



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 8864](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/8864)

**To cite this version :**

Salissard, Marie. *La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudo-gestation.*  
Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 102 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# La lapine, une espèce à ovulation provoquée

## Mécanismes et dysfonctionnement associé :

### la pseudo-gestation

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**Marie SALISSARD**

Née le 15 Octobre 1986, à TALENCE (Gironde)

---

**Directeur de thèse : M. le Professeur DUCOS de LAHITTE**

---

**JURY**

PRESIDENT :  
**M. Alexis VALENTIN**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Jacques DUCOS de LAHITTE**  
**Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. A. MILON

**Directeurs honoraires** M. G. VAN HAVERBEKE.  
M. P. DESNOYERS

**Professeurs honoraires** :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELF	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*  
M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*  
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*  
M. SAUTET Jean, *Anatomie*  
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1°  
CLASSE**

M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*  
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 2°  
CLASSE**

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*  
M. DUCOS Alain, *Zootecnie*  
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*  
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*

- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

<b>PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE</b>
---

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

<b>MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE</b>
---

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

<b>MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)</b>
--

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

**MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*  
M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*  
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*  
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*



**À Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Zoologie et Parasitologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

*Hommage respectueux.*

**À Monsieur le Professeur Jacques DUCOS DE LAHITTE**

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Parasitologie et Maladies Parasitaires

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre grande considération et notre sincère reconnaissance pour son aide et son accessibilité, que ce soit pour l'encadrement de la thèse qu'au cours de notre scolarité.*

**À Madame le professeur CHASTANT-MAILLARD Sylvie**

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la Reproduction

Qui nous a fait l'honneur de prendre part à notre jury de thèse.

*Qu'elle trouve ici l'expression de nos plus sincères remerciements pour sa disponibilité, son aide, sa gentillesse et son intérêt pour cette thèse.*



## ***Remerciements***

### *À ma famille*

À mes parents : pour votre amour inconditionnel, vos valeurs et votre patience ... surtout quand le monstre et moi mettons le bazar dans l'ordre de la maison !

À papi et mamie : pour votre affection et votre soutien depuis toujours... et attention, j'ai encore besoin de vous !

... À tous les quatre, je ne vous dirai jamais assez combien je tiens à vous !

À ceux et celles qui ne sont plus là et que je regrette de ne pas avoir mieux connu...

À la famille proche et éloignée, à celle de Figeac et de Viazac, pour m'avoir donné l'amour de la campagne ...

À Lili, parce que la famille, c'est aussi celle qu'on se choisit

### *À mes amis*

Aux magnifiques PPG, pour ces 5 ans d'école riches en émotion, en rigolade ... mais aussi en chupitos ! En espérant que ce ne soit que le début d'une longue amitié...

À Laure : pour ta simplicité et ta bonne humeur, pour les confitures de fraise et de coing, les lasagnes sans béchamel mais au chèvre (hein Lucie ?), pour nos pauses facebook pendant la rédaction de nos thèses qui font du bien au moral !

À Lucie : parce qu'il n'y a rien de mieux qu'une amie sur la même longueur d'onde que soi... et surtout appartenant aux mêmes fan-clubs, ceux de Steeve Gariépy et les Trois Accords ! Pour nos voyages dans des contrées sauvages (vive les tipis, les ours bruns ... et les aubracs) et je l'espère pour ceux à venir, pour les excursions de nuit dans le Gers que tu aimes tant, pour la mique ... et évidemment le petit salé !

À Laëtitia : pour ton accueil et nos supers projets de TIPE (vive les bananes et les levures) pendant ces 3 ans de prépa, pour nos centaines de covoiturage Bordeaux-Toulouse, pour les expéditions à la montagne sans jamais skier et pour tes bons cannelés !

À Tiare : la traductrice officielle des PPG pour quelques pots de nutella (Plektrude est un peu une traductrice facile...) et notre interne de choc, pour ta folie, pour tes supers vernis et tes déguisements de dingue !

À Christie : pour ton calme au travail et ton énergie en sortie, pour avoir tapé la causette aux vigiles et chauffeurs de taxi quand nous, on en était plus capables, pour avoir été un super trinôme de bovine et pour les délicieux gâteaux à la broche (à quand le prochain ?)

À Florie : pour la découverte du « petit pont » et d'un sacré roquefort dégusté dans une cave du Sud Aveyron, pour la salsa (tchak tchak tchak...) et les révisions noyées de thé !

À Emilie : pour nos séances de rock avec Mireille, pour ta double personnalité et surtout pour Robert, le charmeur de ses dames !

À Lucile : pour l'inoubliable Georges et ses magnifiques tablettes de chocolat !

À Steph : même si tu trouves ridicule les dédicaces dignes des Césars, tu n'y échapperas pas : merci pour ton amitié sans faille depuis 13 ans (m\*\*\*e on est vieilles alors ?!) ... et pour la brillante idée d'avoir choisi un Juju aussi sympa ! Merci pour votre soutien.

À mon cousinou préféré et sa chère et tendre : pour m'avoir recueilli dans les moments de doute à mon arrivée à Toulouse, pour m'avoir laissé essayer la plus belle des voitures, pour les chasses aux champignons, les séances de manucure et l'accrobranche... parce qu'avec vous, tout semble sans soucis !

À Nini : pour ta folie, pour le Mac Vin, pour ta tendresse, pour le parmesan et pour ton amitié précieuse, parce que malgré tout, tu sais être là quand il faut ...

### *Aux Vétérinaires qui m'ont fait découvrir et appris le métier*

À l'équipe du Docteur Cosimano, à la clinique vétérinaire de l'Est à Montréal : pour votre accueil, pour les chirurgies et pour nous avoir fait rêver avec votre matériel de fou !

Aux vétérinaires de Lembeye : parce que c'est un peu grâce à vous que j'aime la bovine et que j'ai eu envie de faire de la mixte !

Au docteur Broche et à Evelyne : pour votre accueil chaleureux pendant le stage et à chaque fois que je repasse à la clinique !

Au Docteur Depaire : pour avoir été la première personne à m'avoir donné ma chance et m'avoir fait confiance, pour ce que vous m'avez appris et pour votre patience !

*... et surtout aux bestioles !*

Avant tout à Comète, alias Chaton, Mérédith ou la Terreur (mais non, elle n'est pas méchante, elle est juste territorialiste ...) : pour ta compagnie, pour les siestes ensemble, pour les fous rires quand tu fais la folle et pour ton hystérie pour un petit bout de pain de mie ... parce que tu es une warrior et que les vilains abcès n'auront pas ta peau !!!

Mais aussi à Chouchou, Minette et Renato, les terreurs de la Rue des Pyramides ; aux Chonchons : le gros Régisse, Vanille, Pistache, Isis et Coquillette ; à Princesse, Hakik, Mémé, Chipolata et Vanina, mes compagnons et gardes du corps à Sauveterre ; à Coquille & Coquillette et ZemZem (cette scène d'anthologie pendant la ronde de bovine me restera à jamais en tête ...) ; aux PPG's zanimals : Croquette, Gumboro, Snoopy, Thrombus, Isis, Kiara... ; à Guimauve et Priska, à Sweet-Twix, aux lapines Marie et Lucie ...

... et à tous les autres, parce que une vie sans animal autour de moi, c'est pas une vie !



*Et un grand merci à tous les propriétaires et passionnés de lapins de compagnie, pour votre aide précieuse et pour le temps que vous m'avez accordé à répondre à mon questionnaire*

Céline Guiot, D<sup>r</sup> Broche, l'élevage Alex's Loulous, l'élevage de Caroline Duru, l'élevage Droopyland, l'élevage du Bocage, l'élevage du Royaume de la Louve Blanche, l'élevage familial Aurellecamp, l'élevage la famille de Bugs Bunny, l'élevage la ferme de Sophie, l'élevage Lapinouss et Cie, l'élevage Laurateddy, l'élevage Mag et Co, l'élevage Mini Max, l'élevage Nénuphar, l'élevage Sam Teddy's 39, l'élevage des trois petits lapins, Gilles, l'élevage Lapinou de Combrailles, l'élevage Lapinous Foli'chons, l'élevage Lapins de Beaufort, l'élevage Lapins nains du 13, l'élevage Les Angoras Rhonalpins, l'élevage Les béliers de Lizou, l'élevage les Chtis Angoras, l'élevage Les Diamants de l'Oural, l'élevage Les Lapins de Jourdane, l'élevage Les Lapins Sunday, le Mini élevage du Beaujolais, l'élevage Passion Bélier, l'élevage Pimpims Teddy's du Cabanon, l'élevage PinouLand, l'élevage Tribu de Bounty, l'élevage Fleur de colline : Lapins de Lune, les passionnées des forums P'tits patapons, le Terrier des lapins, Lapinous et le forum du lapin : karine 72, Caro85, Cassie 08, Cookie, Kelly, Lilou Onet 14000, Ombre du 31, Paradis des lapinoux, Pascaline, Pralin, Rougemuraille, Scotchy, les lapins de la clinique NAC de l'ENVT: Arya, Quenotte, Lilou, la fille d'Ugo, et enfin aux (futurs) vétérinaires de l'ENVT : Aurélie Bouquet, Lucie Rabier, Céline Depas, Elsa Llerena, Emilie Roussey, Pascale Dussaud et Ségolene Rodier.



## SOMMAIRE

<b>TABLES DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>19</b>
<b>INDEX DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>21</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>23</b>
<b>I/ Anatomie et physiologie de la reproduction chez la lapine .....</b>	<b>25</b>
<b>A. Anatomie.....</b>	<b>25</b>
1) Appareil reproducteur externe et Sexage .....	25
2) Appareil reproducteur interne.....	27
<b>B. Différenciation et maturité sexuelle.....</b>	<b>28</b>
<b>C. Comportements sexuels .....</b>	<b>29</b>
1) Réceptivité sexuelle de la lapine .....	29
2) Accouplement.....	30
3) Gestation et mise-bas .....	31
4) La lactation .....	34
<b>D. Physiologie de la reproduction : Mécanismes cellulaires et hormonaux .....</b>	<b>34</b>
1) Cycle œstral.....	34
2) Ovulation.....	36
• Activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique .....	36
• Lutéinisation = formation du corps jaune.....	39
• Parcours de l'ovocyte / Fécondation .....	39
3) Gestation .....	40
4) Parturition et Post-partum .....	41
<b>II/La pseudo-gestation ou pseudocycèse.....</b>	<b>43</b>
<b>A. Physiologie et mécanismes complexes de la pseudo-gestation.....</b>	<b>43</b>
1) Définition.....	43
2) Mécanisme commun à la gestation .....	44
3) Mécanismes complexes <i>de la lutéolyse de pseudo-gestation</i> .....	45
a) Auto-amplification du signal PGF2 $\alpha$ et balance PGE2/PGF2 $\alpha$ .....	47
b) Lutéolyse fonctionnelle.....	48
• Diminution de la production de progestérone dans les cellules lutéales .....	48
• Conversion de la progestérone lutéale en métabolite inactif .....	49
c) Activation de ces deux voies.....	49
d) Lutéolyse structurelle .....	50
e) Autres acteurs de la lutéolyse.....	51
• Lutéolyse et inflammation locale .....	51
• Lutéolyse et réduction du flux sanguin local.....	51
4) Notion de corps jaunes matures .....	52
5) L'origine du signal lutéolytique, une zone d'ombre persistante .....	53
<b>B. Aspect clinique .....</b>	<b>54</b>
1) Signes cliniques.....	54
2) Circonstances d'apparition .....	55

3) Diagnostic différentiel .....	56
• Distinction gestation / pseudo-gestation .....	56
• Arrachage de poils et alopecie .....	57
→ <i>Les troubles dermatologiques</i> .....	57
→ <i>Les troubles comportementaux</i> .....	58
→ <i>Les troubles métaboliques et endocriniens</i> .....	58
• Intérêt pour les fibres.....	59
4) Prise en charge de la pseudo-gestation.....	59
<b>C. Conséquences de la pseudo-gestation .....</b>	<b>60</b>
1) Complications immédiates de la pseudo-gestation.....	60
2) Syndrome P+ et reproduction.....	61
3) Imprégnation hormonale et tumeurs.....	61
<b>III/Le questionnaire .....</b>	<b>65</b>
<b>A. Pré-étude .....</b>	<b>65</b>
<b>B. Matériel et méthode .....</b>	<b>65</b>
1) Objectif du questionnaire .....	65
2) Distribution du questionnaire.....	66
3) Exploitation du questionnaire.....	66
<b>C. Caractérisation du panel final.....</b>	<b>67</b>
1) Sources .....	67
2) Caractéristiques des foyers recensés .....	68
• Nombre de lapins par foyer.....	68
• Lapins stérilisés .....	68
• Lapins entiers.....	69
3) Caractérisation du mode de vie dans les foyers recensés.....	70
• Type de logement .....	70
• Cohabitation / Séparation.....	71
<b>D. Fréquence d'apparition des pseudo-gestations.....</b>	<b>72</b>
<b>E. Pseudo-gestation et mode de vie des lapines .....</b>	<b>72</b>
1) Influence de la cohabitation .....	73
• Définition de niveaux de risque de pseudo-gestation.....	73
• Évaluation de la proportion des différents niveaux de risques .....	73
• Évaluation de la proportion de chaque facteur de risque .....	73
• Réévaluation de la proportion des différents niveaux de risques, après correction .....	74
2) Influence du type de logement .....	75
<b>F. Caractérisation de la pseudo-gestation .....</b>	<b>76</b>
1) Origines envisagées .....	76
2) Signes cliniques observés.....	77
3) Durée.....	78
4) Âge .....	78
5) Traitements .....	79
6) Complications et conséquences à long terme .....	80
<b>G. Sources d'informations des propriétaires.....</b>	<b>81</b>
<b>Bilan-Discussion.....</b>	<b>82</b>

<b>CONCLUSION .....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>87</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXE 1 : Questionnaire d'aide au différentiel de la pseudo-gestation .....</b>	<b>93</b>
<b>ANNEXE 2 : Questionnaire « À propos de la pseudo-gestation ou grossesse nerveuse de la lapine ».....</b>	<b>95</b>
<b>ANNEXE 3 : Tableaux d'analyse du questionnaire .....</b>	<b>99</b>



## TABLES DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1</b> : Sexe des lapins. D'après The House Rabbit Network [25] .....	25
<b>Figure 2</b> : Glandes cutanées et mamelles de la lapine. D'après BARONE et al. [3] .....	26
<b>Figure 3</b> : Organes urinaires et génitales de la lapine (vue ventrale). D'après BARONE <i>et al.</i> [2].....	27
<b>Figure 4</b> : Réceptivité et acceptation du mâle chez des lapines pubères nullipares. D'après MORET [33] .....	30
<b>Figure 5</b> : Durées de gestation observées sur 2888 lapines blanches néo-zélandaises. D'après PATTON [35].....	31
<b>Figure 6</b> : Part des femelles ayant accepté le mâle selon la période de gestation. D'après MORET [33] .....	32
<b>Figure 7</b> : Follicule tertiaire ou à antrum de lapine, photographié au microscope optique. D'après MANUMANU [28] .....	35
<b>Figure 8</b> : Action des hormones gonadotropes sur les deux types cellulaires stéroïdiques de l'ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa. D'après GAYRARD [20].....	35
<b>Figure 9</b> : Système porte hypothalamo-hypophysaire. D'après FURELAUD et CALVINO [19] .	37
<b>Figure 10</b> : Taux plasmatique post-coït en LH et FSH. D'après Lebas [27] .....	38
<b>Figure 11</b> : Taux plasmatique post-coït en ocytocine et prolactine. D'après Lebas [27] .....	38
<b>Figure 12</b> : Concentration plasmatique en progestérone durant la pseudo-gestation. D'après BOITI et al. [8].....	44
<b>Figure 13</b> : Modèle simplifié des voies intracellulaires du signal lutéolytique induit par PGF <sub>2</sub> α dans une cellule lutéale de lapine, au 9 <sup>ème</sup> jour de pseudo-gestation. D'après MARANESI et al. [29] et GOODMAN et al. [21] .....	46
<b>Figure 14</b> : Biosynthèse des prostaglandines. D'après ZERANI et al. [42].....	47
<b>Figure 15</b> : Représentation schématique des mécanismes intracellulaires d'auto-amplification de PGF <sub>2</sub> α dans un corps jaune en maturation. D'après ZERANI et al. [43] .....	48
<b>Figure 16</b> : Modèle simplifié des voies intracellulaires activées par PGF <sub>2</sub> α dans les cellules lutéales, causant une régulation négative de la progestérone au 9 <sup>ème</sup> jour de pseudo-gestation. D'après BOITI et al. [8]. .....	49
<b>Figure 17</b> : Evolution du taux de progestérone plasmatique, chez des lapines pseudo-gestantes ayant reçu une injection de GnRH aux jours 4, 9 ou 13 ou aucune injection (témoin). D'après THEAU-CLÉMENT et COISNE [40].....	52
<b>Figure 18</b> : Lapines déplaçant du foin (à gauche) ou s'arrachant des poils (à droite) pour la fabrication d'un nid. D'après Terry [38] .....	55
<b>Figure 19</b> : Causes possibles des alopecies prurigineuses et non prurigineuses chez le lapin. D'après FOLLET [18].....	58

<b>Figure 20</b> : Influence du syndrome P+ sur les performances de reproduction. D’après THEAU-CLÉMENT [39].....	61
<b>Figure 21</b> : Origines et natures des 57 foyers ayant répondu au questionnaire .....	67
<b>Figure 22</b> : Nombre de lapins par foyer dans le panel (57 foyers) .....	68
<b>Figure 23</b> : Nombre de mâles castrés par foyer.....	68
<b>Figure 24</b> : Nombre de femelles stérilisées par foyer .....	69
<b>Figure 25</b> : Nombre de mâles entiers par foyer .....	69
<b>Figure 26</b> : Nombre de femelles entières par foyer .....	70
<b>Figure 27</b> : Type de logement (fermé/liberté) dans le panel .....	71
<b>Figure 28</b> : Type de logement (intérieur/extérieur) dans le panel .....	71
<b>Figure 29</b> : Proportion de chaque niveau de facteur de risque dans les différents panels de l’étude .....	73
<b>Figure 30</b> : Proportion de chaque facteur de risque dans les différents panels .....	74
<b>Figure 31</b> : Proportion de chaque niveau de facteur de risque dans les différents panels de l’étude, après omission du facteur de risque « chevauchement par un mâle castré ».....	75
<b>Figure 32</b> : Proportion de différents types de logements pour chaque panel de l’étude .....	75
<b>Figure 33</b> : Stimuli observés par les propriétaires comme potentiels déclencheurs de pseudo-gestation .....	76
<b>Figure 34</b> : Fréquence des différents signes cliniques observés lors de pseudo-gestation .....	78
<b>Figure 35</b> : Problèmes de santé observés chez les lapines ayant développé une pseudo-gestation .....	80
<b>Figure 36</b> : Sources d’informations des propriétaires concernant la pseudo-gestation .....	81

## INDEX DES ABRÉVIATIONS

ACE	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine	PGF <sub>2</sub> α	Prostaglandine F <sub>2</sub> α
MCP	Chimiokines à monocytes	PKC	Protéine kinase C
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	CJ	Corps Jaune
LH	Luteinizing Hormone	NorAd	NorAdrénaline
FSH	Follicle Stimulating Hormone	ACh	Acétylcholine
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2	LPS	LipoPolySaccharides
BAX	Bcl-2-Associated X protein	IL	Interleukine
ACTH	Hormone corticotrope	CRF	Corticolibérine
P+	Hyper-Progestéronémie	ET	Endothéline
VEGF	Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire	p53 ou TP53	Protéine tumorale p53
HSD	Hydroxy-Stéroïde Déshydrogénase	NO	Monoxide d'azote
FP	Récepteur de PGF <sub>2</sub> α	NOS	NO synthétase
COX	Cyclooxygénase	ER ou ESR	Récepteur membranaire à œstrogènes
IA	Insémination Artificielle	P+	hyperprogestéronémie
AA	Acide Arachidonique	PL	Phospholipase
K	kétoréductase	P450 <sub>scc</sub>	Cytochrome P450 side chain cleavage
Ps-G	Pseudo-gestation	StAR	Steroidogenic Acute Regulatory protein
IM	intramusculaire	SC	sous-cutanée
µg	microgramme	ng	nanogramme
pg	picogramme	UI	Unité Internationale
mg	milligramme	kg	kilogramme
mL	millilitre	[X]	concentration du composé X



## INTRODUCTION

Tout comme les autres Nouveaux Animaux de Compagnie, les lapins sont de plus en plus présents dans les foyers, au même titre que les chiens ou les chats. Toutefois, ils gardent certaines caractéristiques héritées de leur nature de proie, à l'état sauvage. Ils sont notamment connus pour leur grande prolificité. Les lapines n'ont en effet pas de réelle saisonnalité de reproduction et sont réceptives quasiment en permanence. La première partie de ce travail aura donc pour but de décrire ces caractéristiques spécifiques et les mécanismes de la reproduction des lapines. La deuxième partie s'intéressera plus particulièrement à un dysfonctionnement de la reproduction appelé pseudo-gestation : ses mécanismes et ses manifestations cliniques y seront alors détaillés. Enfin, l'élaboration et l'analyse d'un questionnaire distribué auprès de propriétaires de lapines de compagnie permettra de confronter les données bibliographiques, basées sur l'observation de lapines d'élevage, aux données recueillies à propos de la pseudo-gestation.



