. 99-106. DOI 10.1016/0002-9378(67)90138-X.

GURAYA, Sardul S., 1978. Recent Advances in the Morphology, Histochemistry, Biochemistry, and Physiology of Interstitial Gland Cells of Mammalian Ovary. In : BOURNE, G. H., DANIELLI, J. F. et JEON, K. W. (éd.), *International Review of Cytology* [en ligne]. Academic Press. pp. 171-245. [Consulté le 12 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074769608618896>

GURAYA, Sardul S. et GREENWALD, Gilbert S., 1964. Histochemical studies on the interstitial gland in the rabbit ovary. *American Journal of Anatomy*. mai 1964. Vol. 114, n° 3, pp. 495-519. DOI 10.1002/aja.1001140309.

HARCOURT-BROWN, Frances, 2003. *Textbook of rabbit medicine*. reprint. Oxford : Butterworth-Heinemann. ISBN 978-0-7506-4002-2.

HUTT, Karla J., MCLAUGHLIN, Eileen A. et HOLLAND, Michael K., 2006. Primordial follicle activation and follicular development in the juvenile rabbit ovary. *Cell and Tissue Research*. 20 novembre 2006. Vol. 326, n° 3, pp. 809-822. DOI 10.1007/s00441-006-0223-3.

JENA, Sarita et CHAWLA, Saurabh, 2021. The Anatomy, Physiology, and Husbandry of Laboratory Rabbit. In : NAGARAJAN, P., GUDDE, Ramachandra et SRINIVASAN, Ramesh (éd.), *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices* [en ligne]. Singapore : Springer Singapore. pp. 211-237. [Consulté le 9 septembre 2024]. ISBN 9789811609862. Disponible à l'adresse : https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-0987-9_10

JONES, G. R., SACCO, A. G., SUBRAMANIAN, M. G., KRUGER, M., ZHANG, S., YUREWICZ, E. C. et MOGHISSI, K. S., 1992. Histology of ovaries of female rabbits immunized with deglycosylated zona pellucida macromolecules of pigs. *Reproduction*. 1 juillet 1992. Vol. 95, n° 2, pp. 513-525. DOI 10.1530/jrf.0.0950513.

KARSCH, Fred J., BOWEN, Jennifer M., CARATY, Alain, EVANS, Neil P. et MOENTER, Suzanne M., 1997. Gonadotropin-Releasing Hormone Requirements for Ovulation1. *Biology of Reproduction*. 1 février 1997. Vol. 56, n° 2, pp. 303-309. DOI 10.1095/biolreprod56.2.303.

KERR, P.J., JACKSON, R.J., ROBINSON, A.J., SWAN, J., SILVERS, L., FRENCH, N., CLARKE, H., HALL, D.F. et HOLLAND, M.K., 1999. Infertility in Female Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) Alloimmunized with the Rabbit Zona Pellucida Protein ZPB Either as a Purified Recombinant Protein or Expressed by Recombinant Myxoma

Virus. *Biology of Reproduction*. 1 septembre 1999. Vol. 61, n° 3, pp. 606-613. DOI 10.1095/biolreprod61.3.606.

KEYES, P. L. et NALBANDOV, A. V., 1968. Endocrine Function of the Ovarian Interstitial Gland of Rabbits. *Endocrinology*. 1 avril 1968. Vol. 82, n° 4, pp. 799-804. DOI 10.1210/endo-82-4-799.

KOERING, Marilyn J. et SHOLL, Samuel A., 1978. Ovarian Interstitial Gland Tissue and Serum Progesterone Levels during the First Perioovulatory Period in the Mated Rabbit. *Biology of Reproduction*. 1 novembre 1978. Vol. 19, n° 5, pp. 936-948. DOI 10.1095/biolreprod19.5.936.