# I/ Anatomie et physiologie de la reproduction chez la lapine

## A. Anatomie

[4] [16] [27] [31]

### 1) Appareil reproducteur externe et Sexage

[41]

Le sexage des lapins avant le développement et la descente des testicules chez le mâle est assez difficile et nécessite un opérateur expérimenté. Cependant, on peut observer une distance entre la vulve et l'anus chez la femelle plus grande qu'entre le pénis et l'anus chez le mâle. De plus, en effectuant une pression délicate de part et d'autre de l'orifice génital, on peut mettre en évidence, chez le mâle un orifice protubérant arrondi en forme de tube correspondant à l'extériorisation du pénis, alors que chez la femelle on peut observer une fente à l'extrémité pointue crânialement correspondant à la vulve (Figure 1).

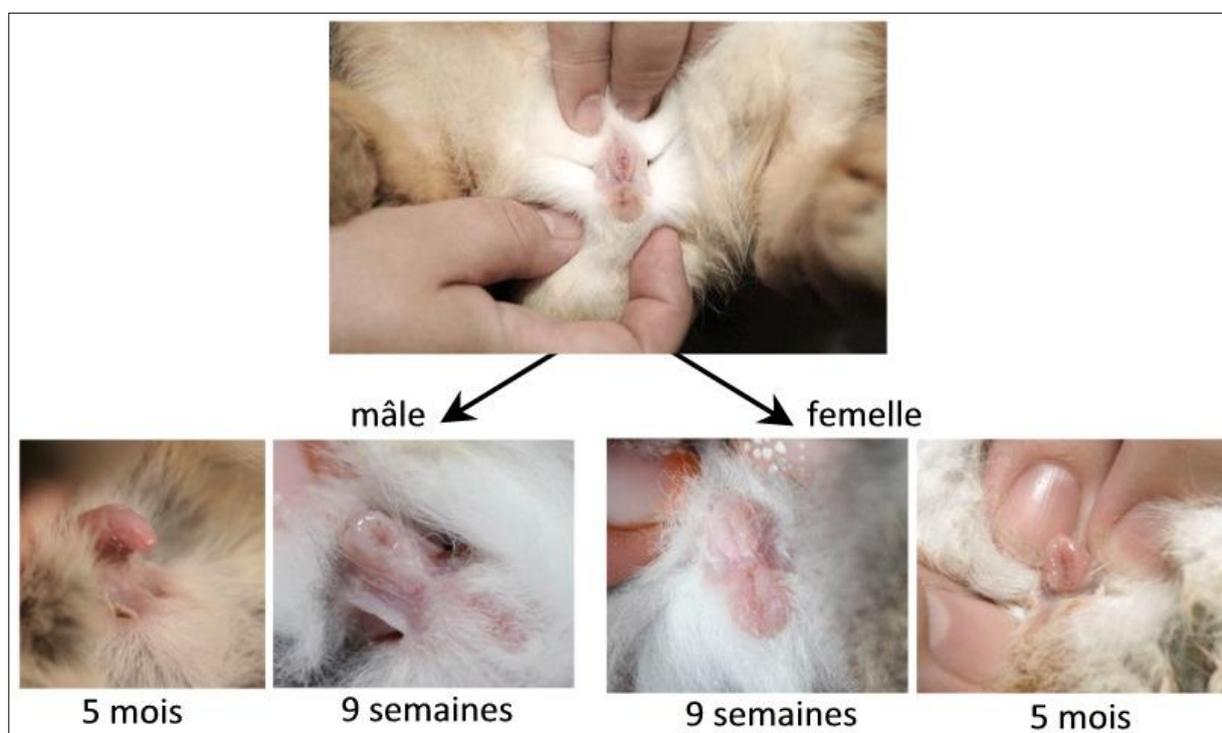


Figure 1 : Sexage des lapins. D'après The House Rabbit Network [25]

La vulve est constituée de deux paires de lèvres : les grandes lèvres, recouvertes de poils sur leur face latérale et les petites lèvres internes aux précédentes et plus fines. Leur aspect peut se modifier au cours du temps : en temps normal, elles sont rose pâle mais en période de réceptivité sexuelle, elles vont avoir tendance à enfler et virer au rouge-violacé.

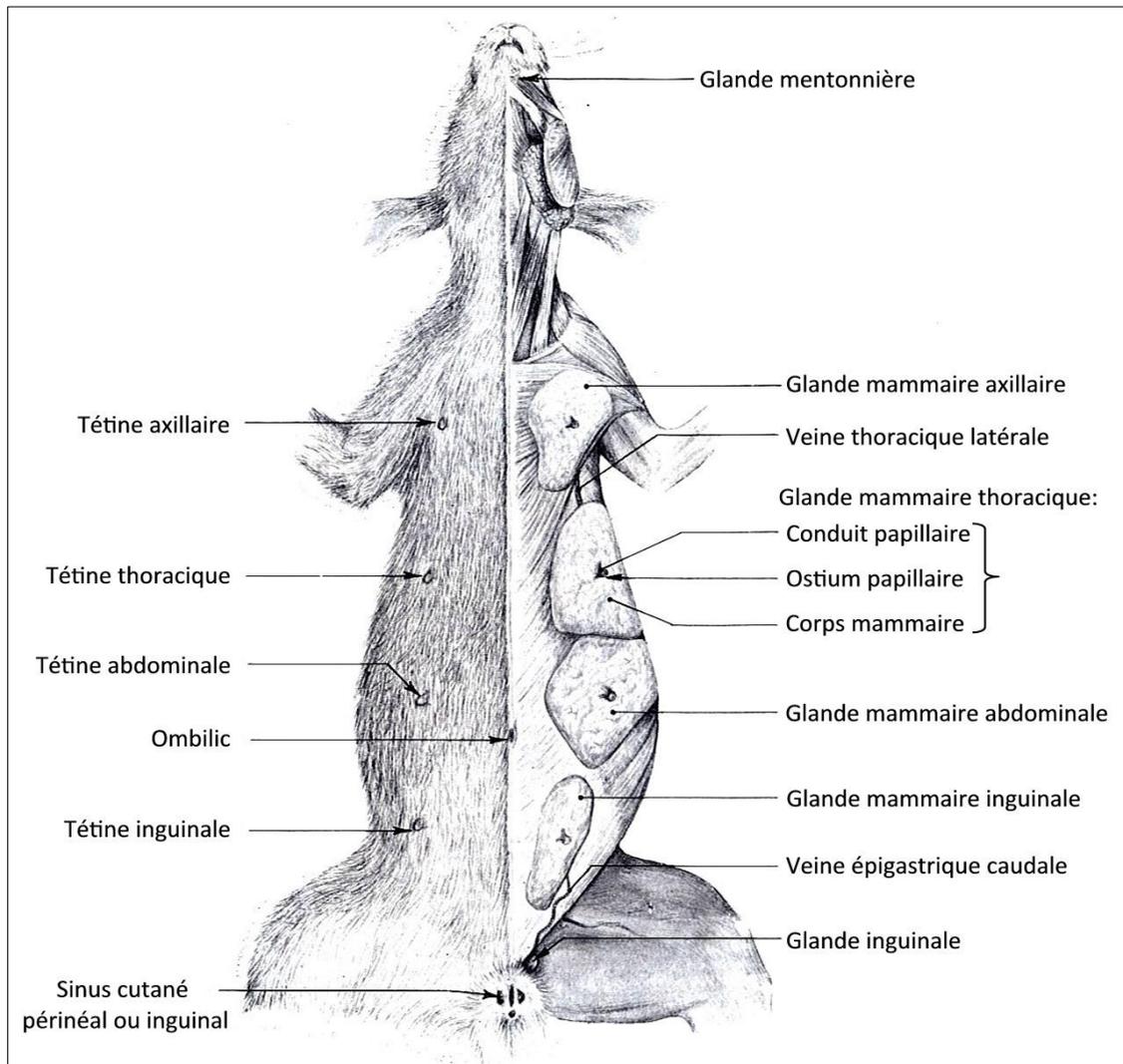


Figure 2 : Glandes cutanées et mamelles de la lapine. D'après BARONE et al. [3]

Les glandes mammaires sont distribuées en deux rangées dans le tissu graisseux ventro-latéral de la lapine, allant de la région thoracique à la région inguinale (Figure 2). Il en est dénombré en général 4 paires : une paire axillaire, une thoracique, une abdominale et une inguinale. Cependant certaines lapines en ont 5 voire 6 paires, notamment suite à une sélection génétique sur un critère de prolificité (plus la portée est grande, plus il « faut » de places pour la tétée de tous les lapereaux). Les variations de nombre portent en général sur les paires les plus ventrales et donc les plus accessibles lors de la tétée, c'est-à-dire les abdominales et les thoraciques. Chaque tétine est munie de 5 à 6 canaux évacuateurs et correspond à une glande mammaire indépendante. Le tissu mammaire est difficilement palpable en temps normal mais se développe fortement avant la gestation et pendant la lactation, où il devient alors bien visible.

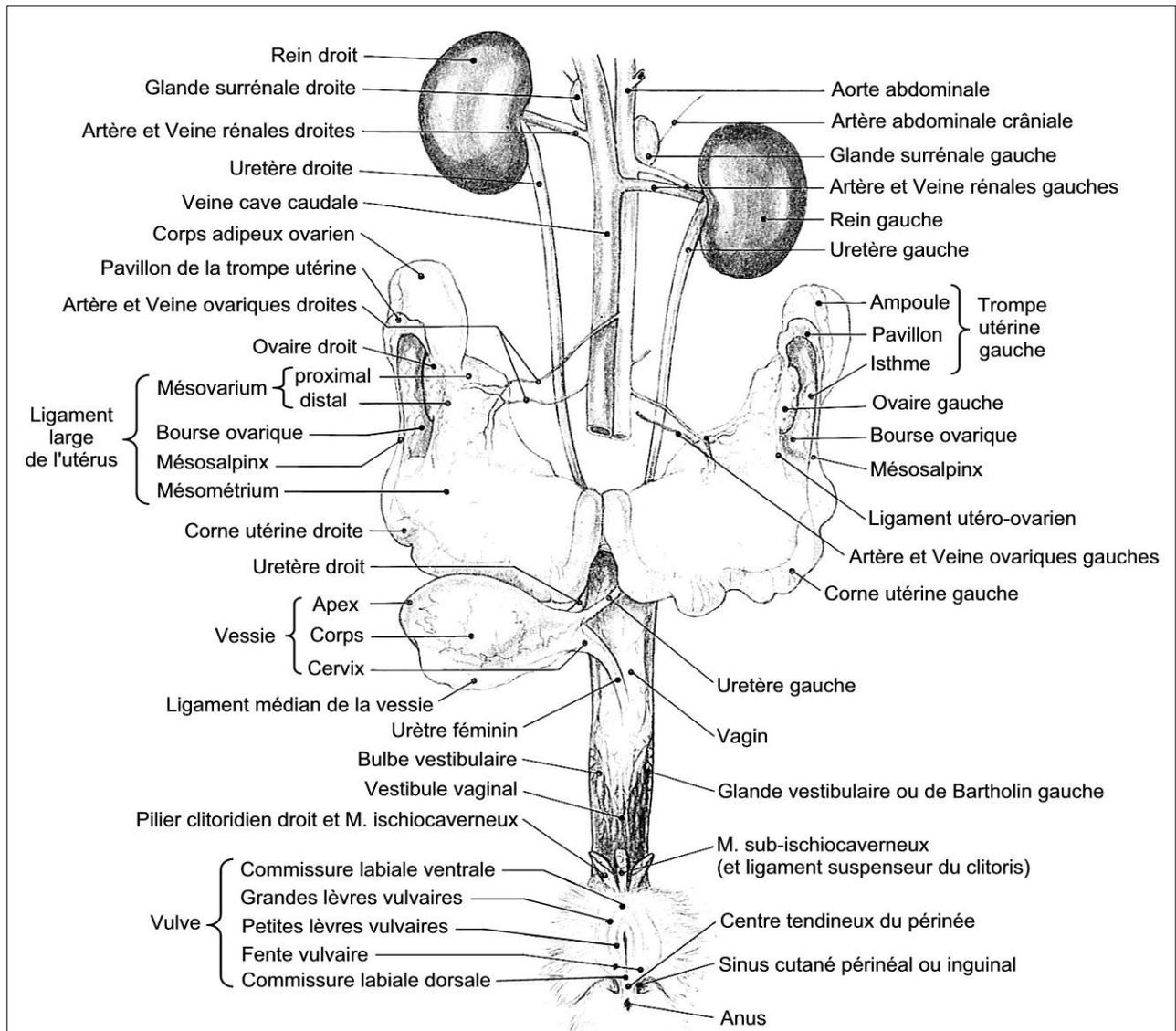


Figure 3 : Organes urinaires et génitaux de la lapine (vue ventrale). D'après BARONE *et al.* [2]

## 2) Appareil reproducteur interne

(Figure 3)

Le vestibule faisant suite à la vulve est assez long, entre 4 et 6 cm selon la taille des lapines.

Le corps du clitoris s'étend sur la face ventrale du vagin, dans son tiers postérieur et son gland se projette dans l'ouverture urogénitale.

Le vagin est également long, entre 4 et 8 cm pour 1 à 1,2 cm de largeur. Sa paroi est fine ce qui lui donne une forme aplatie. La vessie s'y insère au niveau du méat urinaire, situé sur le plancher vaginal à mi hauteur du vestibule.

L'utérus de la lapine a la particularité de n'être composé que des deux cornes utérines, s'abouchant chacune directement dans le vagin, par un col qui lui est propre. Ainsi, en cas de césarienne, si des fœtus sont présents dans les deux cornes, il faudra inciser chacune d'elles puisqu'une mobilisation de ceux-ci vers un même endroit (en général le corps de l'utérus) est dans le cas de la lapine, impossible.

En règle générale, les cornes utérines mesurent 10 à 12 cm de long pour un diamètre compris entre 4 et 7 mm selon les lapines. Cependant, de larges variations sont observables selon le stade physiologique, l'âge, les imprégnations hormonales...

Contrairement aux carnivores domestiques, les artères utérines ne sont pas accolées à l'appareil génital mais circulent dans le mésométrium ou ligament large. Celui-ci constitue en outre un lieu important de stockage des graisses, ce qui peut rendre difficile la visualisation de ces vaisseaux en vue d'une ligature.

Chaque corne est terminée par un oviducte relativement long avec un pavillon très développé qui s'enroule latéralement et crânialement autour de l'ovaire.

Les ovaires sont de forme allongée et des follicules sont le plus souvent visibles à leurs surfaces. Ils mesurent entre 1 et 2 cm de long pour 6 à 8 mm de large. Dans la cavité abdominale, ils sont situés en position dorsale, plus précisément ventro-caudalement aux reins, à hauteur de la cinquième vertèbre lombaire. Ils sont reliés à la paroi abdominale par le *mesovarium*, qui est ample et permet donc une mobilisation relativement facile lors des stérilisations.

## **B. Différenciation et maturité sexuelle**

[15] [26] [27]

L'appareil génital décrit précédemment se met en place grâce à de nombreuses évolutions dès l'embryogenèse : la première étape, commune aux mâles et aux femelles, est la différenciation sexuelle, dès le 16<sup>ème</sup> jour post-fécondation.

Chez les femelles, les divisions ovogoniales commencent au 21<sup>ème</sup> jour de la vie fœtale et se poursuivent jusqu'à constituer le stock définitif d'ovogonies. À la naissance, ces divisions cessent et laissent place à l'ovogenèse : les premiers follicules primordiaux sont formés dès le 13<sup>ème</sup> jour après la naissance et les premiers follicules à antrum vers 65-70 jours. En parallèle de ces évolutions cellulaires, la croissance des organes sexuels se poursuit, mais nettement moins vite que celle du reste du corps : les ovaires notamment ne commencent significativement à se développer qu'à partir de 50 à 60 jours.

C'est en général vers 10-12 semaines que les femelles peuvent accepter l'accouplement pour la première fois. Cependant cela ne correspond pas réellement à la maturité sexuelle ou puberté car en général il n'y a pas d'ovulation. En effet, on définit par maturité sexuelle chez la lapine, le moment où elle aura la capacité d'ovuler en réponse à l'accouplement. Ce moment est difficile à définir car il varie selon de nombreux facteurs :

- *la race du lapin*, les petits formats étant en général les plus précoces
- *le développement corporel* : il a été observé qu'en moyenne, les lapines sont pubères lorsqu'elles atteignent 75 % de leur poids adulte même s'il est conseillé d'attendre qu'elles soient à 80 % pour les mettre à la reproduction.
- *la photopériode et le moment de la naissance par rapport au printemps* : effectivement, le temps d'éclairement par jour ou photopériode influe nettement sur la reproduction, avec une durée optimale au printemps. Ainsi les lapines sont

souvent pubères à ce moment-là qu'elles soient nées en été ou en automne dernier : celles nées en été ont une maturité sexuelle plus tardive que celles nées en automne.

- *l'alimentation* : elle influe directement sur le développement corporel, une lapine sous-alimentée aura une puberté plus tardive.

Pour les lapines de compagnie qui sont en général de petit ou moyen format, la puberté intervient en général vers 4 à 5 mois. Cependant, compte tenu des variabilités individuelles, il est conseillé d'isoler les mâles des femelles dès le sevrage (vers la 7<sup>ème</sup> ou 8<sup>ème</sup> semaine) pour éviter des gestations indésirables.