KRANZFELDER, D., KORR, H., MESTWERDT, W. et MAURER-SCHULTZE, B., 1984. Follicle growth in the ovary of the rabbit after ovulation-inducing application of human chorionic gonadotropin. *Cell and Tissue Research* [en ligne]. novembre 1984. Vol. 238, n° 3. [Consulté le 19 décembre 2022]. DOI 10.1007/BF00219879. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/BF00219879>

LEBAS, François, COUDERT, Patrick, DE ROCHAMBEAU, Henri et THÉBAULT, R.G., 1997. The rabbit - Husbandry, health and production. *FAO Animal Production and Health Series*. 1997. N° 21.

MIYABAYASHI, Kanako, TOKUNAGA, Kaori, OTAKE, Hiroyuki, BABA, Takashi, SHIMA, Yuichi et MOROHASHI, Ken-ichirou, 2015. Heterogeneity of Ovarian Theca and Interstitial Gland Cells in Mice. LEE, Myon-Hee (éd.), *PLOS ONE*. 3 juin 2015. Vol. 10, n° 6, pp. e0128352. DOI 10.1371/journal.pone.0128352.

MONNIAUX, Danielle, HUET, Camille, BESNARD, N, BOSCH, Melanie, PISSELET, C, MONGET, Philippe et MARIANA, J, 1997. Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*. 1 février 1997. Vol. 51, pp. 3-23.

MORET, B., 1980. Comportement d'oestrus chez la lapine. *Cuniculture*. 1980. Vol. 7, n° 33, pp. 159-161.

MORI, Hiroshi et MATSUMOTO, Keishi, 1970. On the histogenesis of the ovarian interstitial gland in rabbits. I. Primary interstitial gland. *American Journal of Anatomy*. novembre 1970. Vol. 129, n° 3, pp. 289-305. DOI 10.1002/aja.1001290304.

MORI, Hiroshi et MATSUMOTO, Keishi, 1973. Development of the secondary interstitial gland in the rabbit ovary. . 1973.

MOSSMAN, H. W., KOERING, Marilyn J. et FERRY, Darwin, 1964. Cyclic changes of interstitial gland tissue of the human ovary. *American Journal of Anatomy*. septembre 1964. Vol. 115, n° 2, pp. 235-255. DOI 10.1002/aja.1001150204.

MOTTA, P., 1965. [On the ultrastructure of « Call-Exner bodies » in the rabbit ovary]. *Zeitschrift Fur Zellforschung Und Mikroskopische Anatomie (Vienna, Austria: 1948)*. 28 octobre 1965. Vol. 68, n° 3, pp. 308-319.

MYERS, K. et POOLE, W. E., 1962. Œstrous Cycles in the Rabbit *Oryctolagus Cuniculus* (L.). *Nature*. juillet 1962. Vol. 195, n° 4839, pp. 358-359. DOI 10.1038/195358a0.

NICOSIA, Santo V. et JOHNSON, Joan H., 1984. Surface Morphology of Ovarian Mesothelium (Surface Epithelium) and of Other Pelvic and Extrapelvic Mesothelial Sites in the Rabbit. *International Journal of Gynecological Pathology*. mars 1984. Vol. 3, n° 3, pp. 249.

OLA, Idowu et OYEGBADE, Moses, 2012. Buck effect on rabbit oestrous: vulva colour, vaginal lumen cells and ovarian follicle populations. *World Rabbit Science*. 1 juillet 2012. Vol. 20, n° 2, pp. 71-79. DOI 10.4995/wrs.2012.1081.

PINEDA, M. H., FAULKNER, L. C., HOPWOOD, M. L. et LUEKER, D. C., 1968. Effects of Immunizing Female Rabbits with Bovine Luteinizing Hormone. *Experimental Biology and Medicine*. 1 juillet 1968. Vol. 128, n° 3, pp. 743-749. DOI 10.3181/00379727-128-33114.

REBOLLAR, Pilar G., ARIAS-ÁLVAREZ, María, LORENZO, Pedro L. et GARCÍA-GARCÍA, Rosa M., 2023. Managing Sexual Receptivity and Ovulation Induction in Rabbit Does: Evidence from Recent Research. In : *World Rabbit Science* [en ligne]. Universitat Politècnica de València. 30 juin 2023. pp. 77-92. [Consulté le 17 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://riunet.upv.es/handle/10251/194892>

SELLIX, Michael, 2013. Clocks Underneath: The Role of Peripheral Clocks in the Timing of Female Reproductive Physiology. *Frontiers in Endocrinology* [en ligne]. 2013. Vol. 4. [Consulté le 12 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2013.00091>

SIROTKIN, Alexander V., CHRENEK, Peter, KOLESAROVÁ, Adriana, PARILLO, Francesco, ZERANI, Massimo et BOITI, Cristiano, 2014. Novel regulators of rabbit reproductive functions. *Animal Reproduction Science*. août 2014. Vol. 148, n° 3-4, pp. 188-196. DOI 10.1016/j.anireprosci.2014.06.001.

SOKOLOWSKI, Katie, TURNER, Patricia V, LEWIS, Elise, WANGE, Ronald L et FORTIN, Marie C, 2024. Exploring rabbit as a nonrodent species for general toxicology studies. *Toxicological Sciences*. 29 avril 2024. Vol. 199, n° 1, pp. 29-39. DOI 10.1093/toxsci/kfae022.

SUCKOW, Mark A., STEVENS, Karla A. et WILSON, Ronald P. (éd.), 2012. *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. 1st ed. London ; Waltham, MA : Academic Press/Elsevier. American College of Laboratory Animal Medicine series. ISBN 978-0-12-380920-9. SF406 .L345 2012

VAISSAIRE, J., SECCHI, Jean et HUNT, Anne, 1977. *Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire*. Paris : Maloine. ISBN 978-2-224-00349-4. QP251 .V28

WASHENIK, Kenneth J. et DUNBAR, Bonnie S., 1988. Identification and Characterization of an Abundant Ovarian Interstitial Gland Protein Associated With Sexual Maturity in Rabbits*. *Endocrinology*. avril 1988. Vol. 122, n° 4, pp. 1663-1671. DOI 10.1210/endo-122-4-1663.

WEISBROTH, Steven H., FLATT, Ronald E. et KRAUS, Alan L., 2013. *The Biology of the Laboratory Rabbit*. Academic Press. ISBN 978-1-4832-7031-9.

Histologie de l'ovaire chez la lapine New Zealand âgée de 9 jours à 30 semaines

RÉSUMÉ

Le lapin est l'une des espèces d'animaux utilisés à des fins scientifiques les plus utilisées. L'ovogénèse débute uniquement après la naissance chez la lapine, ce qui en fait un modèle unique pour étudier le développement ovarien. La connaissance de l'histologie de l'ovaire est primordiale pour la compréhension du développement normal et offre des repères morphologiques pour identifier et analyser d'éventuelles anomalies. Afin d'apporter une contribution à la connaissance de l'ovaire chez la lapine New-Zealand, nous avons réalisé un atlas histologique en couleur à partir d'ovaires de lapines âgées de 9 jours à 30 semaines, réparties en neuf tranches d'âges différentes (9-10 jours, 18 jours, 26 jours, 6 semaines, 8 semaines, 12 semaines, 16 semaines, 19 semaines, 29-30 semaines).

Mots clefs : lapin (*Oryctolagus cuniculus*) ; histologie ; ovaire ; post-natal ; glande interstitielle.

Histology of the Ovary in New Zealand Rabbits Aged 9 Days to 30 Weeks

ABSTRACT

The rabbit is one of the most commonly used animal species for scientific purposes. Oogenesis begins only after birth in the rabbit, making it a unique model for studying ovarian development. Knowledge of ovarian histology is crucial for understanding normal development and provides morphological benchmarks for identifying and analyzing potential abnormalities. To contribute to the understanding of the ovary in New Zealand rabbits, we created a color histological atlas using ovaries from rabbits aged 9 days to 30 weeks, divided into nine different age groups (9-10 days, 18 days, 26 days, 6 weeks, 8 weeks, 12 weeks, 16 weeks, 19 weeks, 29-30 weeks).

Key words: rabbit (*Oryctolagus cuniculus*); histology; ovary; postnatal; interstitial gland.