## C. Comportements sexuels

### 1) Réceptivité sexuelle de la lapine

[16] [26] [35]

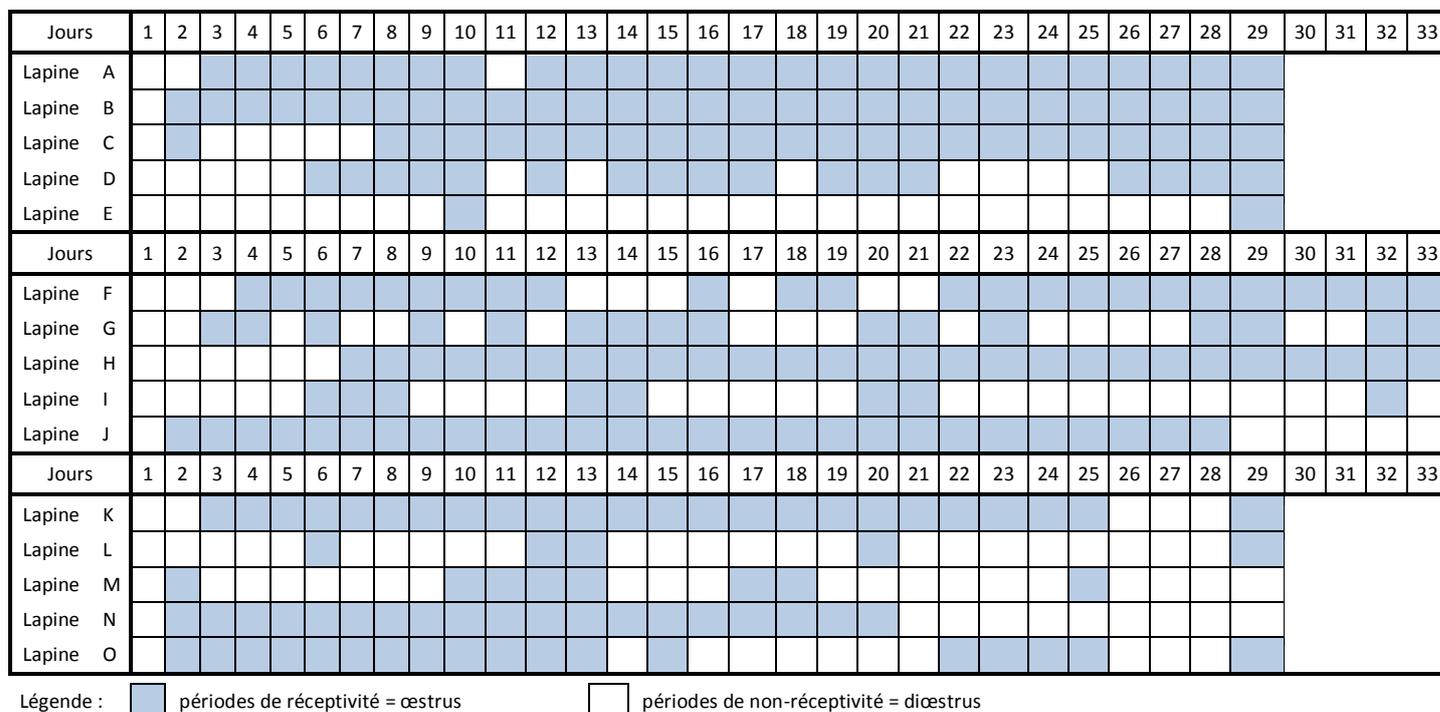
Les lapines, comme les chattes et les furettes, ne présentent pas de cycle œstral net : on n'observe pas l'apparition de chaleurs à intervalle de temps régulier, au cours desquelles l'ovulation a lieu spontanément. Chez elles, l'ovulation est provoquée par des stimuli nerveux et hormonaux lors de l'accouplement. Elles sont donc considérées en œstrus quasi-permanent, c'est-à-dire sexuellement réceptives en quasi-permanence. Cependant il existe une certaine variation de la réceptivité sexuelle de la lapine. En effet, elle présente des courtes phases où elle refuse l'accouplement : on parle alors de phase de diœstrus et la lapine est dite « non-réceptive ».

Au niveau comportement, une lapine réceptive va se caractériser par :

- l'acceptation du mâle et de l'accouplement
- la position de lordose avec la croupe relevée notamment à la stimulation de l'arrière-train qui est l'un des indicateurs les plus fiables
- le changement d'aspect de la vulve qui devient rouge et humide ; on note d'ailleurs que 90 % des lapines présentant ce caractère acceptent le mâle et ovulent, contre seulement 10 % des femelles ayant la vulve pâle et rosée.
- Une certaine hyperactivité et chevauchement entre congénères du même sexe

À l'opposé, une femelle non réceptive présentée au mâle aura tendance à se blottir dans un coin de la cage ou à essayer de s'échapper, voire à être agressive.

Il est encore difficile de prévoir l'intervalle de temps entre chaque diœstrus et c'est un élément très discuté. Par exemple, l'étude réalisée par MORET [33] montre une grande variabilité individuelle entre chaque lapine (Figure 4). Cette étude a été menée pendant 1 mois sur 15 lapines pubères nullipares. Chaque jour, un mâle a été présenté à la femelle et son comportement sexuel a été noté (réceptivité ou non-réceptivité) tout en empêchant l'accouplement le cas échéant afin de pouvoir poursuivre l'expérience. On peut ainsi noter des lapines réceptives entre 20 et 27 jours d'affilée, comme des lapines réceptives seulement quelques jours.



**Figure 4 : Réceptivité et acceptation du mâle chez des lapines pubères nullipares. D'après MORET [33]**

À l'opposé, l'étude réalisée par CHEEKE et al. [11] laisse supposer qu'il existe une certaine régularité avec une période de réceptivité de 14 à 16 jours, suivie d'une période de non-réceptivité de 1-2 jours.

Il existe également une variation de la réceptivité sexuelle en fonction de la saison et en particulier du temps d'éclairement et de la température. En effet, dans les conditions naturelles, les lapines présentent leur plus forte réceptivité au printemps et au contraire leur plus faible réceptivité en automne. Dans les conditions d'élevage, le temps d'éclairement et la température sont contrôlés, impliquant une absence de saisonnalité. En revanche, pour les lapins de compagnie, ce phénomène est plus ou moins marqué, notamment selon le mode de vie proposé (vie en intérieur ou en extérieur par exemple).

## 2) Accouplement

[16] [27] [35]

Pour l'accouplement, il est conseillé de placer la femelle dans la cage du mâle, et non l'inverse : en effet, dans le cas contraire, elle peut se montrer très agressive sur son domaine et lui causer de graves blessures. Hors de son territoire, le mâle va avoir tendance à passer son temps à marquer tout ce qui l'entoure au lieu de s'occuper de la femelle. Si l'accouplement n'a pas lieu dans les dix premières minutes, il ne sert à rien de les laisser ensemble, cela peut même être néfaste : la femelle risque de devenir agressive. Dans ces deux cas, si le mâle est rejeté continuellement par la femelle, il peut en résulter un traumatisme et un refus à la reproduction pour les fois suivantes.

Lorsque la femelle est réceptive, une parade sexuelle est entreprise par le mâle pour initier l'accouplement : il va la poursuivre en lui tournant autour, la renifler, notamment en région

périnéale, la lécher et faire sa toilette, se blottir et se frotter à elle. Il va également lui présenter son arrière-train et émettre des petits jets d'urine dans sa direction. Enfin, il peut aller, dressé sur ses postérieurs, poser sa queue à plat sur le dos de la femelle. Ces deux dernières manifestations de parade sont, pour la lapine, des stimuli visuels et mais surtout olfactifs, via les glandes périanales avec émission de phéromones sexuelles. Cette initiation dure en général peu de temps pour les mâles expérimentés mais peut durer davantage chez les autres.

Ensuite, la femelle se campe sur ses postérieurs, en position de lordose et le mâle la chevauche, en bloquant son arrière-train entre ses postérieurs. Après quelques mouvements rapides de va-et-vient du bassin, la première intromission donne directement lieu à l'éjaculation et le mâle se laisse alors tomber en arrière ou sur le côté, en poussant un petit cri caractéristique. Ensuite, si le mâle et la femelle réceptive sont laissés ensemble, un nouvel accouplement peut avoir lieu dans les quelques minutes qui suivent.

### 3) Gestation et mise-bas

[10] [11] [16] [33] [35]

La gestation chez la lapine dure 31-32 jours [11], avec une variation observée selon la race et selon les individus pouvant aller de 29 à 35 jours (Figure 5). En dessous de 29 jours, les lapereaux ne sont en général pas viables. Au dessus de 33 jours, lorsque la portée est petite (<4 lapereaux), ils sont souvent mort-nés.

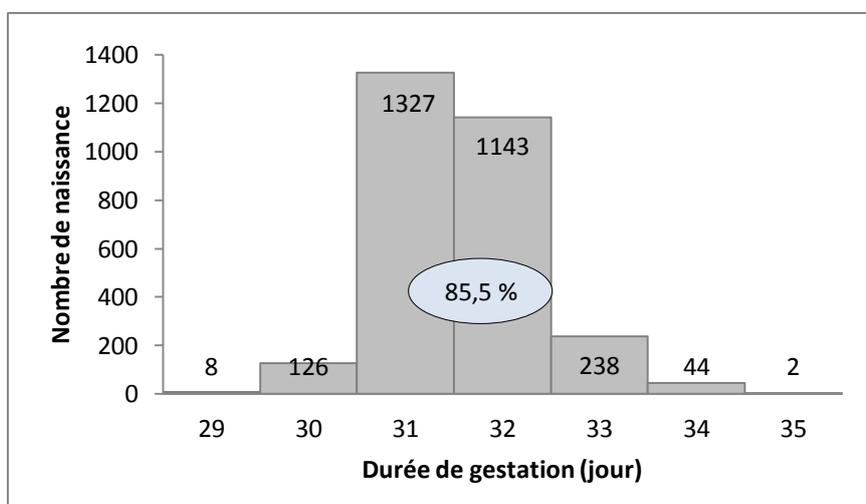
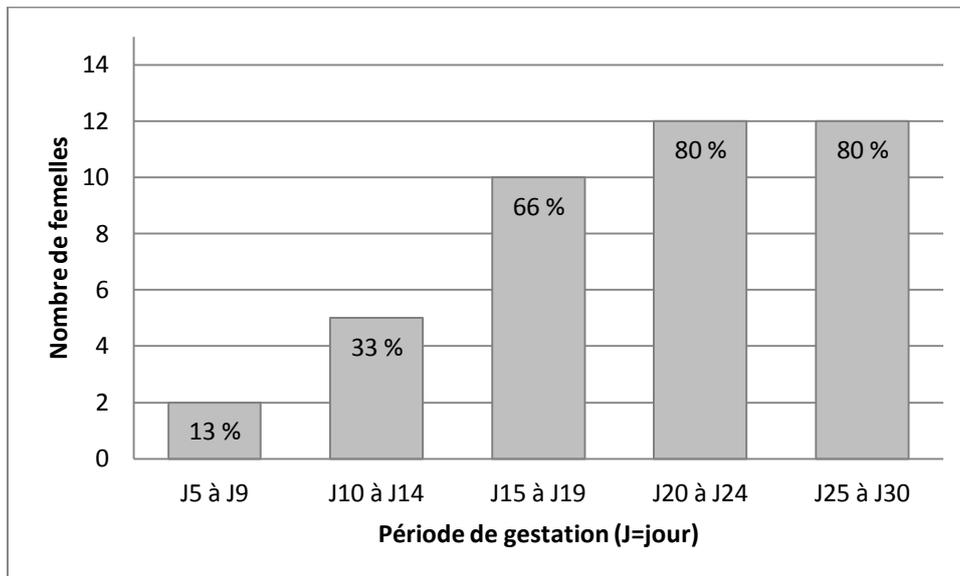


Figure 5 : Durées de gestation observées sur 2888 lapines blanches néo-zélandaises. D'après PATTON [35]

Durant les 2 premiers tiers de la gestation, il n'y aura pas de changements importants chez la lapine : elle va prendre du poids, manger éventuellement davantage mais son comportement ne sera pas changé. De plus, elle va le plus souvent continuer à accepter l'accouplement, notamment en fin de gestation où c'est le comportement le plus fréquent (Figure 6). Cela n'a pas de conséquence néfaste et il n'a jamais été observé de superfœtation, c'est-à-dire d'implantation d'une nouvelle gestation dans un utérus qui contient déjà une portée en développement.



**Figure 6 : Part des femelles ayant accepté le mâle selon la période de gestation. D'après MORET [33]**

À chaque période de 5 jours correspond un lot de 15 lapines gestantes de type blanc Néo-zélandais ; le mâle est présenté chaque jour, chaque femelle saillie est dénombrée et retirée de l'étude.

Ces critères ne sont donc pas utilisables pour le diagnostic de gestation. Il se fera par différentes méthodes selon le stade de gestation :

- Dès le 10<sup>ème</sup> jour avec de l'expérience ou à partir de 12-14 jours sinon, on peut diagnostiquer une gestation grâce à la palpation abdominale. Pour cela, d'une main, on maintient éventuellement la lapine par la peau du cou et on place la seconde sous son ventre, entre les postérieurs, légèrement en avant du pelvis de manière à palper les cornes utérines : on sentira alors les fœtus sous la forme de petites boules souples et glissantes au toucher. Cette méthode est déconseillée après 20 à 25 jours de gestation car elle présente de forts risques d'avortement.
- Dès le 11<sup>ème</sup> jour, on peut réaliser une radiographie: l'utérus apparaît alors élargi et rempli d'un contenu liquidien. Par la suite, le processus de calcification du squelette se met en place. Il débute par les clavicules et la mandibule vers le 15 ou 16<sup>ème</sup> jour de gestation et les os du crâne sont visibles au cours des 18 à 22<sup>ème</sup> jours de gestation [14].
- Dès le 7<sup>ème</sup> jour, un opérateur expérimenté peut visualiser les ampoules fœtales par échographie abdominale et même dénombrer la portée dès le 9<sup>ème</sup> jour si elle est inférieure à 6 fœtus [10].

Ces deux dernières méthodes sont assez peu utilisées en pratique, notamment à cause des artefacts causés par le gaz intestinal en échographie et du coût de réalisation, autant en élevage que pour les lapins de compagnie. C'est donc la palpation abdominale qui reste la méthode la plus utilisée.

Dans le dernier tiers de gestation, des changements de comportement apparaissent et constituent des indices dans le diagnostic, même si l'on verra qu'ils n'en sont pas spécifiques. Leur survenue est très variable selon les individus : d'une dizaine de jours à quelques heures avant la mise-bas. La lapine devient plus nerveuse, elle s'alimente en

général moins, ses glandes mammaires se développent rapidement et elle entreprend de construire son nid : pour cela, elle amasse de grandes quantités de foin et de paille dans sa bouche et s'arrache des poils par grandes touffes au niveau du ventre, du fanon et des flancs. Si elle est en liberté, elle peut également aller récupérer des fibres, des tissus... En outre, l'arrachage des poils au niveau ventral permet de dégager les mamelles et d'en faciliter l'accès aux lapereaux à la naissance.

La mise-bas a généralement lieu tôt le matin : 68 % des naissances arrivent entre 5h et 13h, contre seulement 8 % entre 21h et 5h [35]. Si tout se passe normalement, elle se déroule assez rapidement, au maximum en 30 min, et indépendamment de la taille de la portée. Toutes les présentations à l'expulsion sont possibles : par les antérieurs, par les postérieurs ou par le siège. De ce fait, les dystocies sont peu fréquentes et la plupart du temps dues à des lapereaux trop gros. Rarement on peut observer deux temps dans la mise-bas : la deuxième partie de la portée naît à quelques heures voire à un ou deux jours d'intervalle de la première partie. Cela n'est pas considéré comme anormal. Cependant si ce délai est de plus de deux jours, les fœtus sont le plus souvent mort-nés et il faudra les extraire le plus vite possible afin de ne pas compromettre la santé de la lapine et son potentiel reproducteur. Dans le but d'éviter cette situation, lorsque le délai dépasse 1 ou 2 jours ou lorsque la gestation dépasse 33 jours, il est possible d'induire l'expulsion des fœtus grâce à une injection d'ocytocine (1-2 UI/kg, SC ou IM).

La femelle s'occupe rapidement de chaque petit dès la naissance : elle coupe le cordon ombilical, lèche et nettoie les résidus d'enveloppes fœtales qui restent sur leur corps. Puis ils se réfugient dans le nid et commencent à téter. La lapine consomme également les placentas dans les minutes qui suivent la mise-bas. Donc l'observation de placenta dans la boîte à nid plus d'une heure après peut être considéré comme une anomalie.

La taille de la portée dépend de la race, de la parité, de l'âge de la lapine et de la saison. En effet, les races de petit format ont tendance à faire des portées de 4-5 lapereaux alors que les grandes races peuvent avoir en moyenne entre 8 et 12 lapereaux. Pour la parité, ce sont les primipares qui présentent en général les portées les plus petites. Les portées les plus importantes sont observées en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> gestation puis leur taille diminue aux gestations suivantes. Enfin, pour la saison, c'est au cours des mois les plus chauds que sont observées les portées les plus petites.

Dans les 48 heures qui suivent, l'utérus de la lapine régresse rapidement et son poids diminue environ de moitié. De plus, elle redevient réceptive et fécondable presque immédiatement après la mise-bas et l'est tout au long de la lactation, avec une certaine variabilité selon son intensité : le taux de gestation après mise-bas chez une lapine ayant eu une grande portée (forte production laitière) sera donc moins important que celui d'une lapine ayant eu une petite portée (production laitière moindre). Une variation de la réceptivité et du taux de gestation est observée en fonction de la courbe de lactation de la lapine, avec une baisse au moment du pic de lactation (environ à 3 semaines) [11].

#### 4) La lactation

Le lapin est une espèce nidicole : les lapereaux naissent nus et aveugles. Ils restent donc dans le nid et sont dépendants de leur mère. Ils pèsent entre 35 g et 80 g, les poids les plus élevés correspondant en général aux portées les plus petites. Au cours des premiers jours, ils passent la majorité de leur temps à dormir. Un fin duvet pousse dès le deuxième jour mais leur fourrure définitive n'apparaît que vers le dixième jour. Ensuite ils ouvrent les yeux au bout de 2 semaines et commencent alors à sortir du nid mais ils y restent jusqu'à la 3<sup>ème</sup> semaine.

C'est la femelle qui fixe le rythme des tétées : elle vient dans le nid une à deux fois par jour, en général tôt le matin et elle n'y reste pas plus de 5 minutes. Ce comportement est le plus souvent pris pour un défaut de soins maternels par les propriétaires qui s'en inquiètent. Les lapereaux retrouvent les mamelles de leur mère très rapidement grâce aux stimuli olfactifs dégagés par des glandes en région mammaire. Malgré la brièveté de l'allaitement, ils arrivent à boire jusqu'à 20 % de leur poids afin de couvrir leur besoins quotidiens. Pendant les 2-3 premiers jours, la femelle sécrète du colostrum, important tant pour ses qualités nutritionnelles qu'immunologiques, bien que les lapereaux reçoivent déjà un stock d'immunoglobulines au cours de la gestation, via le liquide amniotique. Ensuite, la composition du lait change : il est plus riche que celui de vache avec 12,3 % de protéines, 13,1 % de matière grasse, 1,9 % de lactose et 2,3 % de minéraux. La quantité augmente également fortement pour atteindre son pic à environ 250 g par jour autour de la 3<sup>ème</sup> semaine de lactation. Elle diminue ensuite plus ou moins vite selon la stimulation des lapereaux (retrait ou non de la portée) et l'état physiologique de la lapine (nouvelle gestation ou non).

Les lapereaux peuvent commencer à consommer des aliments solides vers l'âge de 2 semaines et le sevrage peut être effectué vers 5 semaines.

### D. Physiologie de la reproduction : Mécanismes cellulaires et hormonaux

#### 1) Cycle œstral

[8] [27] [35]

Comme il a été vu précédemment, l'ovogenèse est achevée en même temps que la croissance des follicules primordiaux vers 2 semaines de vie. Ces follicules sont alors constitués d'une seule couche de cellules au niveau de la granulosa. À la puberté, sous l'action de la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) sécrétée par l'adénohypophyse, une vague de 5 à 10 follicules primordiaux entre en croissance sur chaque ovaire, afin de devenir des follicules secondaires ou antraux, dont le diamètre atteint alors 0,8 mm. Au cours de cette transformation, la couche extérieure de la thèque développe alors un important réseau vasculaire, dont les capillaires vont progressivement proliférer et s'hyper-perméabiliser, et les cellules de la granulosa se multiplient largement, en passant d'une seule couche à plusieurs couches cellulaires.

Les cellules de la granulosa et les cellules de la thèque interne produisent toutes deux des œstrogènes via l'aromatisation des molécules de testostérone (Figures 7 et 8) ; en effet, la testostérone est synthétisée dans la thèque interne à partir de progestérone et est utilisée « sur place » ou importée ensuite dans la granulosa, ses cellules ne possédant pas les enzymes nécessaires à cette aromatisation.

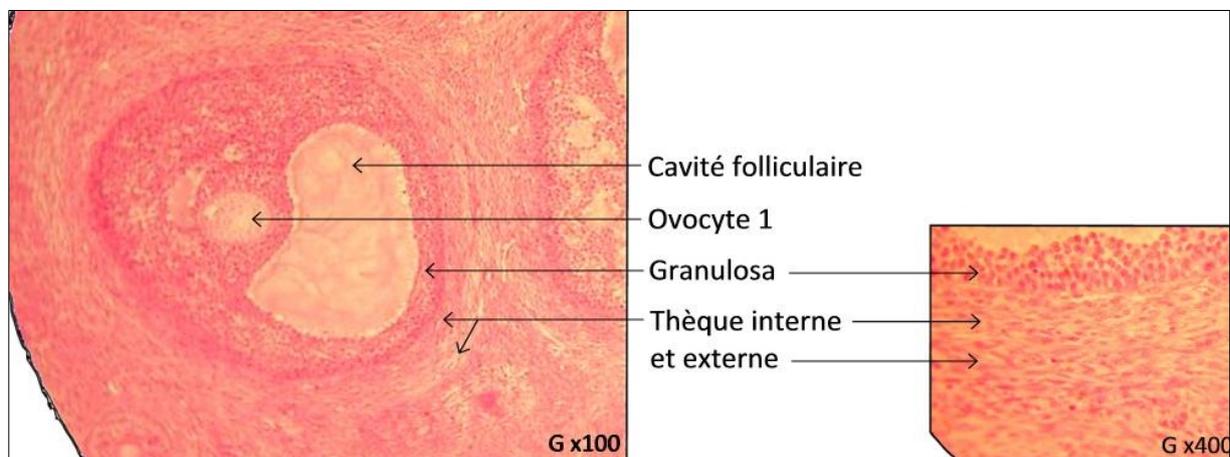


Figure 7 : Follicule tertiaire ou à antrum de lapine, au microscope optique. D'après MANUMANU [28]

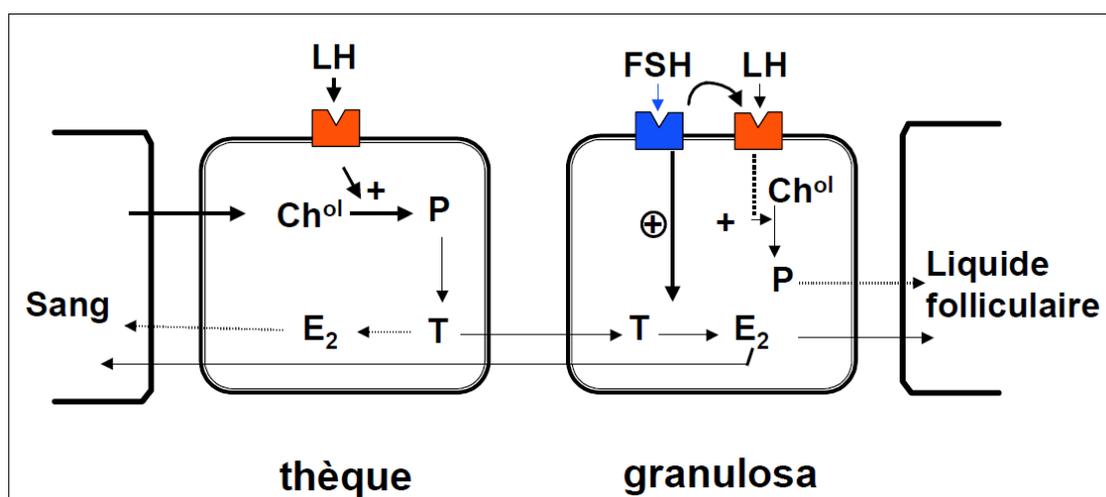


Figure 8 : Action des hormones gonadotropes sur les deux types cellulaires stéroïdogènes de l'ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa. D'après GAYRARD [20]  
Chol = cholestérol, P = Progestérone, T = Testostérone et E2 = Œstradiol (œstrogène principal)

L'augmentation du nombre de cellules dans la granulosa au cours de la croissance des follicules de la vague sélectionnée entraîne de ce fait une augmentation importante de la sécrétion d'œstrogènes et donc de sa concentration sanguine. Ainsi quand le nombre de follicules matures est suffisant, le taux circulant d'œstrogène atteint un seuil-signal intégré par le système nerveux central qui agit sur le comportement sexuel de la lapine : c'est alors qu'elle devient « réceptive » à l'accouplement. Les variabilités de cycle de réceptivité observées sont donc expliquées par ce phénomène [33]: en effet, le seuil c'est-à-dire le taux « suffisant » d'œstrogène sanguin pour stimuler le système nerveux central peut être très différent d'un individu à l'autre.

Une fois ce seuil atteint, la production d'œstrogène se poursuit jusqu'à la dégénérescence de la vague de follicules secondaires, n'ayant pas pu évoluer en follicules de De Graaf en

l'absence d'accouplement. Cette période dure en théorie 7 à 14 jours mais des variations sont également observées, notamment en fonction des conditions environnementales telles que la température, l'éclairement, l'alimentation, la stimulation sexuelle mais aussi en fonction de facteurs individuels.

À la dégénération de la vague folliculaire, le taux d'œstrogènes diminue en dessous du seuil, la lapine n'est alors plus réceptive. Mais en parallèle, une nouvelle vague de follicule est sélectionnée et se développe. Elle va à son tour, produire des œstrogènes et débiter un nouveau cycle. La phase de « diœstrus » définie précédemment correspond donc à la phase de dégénération des follicules de la vague (n) suivie de la phase de développement de la vague (n+1). Elle dure en théorie 1 à 4 jours mais peut également être très variable.

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

## 2) Ovulation

[37]

Chez les espèces à ovulation spontanée, l'augmentation croissante des œstrogènes, passée une concentration-seuil, exerce un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus, induisant ainsi l'ovulation via l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Au contraire, chez la lapine qui est une espèce à ovulation provoquée, ce rétrocontrôle n'existe pas. La production d'œstrogène n'agit que sur le comportement sexuel de la lapine et l'ovulation ne survient donc qu'en présence de stimuli extérieurs, principalement l'accouplement dans les conditions naturelles. L'ovulation peut également être déclenchée par stimulation mécanique, chevauchement entre femelles ou avec un mâle stérilisé.

- **Activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique**

L'accouplement active de nombreuses zones sensorielles, dont les messages nerveux convergent le long de la colonne vertébrale en passant par le cervelet, pour finir au niveau du centre d'intégration de l'hypothalamus. Cette connexion nerveuse entre le coït et la stimulation de l'hypothalamus semble faire intervenir principalement deux neurotransmetteurs : la noradrénaline (NorAd) et l'acétylcholine (ACh), puisque l'administration de leurs antagonistes atténue voire bloque le processus ovulatoire. Ainsi il a été observé une libération de NorAd au niveau de l'hypothalamus médio-ventral en réponse au coït et juste avant l'ovulation. De plus, l'expression de gènes à NorAd est rapportée dans les cellules nerveuses du tronc cérébral : le tronc cérébral peut donc être considéré comme un site extra-hypothalamique où les stimuli de l'accouplement sont intégrés et convertis en signaux pré-ovulatoires à destination de l'hypothalamus. Cependant, d'autres neurotransmetteurs entrent très probablement en jeu tels que l'interleukine 1, les endorphines... mais n'ont pas encore été étudiés chez le lapin.

L'arrivée de ces signaux pré-ovulatoires sur l'hypothalamus déclenche à leur tour une décharge d'hormones gonadolibérines : la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), avec

un pic de concentration 1 à 2h post-coït. Cette hormone est libérée principalement dans le système porte hypothalamo-hypophysaire (Figure 9) et très peu dans le système sanguin général afin d'éviter la dilution de l'hormone. Ainsi elle est prise en charge dans le système veineux hypothalamique, qui communique avec le réseau capillaire de l'adénohypophyse : la GnRH est donc directement amenée à agir au niveau de l'éminence médiane de l'hypophyse.

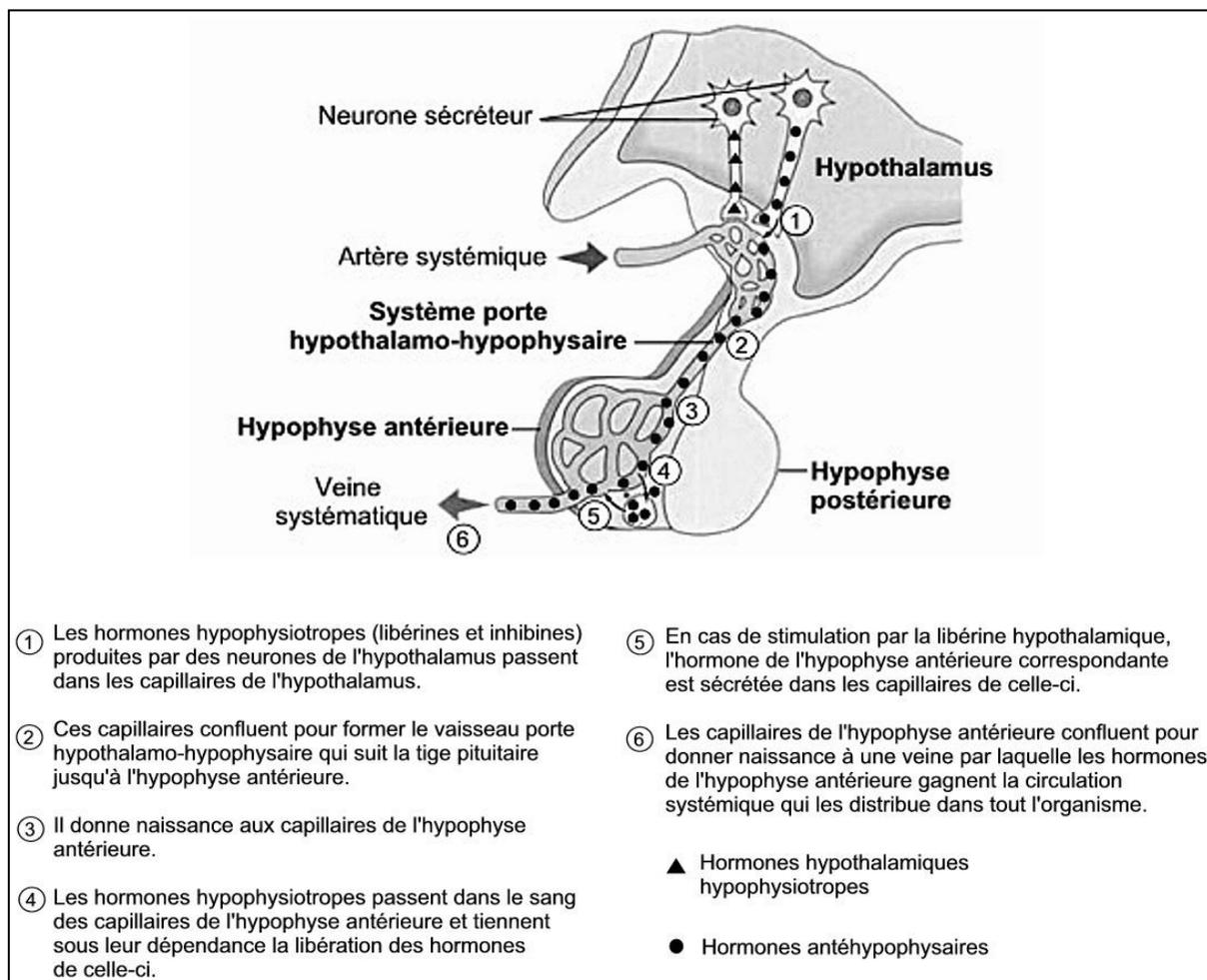


Figure 9 : Système porte hypothalamo-hypophysaire. D'après FURELAUD et CALVINO [19]

À l'arrivée de ce signal chimique, l'adénohypophyse répond par la libération massive de LH (*Luteinizing Hormone*) : la concentration sanguine de cette gonadotropine est multipliée par 100 seulement 60 à 90 min après le coït (Figure 10).

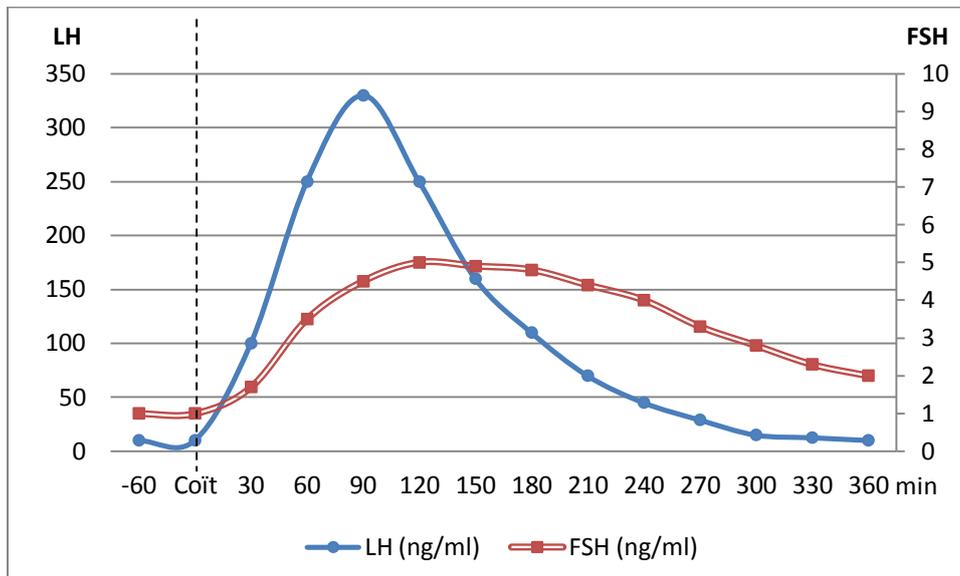


Figure 10 : Taux plasmatique post-coït en LH et FSH. D'après Lebas [27]

La stimulation de l'adénohypophyse engendre également une augmentation de l'autre gonadotrophine, la FSH. Cependant son augmentation est plus modeste, son maximum est observé environ 120 min après l'accouplement et son rôle est de déclencher la reprise de la méiose jusqu'au stade métaphase II. Par la suite, autour de 24h post-accouplement, une nouvelle décharge de FSH est observée chez la lapine : c'est une particularité de cette espèce. Elle est probablement responsable du recrutement et du développement d'une nouvelle vague de follicules primordiaux en follicules antraux, afin de fournir au corps jaune grossissant issu de l'ovulation, un support trophique nécessaire en œstrogènes. Il a été montré que ce phénomène hormonal est indépendant du déroulement de l'ovulation mais les conditions le déclenchant sont encore inconnues.

L'accouplement induit également une augmentation du taux d'ocytocine en parallèle d'une diminution du taux de prolactine, dans les minutes qui suivent (Figure 11). Cette décharge hormonale semble avoir comme rôle de permettre aux spermatozoïdes de franchir les cols utérins et de progresser dans l'utérus.

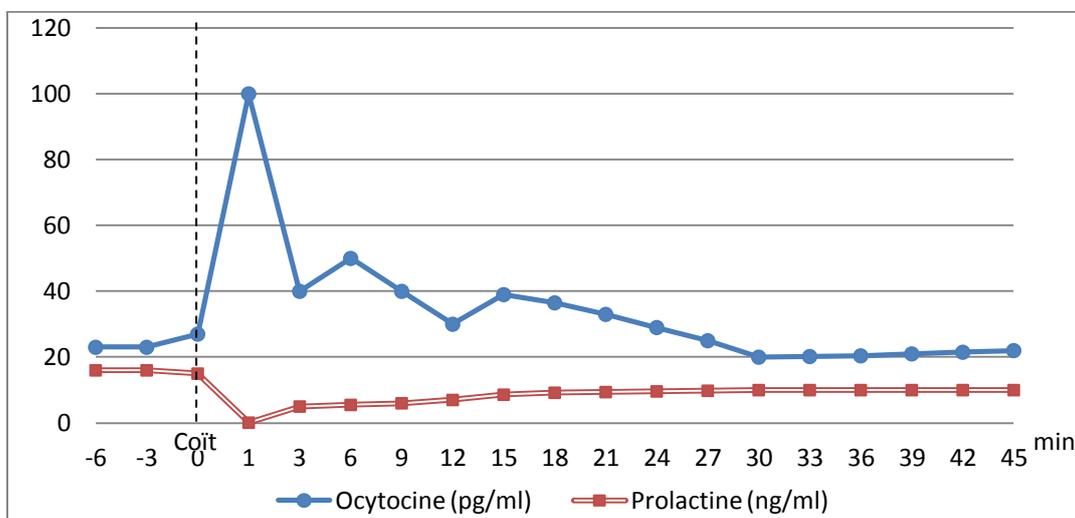


Figure 11 : Taux plasmatique post-coït en ocytocine et prolactine. D'après Lebas [27]

L'ovulation survient en général 9-10 heures après le pic de LH, soit 10-11 heures après l'accouplement. Pendant cet intervalle, sous l'action de LH, des changements ont lieu sur les follicules de la vague sélectionnée et sur les ovocytes qu'ils contiennent : le volume folliculaire augmente, le flux sanguin arrivant s'accroît, les cellules du cumulus produisent un dépôt de matrice extracellulaire ce qui engendre une augmentation de volume de cette structure mais surtout l'acquisition de sa viscosité nécessaire à l'ovulation future... Le tout aboutissant à leur maturation en follicules pré-ovulatoires ou de De Graff.

Seuls les follicules matures ayant produit un nombre suffisant de récepteurs à LH à leur surface, sous l'action combinée des hormones FSH et œstrogènes, peuvent capter le signal chimique de LH et donc ovuler. Alors la fixation de LH sur son récepteur induit la synthèse de prostaglandines via l'AMP cyclique ainsi que la cascade en aval d'évènements menant à la lutéinisation des cellules folliculaires. Les évènements cellulaires de l'ovulation sont parfois assimilés à une réaction inflammatoire sur les follicules ovariens, causant la rupture de l'épithélium ovarien de surface laissant échapper l'ovocyte.

- **Lutéinisation = formation du corps jaune**

Les corps jaunes, d'environ 2 mm de diamètre, sont formés à partir des follicules ovulés par l'intermédiaire de mécanismes impliquant l'angiogenèse et le remodelage tissulaire des follicules, sous l'influence locale de nombreux facteurs venant de l'endothélium modifié (facteur de croissance endothélial vasculaire ou VEGF, facteur de croissance transformant ou TGF- $\alpha$ , facteur de croissance des fibroblastes...) et de nombreuses hormones lutéotrophiques (LH, œstradiol 17 $\alpha$ ). Les corps jaunes deviennent ainsi des glandes endocrines transitoires sécrétant la progestérone nécessaire au maintien des embryons tout au long de la gestation. Leur évolution et leur durée de vie dépendent d'une balance entre facteurs lutéotrophiques et lutéolytiques.

- **Parcours de l'ovocyte / Fécondation**

[37]

À la rupture des follicules, le pavillon de l'oviducte entoure l'ovaire afin de favoriser la récupération des ovocytes libérés. La viscosité du cumulus entourant les ovocytes associée à une activité sécrétoire maximale de l'épithélium de l'oviducte autour de l'ovulation permet la progression du complexe cumulus-ovocyte vers le lieu de la fécondation, c'est-à-dire vers la partie distale de l'ampoule, près de l'isthme.

En parallèle, les spermatozoïdes sont déposés dans la partie supérieure du vagin, près de l'entrée des cols utérins. Ils doivent remonter ensuite le long de l'utérus en passant les obstacles du col utérin et de la jonction utéro-tubulaire au cours desquels seulement 1% des spermatozoïdes de départ survivent et ils subissent alors la phase de maturation appelée capacitation, qui les rend aptes à féconder les ovocytes. Ensuite seulement une vingtaine par ovocyte atteint rapidement l'ampoule, en général 1 heure 30 à 2 heures après l'émission des ovocytes. La pénétration d'un spermatozoïde entraînant le durcissement de la zone pellucide, aucune pénétration polyspermiq ue n'est possible.

### 3) Gestation

Tous les embryons sont présents dans l'isthme de l'oviducte 24 heures après l'accouplement. Ils vont ensuite évoluer grâce à des multiplications mitotiques successives mais également migrer le long de l'oviducte pour atteindre leur site d'implantation, dans la corne utérine, 72 heures après la fécondation.

La survie de l'embryon dépend des deux couches extracellulaires qui l'entourent :

→ La zone pellucide, qui est la couche la plus interne. Elle est mise en place pendant la folliculogénèse dans les ovaires, mesure entre 11 et 30  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et est essentielle à la nutrition des ovocytes lors de la croissance folliculaire et à la reconnaissance des gamètes lors de la fécondation.

→ La couche muqueuse, qui est la couche la plus externe. Elle est mise en place lors de la migration de l'embryon dans l'oviducte, elle passe alors de 10  $\mu\text{m}$  à 24 heures post-coït dans l'isthme à 100  $\mu\text{m}$  à 72h post-coït, décuplant ainsi son épaisseur en à peine 48 heures et son rôle est ensuite primordial lors de l'implantation de l'embryon sur la paroi utérine.

Parallèlement à la migration, la paroi utérine commence à se différencier afin d'accueillir les embryons mais la dentelle utérine nécessaire à leur implantation n'apparaît que 5 à 8 jours après l'accouplement, sous l'action de la progestérone sécrétée par les corps jaunes en croissance. Il existe donc une étroite synchronisation entre ce phénomène et l'implantation des embryons d'un diamètre de 5 mm au stade blastocyte, survenant en général 5 à 6 jours après l'accouplement.

Ensuite, la croissance majeure de l'utérus et des fœtus commence vers le 15<sup>ème</sup> jour de gestation, permettant alors un diagnostic de gestation par palpation abdominale.

Dans le même temps, des modifications de profils hormonaux ont lieu. Le taux de progestérone ne cesse d'augmenter (multiplication par 4) entre le 3<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> jour suivant l'accouplement puis reste relativement stationnaire pour enfin diminuer rapidement dans les jours précédant la mise bas. Cette sécrétion est principalement réalisée par les corps jaunes ovariens qui perdurent tout au long de la gestation, afin d'assurer son maintien. En effet, même si une petite partie est produite par le placenta à partir de la mi-gestation, les lapines sont considérées comme des animaux «corps jaune dépendants» : une ovariectomie ôtant les corps jaunes aura systématiquement pour effet l'avortement de la lapine, quelque soit le stade de gestation, contrairement à d'autres espèces où le relai pour la sécrétion de progestérone est pris charge en quantité suffisante par le placenta, passé un certain stade de gestation.

Le taux d'œstrogènes subit des modifications de moindre ampleur. En effet, une part (17- $\beta$ -œstradiol et œstrone) continue d'être produit dans les ovaires par la nouvelle vague folliculaire alors qu'une seconde (œstriol) est alors sécrétée par le placenta.

En fin de gestation, c'est l'interaction entre progestérones et œstrogènes qui permet de pondérer l'action de la prolactine sécrétée par l'hypophyse et ainsi de stimuler indirectement le développement de la glande mammaire ainsi que le comportement de construction du nid.

#### 4) Parturition et Post-partum

Le mécanisme de parturition est encore mal défini. Le temps de gestation chez la lapine correspond à la durée de vie des corps jaunes. Donc le déclenchement de la parturition coïncide avec le phénomène de lutéolyse.

Ce phénomène est un processus impliquant des changements fonctionnels et structuraux au niveau des ovaires, aboutissant à la régression et à la disparition des corps jaunes par apoptose. Mais les mécanismes, la chronologie de son induction et les jeux subtils entre facteurs de croissance, cytokines hormones lutéotrophiques et lutéolytiques chez la lapine sont encore peu connus. Cependant il a été montré que la prostaglandine  $F_2\alpha$  ( $PGF_2\alpha$ ) était un facteur lutéolytique majeur d'origine utérine. Elle est, avec la prostaglandine  $E_2$  ( $PGE_2$ ), la principale prostaglandine de la reproduction, toutes deux, synthétisées, essentiellement par la paroi utérine mais aussi par les corps jaunes et les blastocystes. En effet, une hystérectomie privant d'apport en  $PGF_2\alpha$ , de même qu'une endométrite, a pour effet chez la lapine, de rallonger la phase lutéale. Les mécanismes d'action de ces hormones sur la lutéolyse ne sont pas encore bien définis mais il a été observé que la réceptivité du corps jaune varie selon son stade d'évolution : il est d'abord réfractaire en phase précoce et le devient peu à peu au cours de la gestation.

De plus, il semble que le niveau de sécrétion des corticostéroïdes par les surrénales des fœtus joue un rôle dans le signal de la parturition, comme c'est le cas dans d'autres espèces.

Au moment de la mise-bas, la dilatation du vagin, du cervix et de l'utérus de la lapine stimule la production d'ocytocine par la neurohypophyse : cela correspond au réflexe de Ferguson. Cette décharge joue alors un rôle dans la contraction utérine et l'induction de l'éjection de lait, dont la production a commencé avant la parturition sous l'effet de la prolactine.

La sécrétion d'ocytocine permettant la production lactée se poursuit ensuite durant toute la lactation. En effet, à chaque tétée, les stimuli mécaniques des lapereaux sur les mamelles tendent à induire une sécrétion immédiate de l'hormone. La pression intramammaire augmente alors, permet l'éjection du lait et les lapereaux vident presque en totalité les mamelles. Puis le taux d'ocytocine diminue, il ne reste élevé ( $> 20-25$  pg/mL de plasma) que 3 à 5 min, c'est-à-dire à peu près le temps de la tétée. Enfin, une décharge de prolactine (70-75 ng/mL de plasma) est observée 1 à 5 min après la fin de la tétée pendant environ 2 à 3 heures, induisant la synthèse de lait et son accumulation dans les glandes mammaires, à vitesse constante, pendant les 23 à 24 heures qui suivent, jusqu'à la prochaine tétée.

La durée de lactation va ensuite dépendre de différents paramètres :

→ *Du stade physiologique de la mère* : en effet, les lapines ont la particularité d'être réceptives à la fois pendant la gestation comme vu précédemment, mais également dès les premiers jours post-partum, la sélection de vagues folliculaires se poursuivant durant la gestation. Ainsi les lapines sont toutes réceptives dans les premiers jours de lactation, puis cette aptitude diminue, avec un niveau au plus bas au pic de lactation et réaugmente vers le 10<sup>ème</sup> jour de lactation. C'est d'ailleurs à ce moment-là qu'elles sont généralement inséminées, dans les élevages cynicoles.

→ *De la stimulation apportée par les lapereaux* : la synthèse de lait va par exemple rapidement s'arrêter si les lapereaux ne tètent plus.

→ *De variations hormonales* : en effet, l'ampleur de la décharge quotidienne de prolactine va naturellement diminuer à partir du 25<sup>ème</sup> jour de lactation, ce qui va favoriser la fin de la lactation.

*La lapine a la particularité d'être une espèce à ovulation provoquée, tout comme la chatte ou la furette. Elle ne présente pas de cycle œstral clairement défini et de grandes variations sont observées selon les individus et leur mode de vie. Tous ces phénomènes sont connus pour être sous forte dépendance hormonale, même si actuellement il reste encore des zones d'ombre à élucider chez les lapines. Ainsi l'ovulation et la phase lutéale qui en découle ne sont en général déclenchées que lors de l'accouplement. Cependant d'autres phénomènes semblent pouvoir être source de stimulation de ce mécanisme et engendrer la formation de corps jaunes sans gestation : la lapine est dite alors en « pseudo-gestation ».*

## II/La pseudo-gestation ou pseudocyèse

### A. Physiologie et mécanismes complexes de la pseudo-gestation

#### 1) Définition

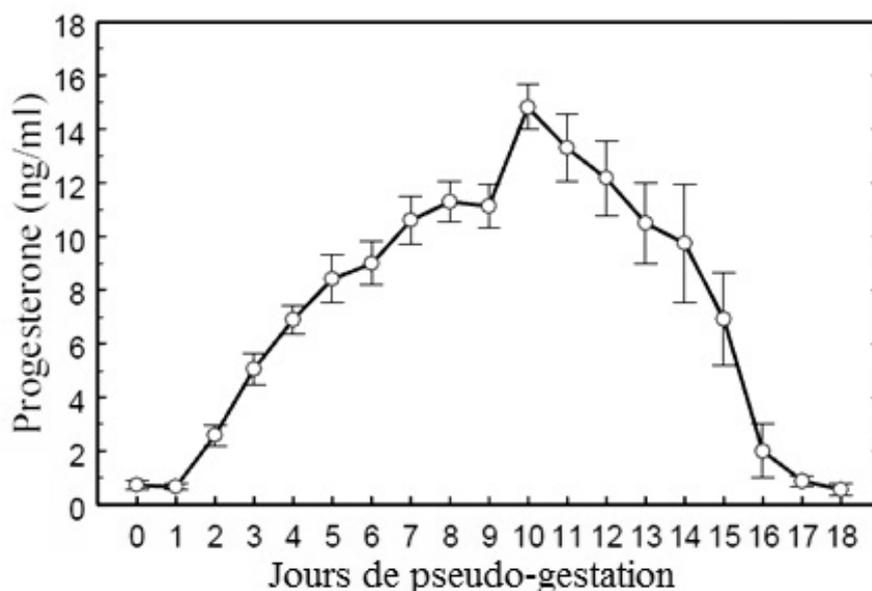
La pseudo-gestation a lieu lorsqu'il y a ovulation sans fécondation, générant alors la formation d'un corps jaune sécrétant de progestérone. C'est un phénomène encore mal connu mais qui intéresse de plus en plus les chercheurs car il constitue un frein à la reproduction des lapines dans les élevages. Alors qu'il est plutôt rare en monte naturelle, il peut atteindre 20 à 30% des lapines au moment de l'insémination artificielle dans les élevages intensifs [39] [40].

Dans les études récentes, il est apparenté à un syndrome dit d'hyperprogestéronémie (P+). Sachant que la progestérone est principalement produite sur les ovaires par les cellules lutéales du corps jaune et les cellules stéroïdogéniques du tissu interstitiel, différentes hypothèses sur les mécanismes expliquant ce syndrome ont été proposées [8] :

- Le corps jaune produisant la progestérone hors gestation serait le résultat d'une ovulation spontanée, non fécondante : on se situe dans le cas d'une pseudo-gestation.
- Le corps jaune produisant la progestérone serait un corps jaune préexistant, dont la durée de vie aurait été augmentée, soit par un échec ou soit par une inhibition des mécanismes de lutéolyse. Cette hypothèse est née de l'observation de deux générations différentes de corps jaunes à l'IA : une jeune génération causée par l'injection de GnRH et une autre, plus ancienne.
- La production de progestérone serait également le fruit d'une lutéinisation partielle de follicules pré-ovulatoires.
- Enfin, une nouvelle hypothèse est que la progestérone pourrait être produite par les glandes surrénales dans certaines conditions grâce à l'activation de l'axe surrénalien, via l'ACTH et/ou grâce à la stimulation du système immunitaire par les lipopolysaccharides LPS des bactéries Gram négatif (cascade IL1 InterLeukine 1 → CRF corticotropin-releasing factor → ACTH). Ainsi des lapines présentant des infections ou des conditions de vie stressantes pourraient également présenter un syndrome P+.

Toutes les causes provoquant ce phénomène étant encore mal connues et certains cas ne permettant pas de trouver d'évènements déclenchant dans l'historique des lapines touchées, aucune hypothèse ne peut être exclue et les observations tendraient même à envisager la coexistence de celles-ci. Cependant la cause de syndrome P+ la plus fréquente reste a priori l'ovulation spontanée et donc la pseudo-gestation.

Ainsi, grâce au suivi de la progestéronémie (Figure 12), un consensus adopté par une grande majorité des chercheurs sur le sujet définit une lapine pseudo-gestante comme étant une lapine dont la concentration plasmatique en progestérone est supérieure à 1 ng/mL.



**Figure 12 : Concentration plasmatique en progestérone durant la pseudo-gestation. D'après BOITI et al. [8]**  
Moyenne +/- écart type. Toutes les lapines (n=6) ont reçu une injection de GnRH (0,8µg) au Jour 0 pour induire la pseudo-gestation.

## 2) Mécanisme commun à la gestation

Comme au moment de l'accouplement lors d'une vraie gestation, les stimuli activant la pseudo-gestation sont intégrés au niveau de l'hypothalamus, le signal parcourt l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et active les mécanismes d'ovulation sur les follicules ovariens sélectionnés. Ainsi les ovules sont libérés dans les voies génitales et des corps jaunes se forment. Tout comme l'utérus, ils connaissent dans un premier temps le même développement que lors d'une gestation. Cependant, alors que dans ce dernier cas, les corps jaunes sont maintenus jusqu'à la mise-bas, ils régressent au bout d'une dizaine à une quinzaine de jours s'il n'y a pas de gestation.

En effet, il a été observé qu'ils n'atteignent jamais la taille ni le niveau de production en progestérone des corps jaunes gestatifs [27] et que leur durée de vie est raccourcie : leur régression débute à partir du 12<sup>ème</sup> [27] ou 14<sup>ème</sup> jour [8] [30] et est complète vers le 18<sup>ème</sup> ou 20<sup>ème</sup> jour post-ovulation. La production de progestérone diminue alors fortement, déséquilibre le ratio œstrogènes/progestérone et induit le développement du comportement maternel chez la femelle, de la même manière qu'à l'approche de la parturition en cas de gestation. Ainsi les signes cliniques remarquables par les propriétaires correspondent uniquement à la fin de la pseudo-gestation et à l'éventuelle lactation de pseudo-gestation.

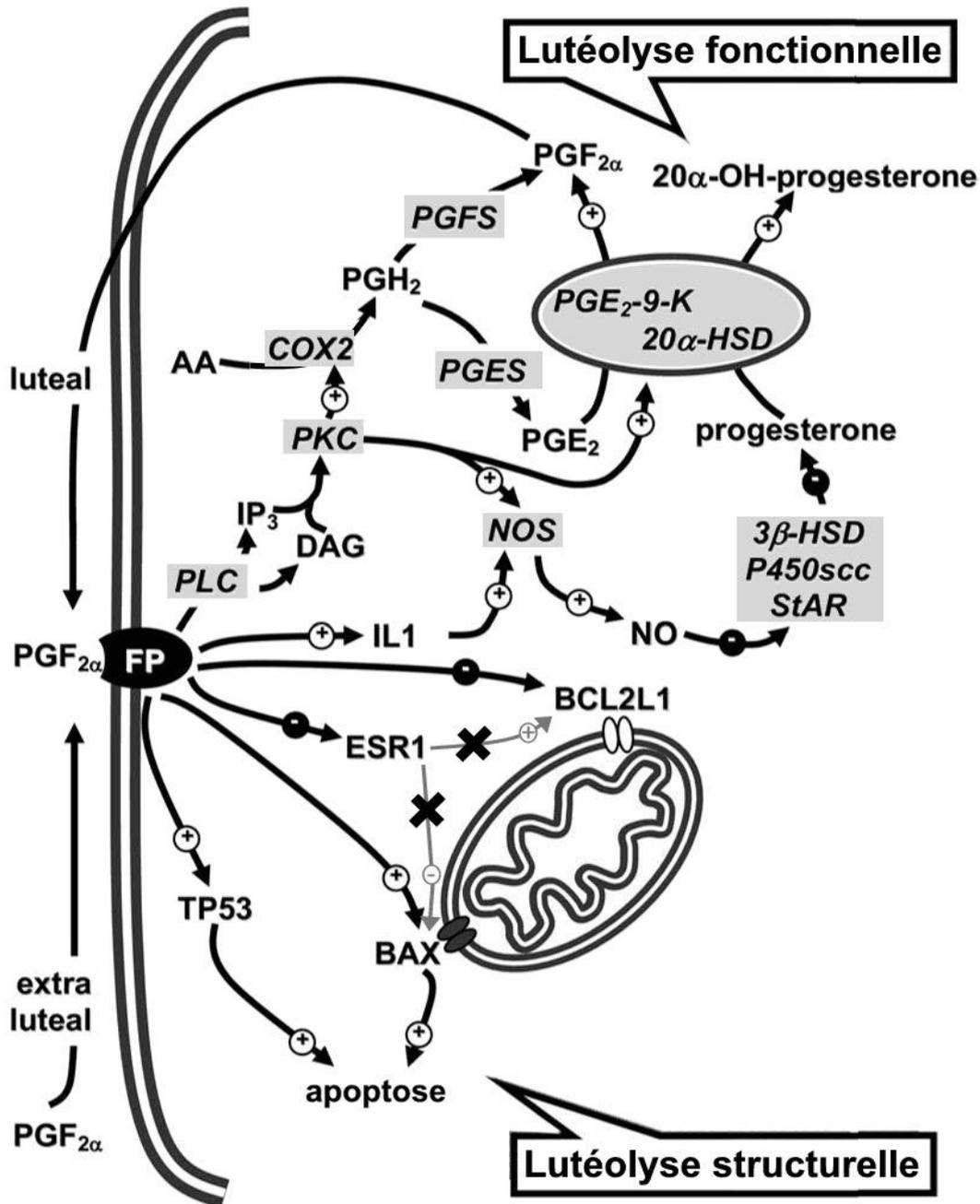
Donc la différence entre gestation et pseudo-gestation réside dans la précocité de cette lutéolyse, c'est la phase de régression lutéale et ses mécanismes qu'il est intéressant de détailler.

### **3) Mécanismes complexes de la lutéolyse de pseudo-gestation**

Au cours des études et de l'élaboration de modèles, une distinction est apparue entre :

- La *lutéolyse fonctionnelle*, associée à la diminution de la synthèse de progestérone par les cellules lutéales du corps jaune
- La *lutéolyse structurelle*, associée à l'activation de l'apoptose cellulaire avec, à terme, régression du corps jaune

Chacune d'elles met en jeu des voies différentes sous l'action d'un même signal hormonal, la  $PGF2\alpha$ . C'est à la suite d'études successives sur ces deux événements complémentaires qu'un modèle complet des mécanismes intracellulaires suivant l'arrivée du signal lutéolytique dans les cellules lutéales mures a pu être élaboré (Figure 13).



**Figure 13 : Modèle simplifié des voies intracellulaires du signal lutéolytique induit par PGF<sub>2α</sub> dans une cellule lutéale de lapine, au 9<sup>ème</sup> jour de pseudo-gestation. D'après MARANESI et al. [29] et GOODMAN et al. [21]**

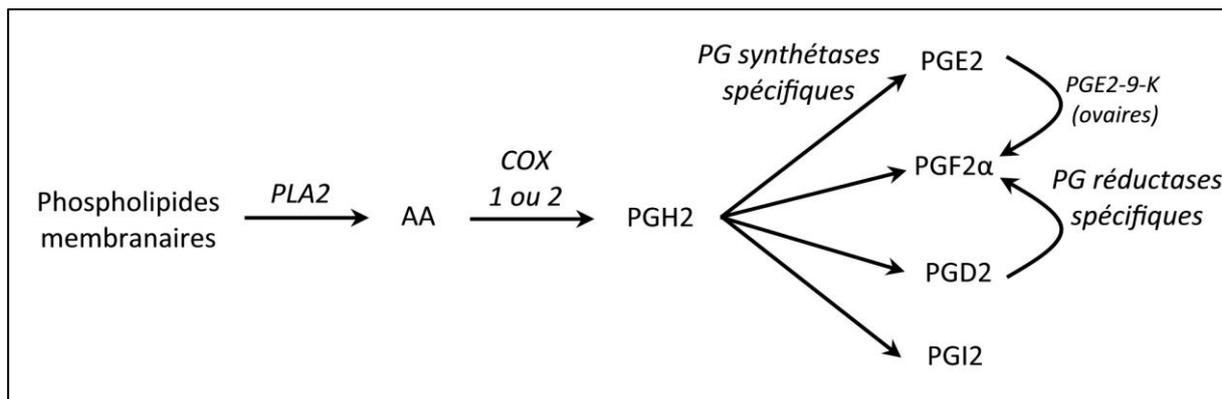
Les flèches grises correspondent à l'étude de Goodman SB et al [21]. Les croix noires indiquent les stimulations qui disparaissent au moment de la régression lutéale. PGE<sub>2</sub>-9-K and 20α-HSD sont représentées ensemble car elles correspondent à une même protéine ayant deux activités enzymatiques différentes. Sur cette figure, les enzymes sont en grisé. Index des abréviations : 3β-HSD : 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; 20α-HSD : 20α-hydroxystéroïde déshydrogénase ; AA : acide arachidonique ; BCL2L1 : B-cell-lymphoma 2 (BCL2) - like 1 (BCL2L1); BAX : BCL2 associé à la protéine X ; COX2 : cyclooxygénase 2 ; DAG : diacylglycérol ; ESR1 : récepteur à œstrogène sous-type 1 ; IL1β : interleukine-1 bêta ; IP3 : inositol triphosphate ; FP : récepteur à PGF<sub>2α</sub> ; NO : monoxyde d'azote ; NOS : NO synthétase ; P450scc : cytochrome P450 side-chain cleavage ; PGE<sub>2</sub> : prostaglandine E<sub>2</sub> ; PGE<sub>2</sub>-9-K : PGE<sub>2</sub>-9-kétoréductase ; PGES : prostaglandine E<sub>2</sub> synthétase ; PGF<sub>2α</sub> : prostaglandine F<sub>2α</sub> ; PGFS : prostaglandine F<sub>2α</sub> synthétase ; PGH<sub>2</sub> : prostaglandine H<sub>2</sub> ; PKC : protéine kinase C ; PLC : phospholipase C ; StAR : steroidogenic acute regulatory protéine ; TP53 : protéine tumorale p53 ;

### a) Auto-amplification du signal PGF2 $\alpha$ et balance PGE2/PGF2 $\alpha$

[43]

Il est largement admis que les prostaglandines jouent un rôle clé dans la durée de vie des corps jaunes : PGF2 $\alpha$  est considéré comme le principal facteur lutéolytique d'origine utérine alors que PGE2 comme un important facteur lutéo-protecteur, associé à des actions lutéotrophiques ou anti-lutéolytiques. C'est donc un équilibre entre ces deux hormones qui peut faire tendre les cellules lutéales soit vers leur maintien soit vers leur lutéolyse.

De plus, ces prostaglandines sont issues de conversions enzymatiques ayant comme substrat initial les phospholipides membranaires selon la voie suivante (Figure 14):

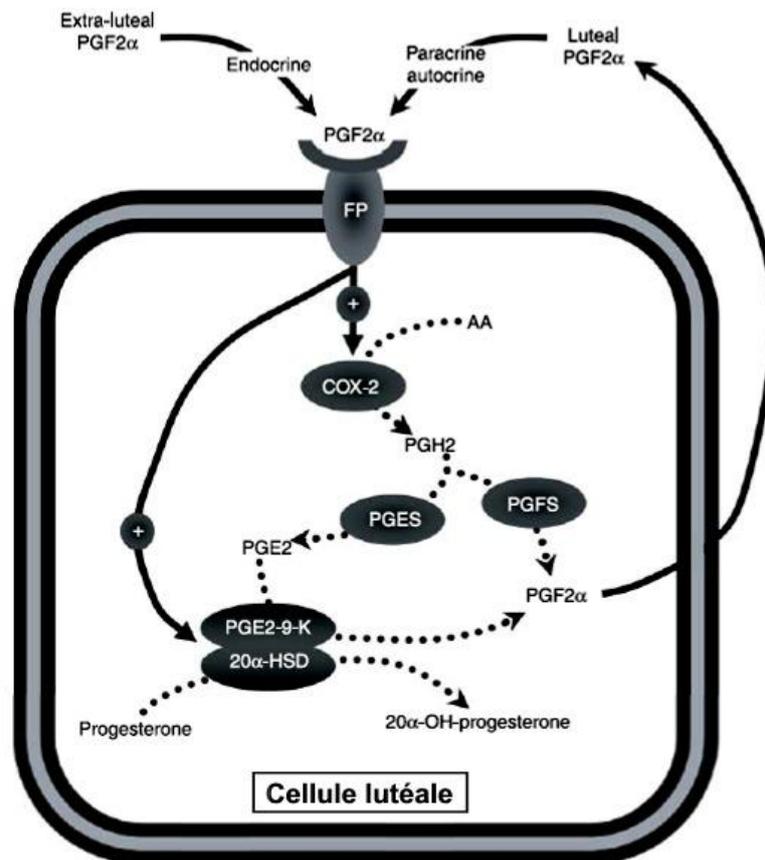


**Figure 14 : Biosynthèse des prostaglandines. D'après ZERANI et al. [42]**

PLA2 = Phospholipase A2 ; AA = Acide Arachidonique ; COX = CycloOXYgénase ;  
PG = Prostaglandine ; K = kétéroréductase. Les enzymes sont en italique.

PGF2 $\alpha$  a donc la particularité de dériver de 3 voies différentes, utilisant chacune des enzymes spécifiques. L'une de ces enzymes, la PGE2-9-kétéroréductase (PGE2-9-K) a été observée dans les ovaires et plus particulièrement dans les corps jaunes des lapines et permet la production de PGF2 $\alpha$  à partir de PGE2. Cette enzyme constitue donc un élément-clé dans la balance entre le facteur lutéotrophique PGE2 et le facteur lutéolytique PGF2 $\alpha$ , une stimulation de celle-ci agissant en faveur de la lutéolyse.

Il a été démontré que cette activation, ainsi que l'activation de la COX 2 au sein des cellules lutéales a pour origine les récepteurs membranaires à PGF2 $\alpha$  (FP). Ainsi c'est un cycle auto-amplificateur qui a lieu dans les cellules lutéales matures : l'arrivée du signal lutéolytique sur les récepteurs FP active les enzymes de la biosynthèse des prostaglandines, en particulier COX 2 et PGE2-9-K, la production de PGE2 augmente alors mais pour être aussitôt convertie en PGF2 $\alpha$  qui va agir de façon autocrine et paracrine sur les récepteurs FP locaux (Figure 15).



**Figure 15 : Représentation schématique des mécanismes intracellulaires d'auto-amplification de PGF2α dans un corps jaune en maturation. D'après ZERANI et al. [43]**

HSD = hydroxystéroïde déhydrogénase ; AA = acide arachidonique ; COX-2 = cyclo-oxygénase-2 ; FP = récepteur à PGF2α ; PG = prostaglandin ; PGE2-9-K = PGE2-9-ketoreductase ; PGES = prostaglandine E2 synthétase ; PGFS, prostaglandine F2α synthétase.

## b) Lutéolyse fonctionnelle

La lutéolyse fonctionnelle c'est-à-dire la diminution du taux de progestérone passe par deux mécanismes : une diminution de la production associée à une élimination du produit en un métabolite inactif (Figure 16).

### • Diminution de la production de progestérone dans les cellules lutéales

La progestérone est produite à partir de cholestérol, grâce à différents acteurs cellulaires tels que :

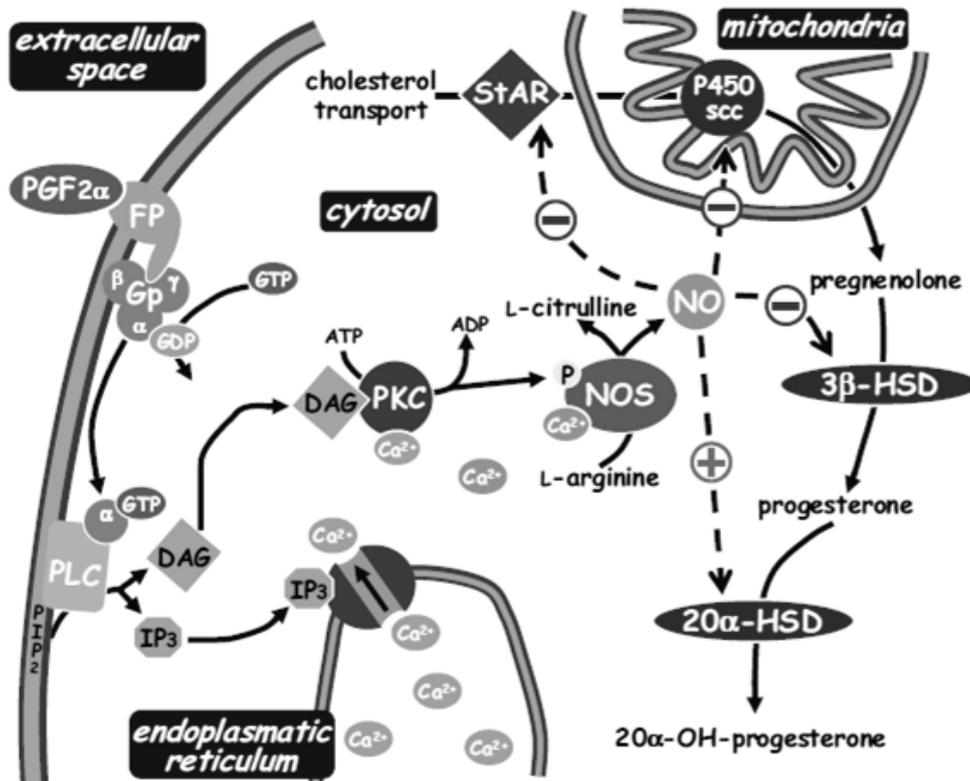
- la protéine StAR, qui permet le transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie
- Puis le cytochrome mitochondrial P450scc qui transforme le cholestérol en prégnénolone
- Et enfin l'enzyme cytoplasmique 3β-Hydroxystéroïde Déshydrogénase (3β-HSD), convertissant la prégnénolone en progestérone dans le cytoplasme.

Donc une inhibition de ces trois principaux acteurs, à la fois au niveau de leur expression et de leur fonctionnement, explique la diminution de production de progestérone au moment de la lutéolyse fonctionnelle.

- **Conversion de la progestérone lutéale en métabolite inactif**

Les études ont également mis en évidence l'existence, dans la cellule lutéale, d'une enzyme cytoplasmique, la 20 $\alpha$ -Hydroxystéroïde Déshydrogénase (20 $\alpha$ -HSD), permettant la conversion de la progestérone en un métabolite inactif, la 20 $\alpha$ -OH-progestérone. Ainsi une activation de celle-ci au cours de la lutéolyse fonctionnelle, permet l'élimination de la progestérone résiduelle présente dans les cellules lutéales.

De plus, il est intéressant de noter que c'est la même structure enzymatique qui porte les activités 20 $\alpha$ -HSD (conversion de la progestérone) et 3 $\beta$ -HSD (conversion de PGE2 en PGF2 $\alpha$ ), cette deuxième amplifiant la première et toutes deux, contribuant à la lutéolyse.



**Figure 16 : Modèle simplifié des voies intracellulaires activées par PGF2 $\alpha$  dans les cellules lutéales, causant une régulation négative de la progestérone au 9<sup>ème</sup> jour de pseudo-gestation. D'après BOITI et al. [8].**

HSD = HydroxyStéroïde déshydrogénase ; ADP = Adénosine DiPhosphate ; ATP = Adénosine TriPhosphate ; DAG = DiAcylGlycérol ; FP = Récepteur à PGF2 $\alpha$  ; GDP = Guanosine DiPhosphate ; Gp = protéine G ; GTP = Guanosine TriPhosphate ; IP3 = Inositol TriPhosphate ; NO = monoxyde d'azote ; NOS = NO synthétase ; P = Phosphate ; P450scc = cytochrome P450 side chain cleavage ; PGF2 $\alpha$  = Prostaglandine F2 $\alpha$  ; PIP2 = Phosphatidyl Inositol DiPhosphate ; PKC = protéine kinase C ; PLC = phospholipase C ; StAR = Steroidogenic Acute Regulatory protein. Les flèches en pointillés indiquent les cibles potentielles du système NOS/NO.

### c) **Activation de ces deux voies**

L'activation simultanée de ces deux voies, permettant la diminution du taux de progestérone circulant, semble avoir le même déclencheur : le signal lutéolytique endocrine PGF2 $\alpha$ , suivi de son amplification paracrine et autocrine sur les récepteurs FP, via la stimulation du système NOS/NO. En effet, activée sous l'effet de l'IL-1 et/ou de la PKC, l'enzyme NO-synthétase (NOS) produit à partir de L-arginine, des molécules de NO dont les cibles dans la lutéolyse fonctionnelle sont encore mal connues. Cependant elles semblent, entre autres,

agir négativement sur l'expression des gènes des protéines StAR, des cytochromes P450<sub>sc</sub> et sur l'enzyme 3 $\beta$ -HSD. Une action positive sur l'expression des gènes codant pour l'enzyme 20 $\alpha$ -HSD a également été détectée : selon les hypothèses, elle impliquerait soit directement NO [8], soit un autre acteur de cette voie FP-NO, la protéine kinase C [29].

Au final, le signal PGF2 $\alpha$ , via différents acteurs cellulaires, conduit donc à une diminution de la concentration en progestérone, en le transformant en métabolite inactif et en ralentissant sa production dans le corps jaune.

#### **d) Lutéolyse structurelle**

La lutéolyse structurelle, quant à elle, met en jeu les acteurs de l'apoptose, c'est-à-dire de la mort cellulaire programmée, par le biais d'activations complexes de gènes spécifiques [21].

L'une des familles géniques majeures de l'apoptose dans les corps jaunes est la famille des BCL-2. Le gène BCL-2 a une action anti-apoptotique mais il possède des homologues qui, via des interactions non covalentes, peuvent en modifier l'effet. Ainsi l'un de ces homologues étudié dans la régression lutéale est le gène codant pour la protéine BAX qui, elle, a une action pro-apoptotique, en inhibant la bioactivité de BCL-2. Donc c'est principalement la balance de l'expression de ces deux gènes, représentée par le ratio BAX/BCL-2, qui permet d'orienter ou non la cellule vers un processus d'apoptose.

L'étude de GOODMAN et al. [21] a montré qu'une privation en œstradiol (hormone œstrogénique lutéotrophique) entraînait une modification de ce ratio, avec augmentation de l'expression de BAX et diminution de celle de BCL-2 dans les 24h suivantes, déclenchant ainsi un signal d'apoptose. De plus, tout comme le récepteur à PGF2 $\alpha$ , le récepteur à œstradiol ESR1 semble avoir une action régulatrice sur la transcription de certains gènes : le mécanisme supposé alors est que le récepteur ayant fixé l'œstradiol pourrait activer la transcription de BCL-2 et/ou inhiber la transcription de BAX, protégeant ainsi la cellule de l'apoptose.

Puis, lors de la maturation du corps jaune, il a été démontré une diminution de la densité des récepteurs à œstradiol à la surface des cellules, expliquant la suppression de l'effet protecteur des œstrogènes au moment de la régression. Cette moindre quantité d'ESR1 pourrait résulter et/ou être amplifiée par l'inhibition de son expression génétique par le récepteur FP activé par le signal lutéolytique [29]. Il semblerait que ce récepteur stimulerait en plus l'expression génétique de BAX au détriment de BCL-2, accentuant d'avantage l'effet de la privation en œstradiol.

L'un des autres facteurs impliqués dans l'apoptose des cellules lutéales est la protéine p53. C'est un facteur transcriptionnel agissant comme suppresseur tumoral, en causant l'arrêt de la croissance ou l'apoptose, en réponse à de nombreux types de stress cellulaires. Elle est connue comme pouvant interagir avec au moins six membres de la famille des BCL-2, sur lesquels elle exerce soit des régulations négatives (inhibition des suppresseurs de mort cellulaire), soit des régulations positives (activation des inducteurs de mort cellulaire). Elle a donc, entre autres, pour rôle, d'inhiber la transcription de la protéine anti-apoptotique BCL-2 et d'activer celle de la protéine pro-apoptotique BAX. L'hypothèse principale actuellement

avancée est que la synthèse de ce facteur p53 soit, elle aussi déclenchée, directement ou indirectement, par le récepteur FP sous l'action du signal lutéolytique PGF2 $\alpha$  (Figure 13).

#### **e) Autres acteurs de la lutéolyse**

[8]

En suivant des corps jaunes soumis à PGF2 $\alpha$  *ex vivo*, un processus dynamique d'expression de nombreux autres gènes a pu être mis en évidence: ils codent en particulier pour des facteurs endothéliaux dérivés (ex : l'endothéline-1, ET-1) et ses 2 sous-types de récepteurs (ET<sub>A</sub>R et ET<sub>B</sub>R), pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), pour VEGF, pour différentes interleukines (IL-1, IL-2, IL-6) ou pour des chimiokines à monocytes (MCP-1). Cependant, leur rôle dans la lutéolyse est, pour la plupart, encore à découvrir.

##### **• Lutéolyse et inflammation locale**

De plus en plus de preuves renforcent l'hypothèse que la lutéolyse est un processus sous médiation immunologique. Ainsi de nombreux éléments tels que les cytokines (interleukine IL-1, IL-2, MCP-1), le facteur de nécrose tumorale ou les interférons- $\alpha$  régulièrement observés dans les corps jaunes sont fortement suspectés d'être impliqués, dans la régression lutéale, en tant que médiateurs de l'inflammation locale, via la régulation de l'expression de gènes codant pour des molécules pro-apoptotiques (ex : p53) et pour la NOS. Mais les mécanismes complexes les reliant sont encore indéterminés. À titre d'exemple, parmi les cytokines en jeu, une leptine sécrétée initialement par les adipocytes a démontré une action « anti-progestérone » notable dans les corps jaunes et constitue une piste intéressante reliant la nutrition à la reproduction des lapines et plus particulièrement à la fonction lutéale.

##### **• Lutéolyse et réduction du flux sanguin local**

L'endothéline-1 (ET-1) est un vasoconstricteur potentiel synthétisé par l'endothélium vasculaire. La présence de récepteurs à ET-1 au niveau des composants vasculaires des corps jaunes et des cellules lutéales suggèrent une interaction entre les cellules endothéliales et lutéales, avec une implication de l'ET-1 dans la régulation du flux sanguin ovarien et de la stéroïdogénèse. Il a été également prouvé que la lutéolyse fonctionnelle induite par l'ET-1 était liée à la voie des prostaglandines et à la stimulation du système rénine-angiotensine et de la NO synthétase, tout comme celle induite par PGF2 $\alpha$ . Cependant la lutéolyse activée par PGF2 $\alpha$  ne nécessite pas la présence d'ET-1 ou d'angiotensine-2 même si un système de rétrocontrôle positif fort existe entre ces deux voies chez les lapins.

*Au final, sur le corps jaune ayant acquis sa compétence lutéolytique, différents signaux ayant des récepteurs spécifiques convergent vers un même système effecteur intracellulaire grâce à une séquence temporelle précise qui aboutit à une action synergique anti-stéroïdogène et apoptotique. Cependant toutes ces études ayant permis d'établir le modèle actuel (Figure 13) ont été menées sur la lutéolyse induite par une injection de PGF2 $\alpha$  et il convient de garder à l'esprit que ces mécanismes ne sont peut-être pas tout à fait transposables aux mécanismes*

de la régression spontanée. Ainsi une question se pose dans ce dernier cas : quelle est l'origine spatio-temporelle du signal lutéolytique ?

#### 4) Notion de corps jaunes matures

[40]

La grande majorité des études et des schémas élaborés afin d'expliquer les mécanismes de la pseudo-gestation ont pour lieu un corps jaune *mature*. En effet, les corps jaunes pseudo-gestatifs semblent tout d'abord réfractaires aux molécules lutéolytiques [6] [40]. Ainsi, comme le montre la figure 17, en début de pseudo-gestation (avant le 9<sup>ème</sup> jour post-ovulation), aucune variation de la production de progestérone n'est observée suite à l'injection de GnRH, indiquant que les corps jaunes sont réfractaires aux agents lutéolytiques. Passés 9 jours post-ovulation, la progestérone diminue après l'injection, les corps jaunes sont sensibles aux agents lutéolytiques, ils sont donc dits matures.

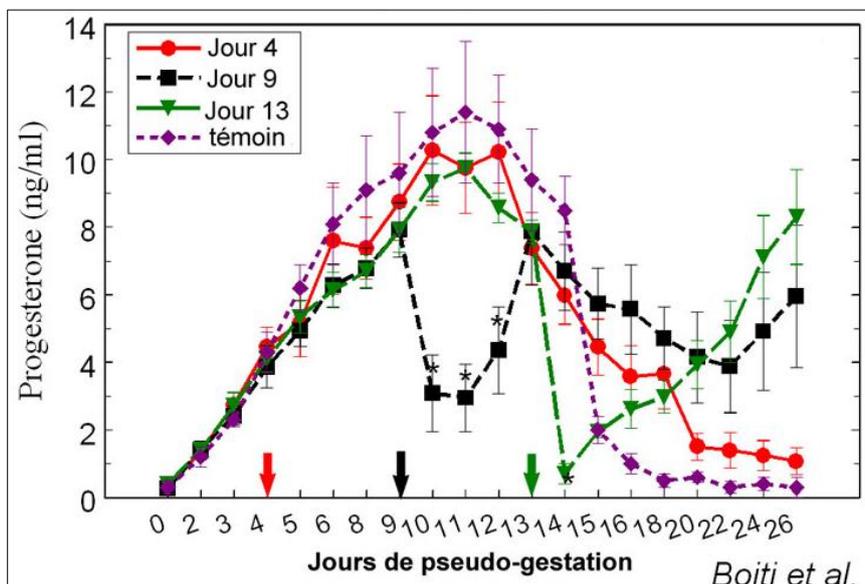


Figure 17 : Evolution du taux de progestérone plasmatique, chez des lapines pseudo-gestantes ayant reçu une injection de GnRH aux jours 4, 9 ou 13 ou aucune injection (témoin). D'après THEAU-CLÉMENT et COISNE [40]

Cette acquisition de maturité semble basée sur un équilibre complexe entre agents lutéotrophiques et agents lutéolytiques, et notamment sur l'œstrogène qui apparaît comme étant l'hormone lutéotrophique majeure chez les lapins.

Comme vu lors de l'explication de la lutéolyse structurale (A.3 .d), une première explication à cette maturation est basée sur une diminution de la densité en récepteurs à œstrogènes à la surface des cellules lutéales au cours du temps.

De récentes études [30] ont montré que cela était couplé avec une variation de la production d'œstrogènes au cours de la maturation des corps jaunes. En effet, sa sécrétion ovarienne serait assurée par une nouvelle vague de grands follicules stéroïdogéniquement actifs, vers le 6<sup>ème</sup> jour post-ovulation. En effet, grâce à un suivi échographique des ovaires, il apparaît qu'au moment de l'ovulation, il y a autant de petits que de grands follicules. Puis la

population de ces grands follicules diminue jusqu'à un taux de 10 % autour du 2<sup>ème</sup> jour post-ovulation. Mais vers le 6<sup>ème</sup> jour, une nouvelle vague les a remplacés. Le pourcentage de grands follicules sur l'ovaire atteint alors environ 70 % et cela semble se traduire par une forte augmentation du taux sérique d'œstradiol et le maintien du corps jaune. En revanche, si cette vague folliculaire est éliminée, le corps jaune est détruit plus précocement. De plus, cette croissance folliculaire ne semble pas être le résultat d'un simple phénomène cyclique mais plutôt sous dépendance gonadotrope : une hypothèse est qu'elle est déclenchée, plus ou moins directement, par la 2<sup>ème</sup> décharge de FSH, observée 24 à 48 heures après la saillie.

Donc en phase précoce de la pseudo-gestation, tant que ces grands follicules sont présents, les corps jaunes semblent protégés contre la lutéolyse, par les œstrogènes produits, soit en empêchant directement la PGF2 $\alpha$  d'agir sur les corps jaunes, soit en inhibant la sécrétion de PGF2 $\alpha$  au niveau de l'endomètre. Ces follicules ayant une durée de vie limitée, la production d'œstrogènes diminue ensuite, faisant pencher la balance vers les facteurs lutéolytiques. Les corps jaunes deviennent alors « sensibles » et donc « matures » : la lutéolyse telle que décrite précédemment peut commencer.

#### **5) L'origine du signal lutéolytique, une zone d'ombre persistante**

L'étude de ce phénomène et le développement de moyens techniques adaptés étant récents, certaines zones d'ombre persistent dans la compréhension des mécanismes de la lutéolyse de pseudo-gestation, notamment concernant l'initiation du processus et de nombreuses contradictions subsistent.

La PGF2 $\alpha$  est désignée comme étant le signal initiateur de tout le mécanisme de la lutéolyse. Il est également admis que son origine est utérine, plus précisément endométriale. De nombreuses études montrent d'ailleurs que la réalisation d'une hystérectomie ou la présence d'une endométrite altérant les capacités sécrétrices rallongent la vie des corps jaunes de 6 à 8 jours [24]. Cependant, des études plus précises [7] nuancent l'importance de l'utérus dans la lutéolyse : en effet, le taux de progestérone commence à décliner 12 à 14 jours après l'ovulation, qu'il y ait hystérectomie ou non, suggérant que l'initiation de l'altération de la fonction lutéale ne dépend pas d'un stimulus d'origine utérin. En revanche, il semble que la régression des corps jaunes ne puisse être complète au jour 17 post-ovulation, qu'en présence d'un utérus intact. Ceci s'accompagne de l'observation d'une augmentation de la production endométriale et de la concentration en PGF2 $\alpha$  dans les veines utérines autour du 17<sup>ème</sup> jour post-ovulation.

L'implication de l'ocytocyte neuro-hypophysaire a également été envisagée, notamment par analogie avec l'espèce ovine. En effet, chez la brebis, la PGF2 $\alpha$  est sécrétée par l'endomètre, en réponse à une décharge d'ocytocine neuro-hypophysaire, par l'intermédiaire de récepteurs à ocytocine présents sur les cellules endométriales ; le tout étant indirectement sous le contrôle de la balance œstrogène/progestérone via l'axe hypothalamo-hypophysaire. Chez les lapines, malgré la découverte de récepteurs à ocytocines sur certaines cellules lutéales, le rôle de cette hormone reste à prouver : les études *in vitro* et *in vivo* existantes pour le moment n'ont en effet donné que des résultats très inconstants et la concentration

en ocytocine dans les cellules lutéales des lapines semble plutôt limitée, comparée à ce qui est observé dans d'autres espèces, pouvant laisser supposer sa moindre importance ici [7].

Une autre piste suivie dans certaines études [32] est le rôle de la présence ou de l'absence d'implantation des fœtus, associé au phénomène de reconnaissance maternelle des fœtus. En effet, cette reconnaissance semble avoir lieu autour du 12<sup>ème</sup> jour post-ovulation, donc approximativement au moment où les corps jaunes commencent à régresser en absence de fécondation. En mesurant le taux de progestérone à différents intervalles post-ovulation, il a été montré que chez les lapines pseudo-gestantes, la sensibilité à la PGF2 $\alpha$  débute autour de J12 et va en augmentant, entraînant la lutéolyse des corps jaunes. A l'opposé, chez les lapines gestantes, la sensibilité à la PGF2 $\alpha$  semble diminuée avec le temps : elle est au plus haut autour de J7 à J9 où l'administration de l'hormone aboutit à l'avortement de la lapine ; puis, une nette désensibilisation est observée et suggère l'existence d'une protection placentaire et/ou fœtale contre la lutéolyse, efficace seulement une fois l'implantation utérine complète. Des études comparables sur les brebis ont d'ailleurs pu mettre en évidence l'existence de protéines trophoblastiques, produites par le fœtus et ayant la propriété pour certaines d'inhiber la production de PGF2 $\alpha$  par l'utérus et pour d'autres, de diminuer la sensibilité du corps jaune à la PGF2 $\alpha$ . Des processus similaires chez la lapine sont donc envisageables : ils expliqueraient la diminution de la sensibilité à la PGF2 $\alpha$  en présence du fœtus, alors qu'en son absence (pseudo-gestation), aucun signal n'étant envoyé, c'est plutôt une augmentation de la sensibilité à la PGF2 $\alpha$  qui est observé. Des études supplémentaires seraient donc nécessaires, afin d'en déterminer la nature mais également afin d'expliquer certaines incohérences chronologiques concernant l'apparition différée de la sensibilité à PGF2 $\alpha$  chez les lapines pseudo-gestantes (J12) par rapport aux lapines gestantes (J7).

*La pseudo-gestation résulte d'une ovulation sans fécondation, avec formation de corps jaunes sécrétant de progestérone. La différence avec une gestation vraie réside alors dans l'existence d'une lutéolyse précoce mettant fin au phénomène. Grâce à une succession d'études et aux développements de nouveaux outils, il a été montré qu'il est basé sur un processus complexe, peu à peu décrypté mais présentant encore de nombreuses zones d'ombre, notamment concernant le signal primaire de la lutéolyse.*

## **B. Aspect clinique**

[41] [37] [27] [26]

### **1) Signes cliniques**

Les comportements principalement rapportés par les propriétaires d'une lapine pseudo-gestante correspondent à des comportements maternels : elle construit son nid et pour cela, s'arrache les poils du ventre ou du fanon et récupère activement du matériel tel que du foin, de la paille, du papier... (Figure 18). Les propriétaires trouvent alors souvent leur lapine avec la bouche remplie d'une grande quantité de foin. Elle apparaît également plus nerveuse et plus active, voire parfois même agressive. Cependant plusieurs niveaux sont observés :

certaines lapines se contentent de transporter du foin ou des matériaux alors que d'autres construisent consciencieusement un nid et réitèrent si on le détruit. Certains propriétaires rapportent même un comportement d'attachement à un objet ou un jouet, comme le fait la chienne en pseudo-gestation. Par la suite, les lapines peuvent présenter un développement mammaire similaire à celui observé lors de gestation associé dans certains cas, à des montées de lait : on parle alors de lactation de pseudo-gestation.

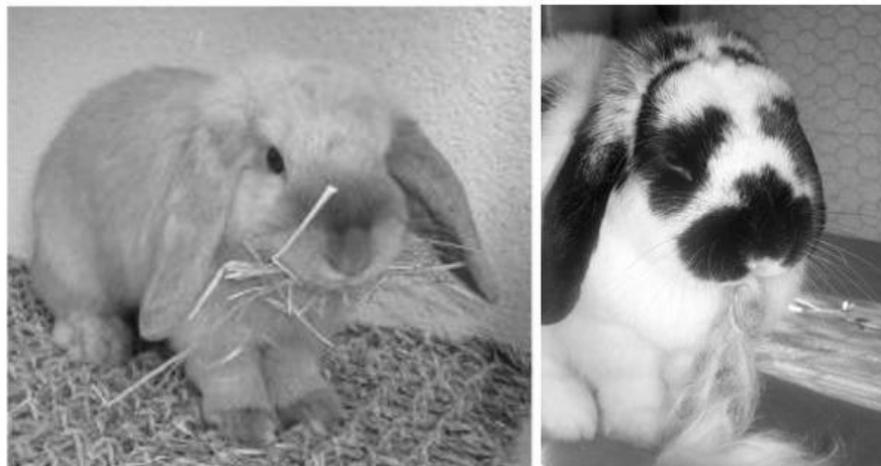


Figure 18 : Lapines déplaçant du foin (à gauche) ou s'arrachant des poils (à droite) pour la fabrication d'un nid. D'après Terry [38]

## 2) Circonstances d'apparition

Ce comportement de pseudo-gestation intervient environ 10 à 12 jours après un stimulus extérieur assimilé, par la lapine, à un stimulus d'accouplement. Différents cas ont été observés, selon l'utilisation et le mode de vie de l'animal.

Différentes études réalisées sur les lapins d'élevage ont permis de faire ressortir des tendances quant à la survenue des pseudo-gestations :

Dans le cas d'une lapine mise à la reproduction, une pseudo-gestation est observable en cas de saillie non fécondante, notamment en élevage intensif, avec l'utilisation de l'insémination artificielle (IA) précédée d'une injection de GnRH, où l'on constate jusqu'à 30 % de pseudo-gestation. Mais elle peut également être due à une infertilité du mâle, à une mauvaise qualité de la semence ou des ovocytes ...

La fréquence de survenue de ce phénomène semble aussi varier selon la parité des lapines. En effet, une étude de THEAU- CLÉMENT [39] a montré que les primipares étaient les plus touchées, avec 32,5% de l'effectif et une progestéronémie moyenne de 7,1 ng/mL (une pseudo-gestation correspondant à une progestéronémie supérieure à 1ng/mL), par rapport aux nullipares (16 % et 1,9 ng/mL) et les multipares (4 à 9 % et 3,3 ng/mL) [39]. Cependant aucune explication n'a pour l'instant été émise concernant cette différence.

De plus, le mode de vie est souvent évoqué comme facteur favorisant : une comparaison entre des lapines élevées en cage individuelle et des lapines élevées en groupe montre une fréquence nettement supérieure chez les lapines en groupe (23 %) par rapport aux lapines seules (0 %) [36]. Dans cette étude, les chevauchements entre femelles (observation par vidéosurveillance) et les bagarres (dénombrement des blessures, autour de 20 %) ont été

observés sur le panel des lapines en groupe, ces comportements étant rapportés comme étant de possibles stimuli déclenchant les pseudo-gestations. Pourtant, il n'a pas été trouvé ici de corrélation entre ces comportements et l'apparition de pseudo-gestation. Cependant, quelques réserves peuvent être émises : en effet, dans cette étude, le taux plasmatique de progestérone choisi comme seuil indicatif d'une pseudo-gestation est de 2 ng/mL, contrairement au consensus fixant le seuil à 1 ng/mL. On peut donc imaginer qu'il est résulte une sous-estimation du nombre de cas de pseudo-gestation recensés. De plus, concernant le comportement de chevauchement, n'ayant été que peu observé (3 fois dans deux enclos différents), son lien avec l'hyperprogestéronémie n'a pu être évalué que sur un nombre limité de mesures et serait peut-être à réétudier sur un panel plus important.

Ainsi, riche de ces études, différentes questions se dégagent afin d'orienter le diagnostic vers une pseudo-gestation. En effet, dans le cas d'une lapine de compagnie, il est donc important de savoir si elle vit seule ou avec d'autres congénères. Si elle vit avec un mâle castré, celui-ci peut avoir conservé son comportement sexuel et chevauché la femelle, mimant ainsi le stimulus de l'accouplement et déclenchant une pseudo-gestation. Si elle vit avec une autre femelle, des relations hiérarchiques se mettent en place et il est fréquent que la dominante chevauche la dominée, allant jusqu'à mimer l'accouplement. Cependant des cas de pseudo-gestation sont également observés chez des lapines vivant seules, donc en absence de stimulus évident, mais présentant souvent une certaine hyperexcitation sexuelle.

### **3) Diagnostic différentiel**

Cf. Annexe 1

Dans la plupart des cas, le comportement de nidification et le développement mammaire durent quelques jours et régressent naturellement. Ce phénomène n'inquiète donc pas beaucoup les propriétaires et n'amène généralement pas à une consultation vétérinaire. Cependant, lorsque c'est le cas, il convient de le différencier essentiellement d'une vraie gestation, sans pour autant exclure d'autres pathologies, notamment grâce aux indices apportés par le recueil du mode de vie de l'animal comme décrit précédemment.

- **Distinction gestation / pseudo-gestation**

Dans le cas d'une vraie gestation, le comportement maternel avec la constitution d'un nid intervient 25 à 30 jours après l'accouplement, alors qu'en cas de pseudo-gestation, il intervient 10 à 12 jours après la stimulation mimant l'accouplement : la différence est donc aisée dans le cas où les propriétaires savent quand leur lapine a été mise à la reproduction et où il n'y a pas eu d'autres contacts possibles avec un mâle ou une femelle dominante. Dans les autres cas, il convient de vérifier si la lapine vit avec un autre lapin, si c'est un mâle ou une femelle, s'il est pubère et/ou s'il est stérilisé. En effet, des gestations indésirables sont souvent observées suite à des erreurs de sexage (les propriétaires pensant avoir acheté deux lapins du même sexe), mais aussi lors de puberté précoce ou de retard d'infertilité après stérilisation du mâle (des spermatozoïdes persistant quelques temps dans les canaux urétraux après castration).

Au niveau de l'examen clinique, une palpation abdominale en partie caudale permet de détecter la présence de fœtus en cas de gestation alors que l'utérus sera seulement légèrement hypertrophié en cas de pseudo-gestation. Dans le doute, une radiographie abdominale peut être envisagée, soit sur le moment, soit une semaine plus tard si les symptômes n'ont pas régressé.

- **Arrachage de poils et alopecie**

L'alopecie résultant de l'arrachage des poils par la lapine est l'un des éléments les plus visibles et marquants pour les propriétaires. Cela peut donc être le seul motif de consultation. Il faut alors se baser sur les circonstances d'apparition, le comportement de la lapine et de ses éventuels congénères. Ensuite, il est nécessaire de vérifier qu'il n'y ait pas d'autres signes cliniques, à la fois en questionnant les propriétaires et grâce à l'examen clinique complet. En effet, d'autres pathologies peuvent conduire à une alopecie :

→ **Les troubles dermatologiques**

[18] [23]

Les affections cutanées sont souvent accompagnées d'alopecie mais également d'autres signes locaux (squames, croutes ...) et généraux (essentiellement prurit). Ce sont autant d'éléments qu'il faut rechercher par un examen dermatologique méticuleux. Lors d'arrachage de poils lié au comportement maternel, il n'y a pas de prurit et la peau est saine, parfois un peu irritée.

De plus, la répartition de l'alopecie constitue un indice intéressant : en cas de pseudo-gestation ou de gestation, ce sont les zones du ventre et du fanon qui sont majoritairement dépilées alors qu'elles sont rarement atteintes lors d'affections cutanées.

Le différentiel de l'alopecie se fait donc essentiellement avec :

- Les dermatites bactériennes : staphylococcique (prurigineuse) ou à *Pseudomonas* (non prurigineuse), pour lesquelles on observe généralement une modification de la peau (croutes, suintement...).
- Les dermatites parasitaires : les cheyletielloses (*Cheyletiella parasitovorax*, *Leporacarus gibbus*), les pulicoses (le plus souvent d'origine féline ou canine, *Ctenocephalides felis* and *canis*), les gales (*Sarcoptes scabiei*, *Notoedres cati*) et la démodécie (*Demodex cuniculi*). Cependant, on observera alors du prurit (sauf lors de démodécie), une modification de la peau avec des croutes ou des squames et parfois la présence des parasites à l'œil nu.
- Les dermatites mycosiques : les dermatophytoses (*Trichophyton mentagrophytes* et *Microsporum*). Elles ne sont pas prurigineuses mais le deviennent secondairement et dans ce cas, la peau est érythémateuse et crouteuse.
- Les dermatites dues à des frottements répétés ou à une humidité excessive (ex : salivation liée à une malocclusion ou souillure d'urine chez un lapin obèse).

Alopécie	Etiologies possibles
<b>Prurigineuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>bactérienne</b> : staphylococcie</li> <li>- <b>parasitaires</b> : gale sarcoptique, notoédrique, cheylétiellose, piqûre d'insectes</li> </ul>
<b>Non prurigineuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>bactérienne</b> : infection à Pseudomonas</li> <li>- <b>parasitaire</b> : démodécie</li> <li>- <b>mycosique</b> : dermatophytose</li> <li>- <b>alimentaires</b> : antivitamine B, carence en B6, Ca, Mg, Zn excès en Mo</li> <li>- <b>physiques</b> : humidité "fur chewing", urine (animaux obèses ou âgés)</li> <li>- <b>autres</b> : gestation, marquage de territoire, forte consanguinité, génétique</li> </ul>

Figure 19 : Causes possibles des alopecies prurigineuses et non prurigineuses chez le lapin. D'après FOLLET [18]

En cas de doute sur une de ces affections, des examens complémentaires simples peuvent être pratiqués tels qu'un raclage cutané ou un scotch test afin de rechercher les agents pathogènes.

→ **Les troubles comportementaux**

L'alopecie peut être également due à un arrachage de poils indépendant d'un comportement maternel. Dans les groupes de lapins, une hiérarchie très précise est rapidement mise en place : il arrive donc que certains lapins établissent leur dominance en arrachant des poils aux dominés, en général lors de bagarres ou d'affrontements. Dans d'autres cas, c'est la lapine elle-même qui, soumise à un fort stress tels qu'une surpopulation, s'inflige des dépilations.

→ **Les troubles métaboliques et endocriniens**

Certaines carences, intoxications et maladies endocriniennes peuvent conduire à une alopecie chez le lapin. Cependant, cela ne représente que de très rares cas et d'autres symptômes, à la fois cutanés et généraux, y sont associés.

Contrairement à d'autres espèces, très peu de maladies endocriniennes sont rapportés chez les lapins : l'une des seules susceptibles de causer, entre autre, de l'alopecie est l'hypothyroïdie chez les lapins Rex [17].

Les carences en vitamines et oligo-éléments chez le lapin sont liées à la particularité de sa physiologie digestive : elles s'observent lors de déséquilibres de la flore dus à des infections, des anomalies dans l'alimentation (ex : trop de friandises à base d'œufs) ou des défauts de cœcotrophie (ex : obésité, arthrose). Parmi les plus rapportées, la carence en vitamine B6 qui se traduit par une alopecie mais également une desquamation, un épaississement de la peau des oreilles, une intense inflammation et la formation de croûtes sur la face, les pattes et la queue, ou la carence en biotine qui se manifeste par une perte de poils accompagnée d'une dermatite de la région dorsale, de la face et de la queue. Au niveau des oligo-éléments, une carence de calcium peut être observée essentiellement sur les femelles en lactation et se

traduit, si elle se prolonge, par de la trichophagie : la lapine s'arrache les poils et les ingère. Une carence de magnésium va, quant à elle, provoquer une alopecie au niveau du dos, des postérieurs et de la queue et une carence de zinc une alopecie partielle associée entre autres à une parakératose.

Enfin, certaines intoxications peuvent également se traduire par des troubles cutanés. La principale citée est celle au molybdène : lorsque des fourrages poussent sur un sol très riche en ce composé, leur ingestion se manifeste par de l'alopecie et une dermatite accompagnées d'autres troubles plus généraux.

L'ensemble de ces affections sont relativement rares : elles sont à garder à l'esprit en seconde intention et à envisager si des éléments de l'anamnèse, des commémoratifs et si l'observation de signes cliniques supplémentaires amènent à les évoquer.

- **Intérêt pour les fibres**

L'intérêt pour les fibres, c'est-à-dire le transport et le mâchonnage de foin, de paille, de fibres textiles ou même de poils est observable en cas de ration trop pauvre en fibres mais aussi en cas de carences (Cf. carences en calcium) ou de douleur dentaire (malocclusion). Ce comportement peut constituer un indice, associé à d'autres anomalies mais a peu de poids diagnostique pris isolément : cela peut être simplement du au caractère du lapin, qui va « s'amuser » avec son foin ou gratter et déplacer ce qu'il a à disposition.

#### **4) Prise en charge de la pseudo-gestation**

Chez les lapines de compagnie, la pseudo-gestation est détectée à sa fin, au moment du développement du comportement maternel et éventuellement de la lactation de pseudo-gestation. La régression des corps jaunes est alors nettement engagée et sans la stimulation procurée par les lapereaux (tétée, couinements ...), comme cela se produit en cas de vraie gestation, les signes observés régressent en général rapidement et spontanément, sans le moindre traitement.

Certaines mesures peuvent être cependant proposées :

- Les matériaux susceptibles de servir à la fabrication du nid peuvent être éliminés, limitant le comportement de nidification, à l'exception du foin nécessaire à une bonne digestion.
- Les amas de poils, en particulier, sont enlevés rapidement afin de limiter leur absorption par la lapine (risque d'occlusion).
- Il est également conseillé de supprimer le nid constitué par la lapine.
- Il faut éviter de toucher le ventre et en particulier les mamelles de la lapine, limitant ainsi les risques de développement de la lactation de pseudo-gestation.
- Enfin, certaines plantes comme le persil semblent réduire voire stopper la lactation et peuvent donc être données aux lapines.

Dans de rares cas, ces mesures comportementales et hygiéniques ne suffisant pas, un traitement médical peut être envisagé. Il est basé sur l'utilisation [9] :

- D'un analogue de la PGF2 $\alpha$ , afin d'achever la régression des corps jaunes  
Ex : Luprostiol (Prosolv<sup>ND</sup>), 0,5 mg/kg en IM
- D'un inhibiteur de la prolactine, afin de stopper la lactation de pseudo-gestation  
Ex : Cabergoline (Galastop), 5  $\mu$ g/kg/jour par voie orale, pendant 4 à 6 jours

Enfin, en cas de persistance et/ou de récurrences, une ovario-hystérectomie est fortement conseillée, une fois la congestion mammaire atténuée.

Dans les élevages, il est préconisé une injection d'un analogue de PGF2 $\alpha$  au 10 ou 11<sup>ème</sup> jour de pseudo-gestation (ex : 200  $\mu$ g d'alfaprostol (Alfabédy<sup>ND</sup>) [6]), permettant d'accélérer la lutéolyse et donc la remise à la reproduction 14 jours après l'ovulation inféconde. Dans le cas contraire, elle n'est alors possible que 21 jours après [26].

## **C. Conséquences de la pseudo-gestation**

### **1) Complications immédiates de la pseudo-gestation**

Les complications suite à une pseudo-gestation n'ont pas encore fait l'objet de beaucoup d'études mais semblent rares :

- Une irritation cutanée, voire une dermatite, sont parfois observées : elles sont dues à l'arrachage compulsif des poils par la lapine et se règlent en général rapidement.

- Comme lors de mues importantes, la lapine est amenée à avaler plus de poils qu'à l'ordinaire. Ces poils, non digérés, s'accumulent alors dans l'estomac et peuvent obstruer le pylore, créant une occlusion digestive. L'état de la lapine se détériore alors rapidement et cela constitue une vraie urgence vétérinaire. Il est donc conseillé de fournir aux lapines, du foin à volonté favorisant un meilleur transit et une meilleure élimination des poils absorbés. D'autres mesures préventives sont également à proposer, telles que un apport en jus d'ananas frais dans l'eau de boisson ou l'administration d'ésérine (ex : Féligastry<sup>nd</sup>, à 0,2 mg/kg/jr [9]).

- La pseudo-gestation donnant en général lieu à un début de lactation, les lapines peuvent développer une inflammation des mamelles, appelée mammite [22] [34]. Localement, les mamelles sont alors très chaudes, dures, enflées, très rouges (hyperhémie) à bleu foncé (stase vasculaire). Si cette inflammation est septique, les signes locaux vont s'accompagner d'une baisse de l'état général de la femelle (abattement, anorexie, hyperthermie ...). Cependant, il semble que cette affection soit moins fréquente en cas de pseudo-gestation qu'en cas de gestation [35]. De plus, elle est étroitement liée aux conditions de vie de l'animal : mauvaises conditions sanitaires, sol abrasif, blessures des trayons ...

- L'utérus étant stimulé par l'augmentation de la progestéronémie, des pathologies utérines peuvent parfois être observées à la suite de pseudo-gestation [34]. Sont mentionnés : des hydromètres, correspondant une accumulation de liquide aqueux dans l'utérus, a priori suite à la stimulation accrue des glandes endométriales ; des endométrites, correspondant à une inflammation de l'endomètre ; voire des pyomètres, correspondant à

une infection purulente de l'utérus. Dans tous ces cas, une diminution de l'état général de la lapine est observée et elle s'accompagne d'écoulements vaginaux et d'une palpation abdominale anormale (utérus élargi, aspect liquide à pâteux selon les cas ...). Elle doit être rapidement prise en charge médicalement (traitement antibiotique, fluidothérapie, drainage...) et/ou chirurgicalement (ovario-hystérectomie vivement conseillée), selon les cas et selon la gravité de l'atteinte.

## 2) Syndrome P+ et reproduction

Le phénomène de pseudo-gestation ou syndrome P+ a des répercussions importantes en élevage cunicole, au niveau de la reproduction des lapines. En effet, comme indiqué sur la figure 20, des études ont montré une nette diminution à la fois de la réceptivité et de la fertilité, ainsi que de la productivité des lapines dont le taux de progestérone était supérieur à 1 ng/mL au moment de l'IA [39].

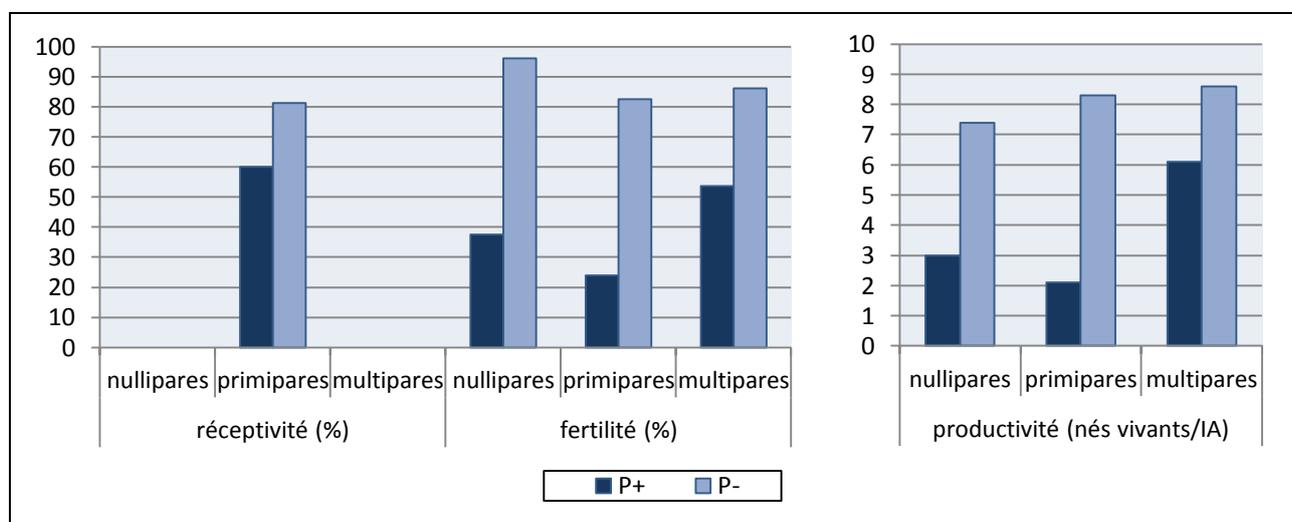


Figure 20 : Influence du syndrome P+ sur les performances de reproduction. D'après THEAU- CLÉMENT [39]

Les lapines P+ sont les lapines ayant leur [P4]plasma supérieur 1 ng/mL au moment de l'IA (11 jours post-partum), avant toute injection de GnRH.

Pour les lapines de compagnie, cet aspect est moins observé car peu d'entre elles sont destinées à se reproduire mais si c'est le cas, cela se traduira par des problèmes d'infertilité.

## 3) Imprégnation hormonale et tumeurs

Il est couramment admis qu'une imprégnation hormonale importante peut être un facteur déterminant dans l'apparition de tumeur, notamment utérine et mammaire. Les pseudo-gestations représentant, pour les lapines, une imprégnation marquée en progestérone, pouvant être accentuée par la fréquence des récives, il est légitime de supposer que cela peut favoriser à long terme l'apparition de tumeurs utérines et mammaires. Cependant peu de données sont pour le moment disponibles dans ce domaine.

Des études menées chez des souris soumises à des agents cancérigènes [5] ont mis en évidence qu'en cas de pseudo-gestation associée à l'administration d'un traitement cancérigène, les cas de tumeurs mammaires étaient nettement supérieurs que lors de traitement cancérigène seul ou de pseudo-gestation seule (taux d'apparition de 33 à 54 %

selon les cancérigènes utilisés VS 6,6 % si pseudo-gestation et 4,8 à 11 % si traitement sans pseudo-gestation). Il semble donc que la pseudo-gestation, certainement via l'implication de différents facteurs hormonaux, représente un état favorable, voire inducteur de tumeur mammaire en présence d'agents cancérigènes. Néanmoins, des études similaires chez les lapines ne semblent pas exister et le parallèle entre ces deux espèces ne peut être fait qu'avec beaucoup de réserve.

Chez les lapines, la tumeur mammaire la plus fréquente est l'adénocarcinome [42]. Elle fait souvent suite à une maladie kystique des glandes mammaires et son évolution en adénome bénin mais peut également se développer sans modification préalable. Une hypothèse a été que cette tumeur se développait en présence d'un syndrome d'hyperœstrogénisme. Cependant une reproduction expérimentale n'a pas pu être obtenue et l'implication des œstrogènes reste controversée. De plus, de nombreuses études rapportent la concomitance entre cette tumeur et l'adénocarcinome utérin, notamment chez les lapines fréquemment observées en pseudo-gestation [42], plaçant le plus souvent l'apparition de la tumeur mammaire ultérieurement à celle de la tumeur utérine.

L'adénocarcinome utérin est la tumeur la plus rapportée chez les lapines. Il apparaît avec l'âge, semble-t-il en lien avec une accumulation progressive de fibres de collagène dans la muqueuse endométriale et une implication hormonale n'est pas encore établie de manière certaine. Récemment, ASAKAWA et al. [1] ont mis en évidence que deux types d'adénocarcinomes pouvaient être distingués, autant sur des bases histopathologiques que immunohistochimiques :

- Un type dit papillaire : il est caractérisé histologiquement par la présence de projections papillaires dans la lumière glandulaire et immunohistochimiquement par la disparition précoce des récepteurs aux œstrogènes (ER- $\alpha$ ) et à la progestérone (PR) sur les cellules cancéreuses de l'endomètre.
- Un type dit tubulaire : il est, quant à lui, caractérisé histologiquement par la prolifération des cellules tumorales en tubes doublés par une couche de cellules épithéliales, sans formation de papilles dans la lumière et immunohistochimiquement par le maintien voire l'augmentation de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ER- $\alpha$ ) et à la progestérone (PR) sur les cellules cancéreuses de l'endomètre.

Cette découverte permet de suggérer qu'il existe deux modes de développement différents pour cette tumeur et que l'un d'eux, l'adénocarcinome tubulaire, fait intervenir les hormones stéroïdiennes (œstrogènes et progestérone) sécrétées en grande quantité lors de pseudo-gestation. Cependant aucun lien n'a encore été établi entre l'imprégnation hormonale que constitue la pseudo-gestation et le développement d'adénocarcinome.

Une autre tumeur utérine peut être envisagée comme conséquence à long terme de la pseudo-gestation, à cause de sa dépendance hormonale : le déciduosarcome. En effet, c'est une tumeur maligne, touchant les cellules endométriales, souvent observée en même temps qu'un adénocarcinome pour laquelle il a été prouvé que la progestérone tenait le rôle de promoteur et que les œstrogènes étaient nécessaires à son développement. Cependant, ce type de tumeur est rare et le plus souvent rapporté en cas d'apports œstrogénique et/ou

progestéronique prolongés à dose élevée. La comparaison de ces protocoles aux sécrétions occasionnées par la pseudo-gestation n'est donc pas réaliste et un lien entre ces deux pathologies est difficile à établir, malgré l'implication des mêmes hormones [13] [12].

En conclusion, bien qu'une imprégnation hormonale soit souvent rapportée comme facteur favorisant des tumeurs génitales, aucun lien n'a pu être établi pour l'instant chez les lapines, entre pseudo-gestations répétées et développement de tumeurs, qu'elles soient mammaires ou utérines. Cependant, aux vues de la fréquence de développement des adénocarcinomes utérins avec l'âge dans cette espèce et des conséquences immédiates de la pseudo-gestation, il est recommandé de stériliser les lapines non destinées à la reproduction de manière préventive, ou tout au moins en cas de pseudo-gestations récidivantes.

*Le lapin est une espèce à ovulation provoquée : il n'existe pas de cycle œstral à proprement parlé, la libération des ovocytes et la formation des corps jaunes n'interviennent qu'après stimulation, en général lors de l'accouplement. Dans certains cas (infertilité du mâle, stimuli mimant l'accouplement...), cette ovulation se produit, sans qu'il y ait fécondation. Les corps jaunes se forment alors comme lors d'une gestation mais vont régresser plus précocement, via le jeu complexe d'acteurs hormonaux et intracellulaires. On parle alors de pseudo-gestation. Cliniquement, la lapine va développer, une dizaine de jours après l'ovulation non fécondante, un comportement maternel identique à celui observé en fin de gestation, suivi parfois d'une lactation de pseudo-gestation. Cet état régressant la plupart du temps spontanément et les études sur le sujet étant réalisées sur des lapines d'élevage, peu d'informations sont pour l'instant disponibles sur l'importance de la pseudo-gestation chez les lapines de compagnie. La partie suivante aura donc pour objectif d'en avoir un premier aperçu.*



### **III/ Le questionnaire**

La bibliographie rassemblée dans la partie précédente a permis de définir le phénomène de pseudo-gestation chez la lapine, notamment ses mécanismes cellulaires et hormonaux. Cependant toutes les études présentées ont été réalisées sur des lapines d'élevage dont le mode de vie diffère en de nombreux points de celui des lapines de compagnie. La question est alors de savoir si les observations réalisées sont transposables d'un type vers l'autre, grâce à un aperçu des cas de terrain.

#### **A. Pré-étude**

Grâce au logiciel Clovis utilisé à l'ENVT, une recherche dans les comptes-rendus des consultations de la clinique des N.A.C. a permis de référencer 6 cas de pseudo-gestations, sur les 1075 lapines présentées en consultation entre 2007 et 2012 (soit 0,56 % des consultations). À partir de ce petit échantillon, il apparaît que :

- l'âge des lapines lors de la consultation est très variable, de 6 mois à 7 ans, avec une moyenne vers 2,5 ans.
- sur les 3 cas renseignés, 2 rapportent la cohabitation de la lapine avec un mâle castré
- sur les mêmes 3 cas renseignés, 2 lapines ont présenté des récives, ayant conduit à leur ovario-hystérectomie.

Même en considérant que la recherche ici n'a pu être faite que sur les consultations dont la conclusion a bien été indiquée, la fréquence de consultation pour cette affection apparaît comme étant extrêmement faible. Elle ne permet donc pas de traduire la fréquence d'apparition des pseudo-gestations.

#### **B. Matériel et méthode**

##### **1) Objectif du questionnaire**

Afin de mieux caractériser les pseudo-gestations, leur fréquence, leur éventuel lien avec le mode de vie des lapines, un questionnaire a été mis au point (Cf. Annexe 2).

La première question permettra de distinguer les propriétaires possédant des lapins à titre personnel, comme animal de compagnie ou les propriétaires d'élevage de lapins de compagnie.

Les questions 2 à 4 aideront de cerner le mode de vie du/des lapins (cohabitation et type de logement).

La question 5 permettra d'avoir une première estimation de la fréquence des pseudo-gestations. Elle permettra également d'orienter vers la partie A ou B, selon que le propriétaire a respectivement observé ou non une/des pseudo-gestations chez sa lapine.

En effet, la partie A aura pour but d'identifier les lapines ayant exprimé des signes de pseudo-gestation, sans que leurs propriétaires ne les aient identifiés comme tel. Cela permettra tout d'abord de détecter d'éventuels « faux négatifs » et de réajuster l'estimation de la fréquence des pseudo-gestations. De plus, cela permettra d'évaluer si cette pathologie est connue et reconnue par les propriétaires de lapin.

La partie B, quant à elle, présentée sous la forme d'un tableau, aura pour but de répertorier chaque cas de pseudo-gestation rencontrés, en précisant :

- les circonstances d'apparition : l'âge de la lapine et les stimuli pouvant être incriminés
- les caractéristiques observées : les signes cliniques et leur durée
- la prise en charge qui a été entreprise et son efficacité
- l'apparition éventuelle de pathologies liées à la pseudo-gestation (mammite, tumeur mammaire, tumeur utérine ...)

Les apports de cette partie permettront d'établir une description clinique de la pseudo-gestation, tel qu'elle est vue par les propriétaires. Elle sera à confronter aux données bibliographiques, établies sur des lapines d'élevage.

De plus, la mise en relation entre les cas de pseudo-gestation et le mode de vie de la lapine défini dans les premières questions pourra mettre à jour des corrélations entre l'environnement de l'animal et l'apparition de cette pathologie. De même avec la mise en relation entre les cas de pseudo-gestation et l'apparition de pathologies de l'appareil mammaire et génital.

Enfin les questions A3 et B2 seront destinées à évaluer quelles sont les sources principales d'information des propriétaires, notamment concernant la pseudo-gestation de leur lapine, et ainsi à estimer quelle est la place du vétérinaire dans ce cas.

## **2) Distribution du questionnaire**

Le questionnaire a été distribué :

- par email, à 122 éleveurs de lapins de compagnie, via leur site internet.
- par email, auprès de propriétaires et passionnés de lapins de compagnie, via des forums de discussions
- par email, auprès des élèves de l'ENVT propriétaires de lapins de compagnie
- directement, auprès des propriétaires de lapins, venant en consultation à la clinique NAC de l'ENVT

Il a été renvoyé majoritairement en format informatique par email, mais aussi en format papier directement ou par courrier.

## **3) Exploitation du questionnaire**

Afin de répertorier les résultats fournis, des tableaux ont été constitués : chaque réponse représente une colonne, chaque ligne un questionnaire, c'est-à-dire un propriétaire, les réponses sous la forme oui/non sont intégrées sous la forme 1/0 et les réponses quantitatives telles quelles. En cas d'absence de réponse, la mention NR (non renseigné) est ajoutée.

Au final, cinq tableaux ont été réalisés :

- Le premier répertorie tous les questionnaires et traite uniquement la première partie générale du questionnaire (nombre de lapins, mode de vie...) et de l'observation ou non de pseudo-gestation.

- A partir de ce dernier, deux tableaux ont pu être réalisés en gardant les mêmes critères mais en séparant les questionnaires ne rapportant pas de pseudo-gestation des autres.
- En suivant encore cette séparation, deux autres tableaux ont été réalisés et traitent quant à eux, de la deuxième partie du questionnaire : caractérisation des cas de pseudo-gestation dans un cas, vérification de l'absence réelle de pseudo-gestation dans l'autre cas ; et dans les deux cas, estimation des problèmes de santé et de la connaissance du phénomène.

### C. Caractérisation du panel final

#### 1) Sources

Le panel final comprend 57 questionnaires (Figure 21):

- 33 propriétaires de lapins de compagnie, contactés grâce à leur site internet
- 12 contactés via des forums de passionnés de lapins
- 8 élèves vétérinaires de l'ENVT et vétérinaires
- 4 clients de la clinique NAC de l'ENVT

Parmi ceux-ci, certains possèdent un ou des lapins simplement comme animal de compagnie (42 %), d'autres en font l'élevage (33 %) et enfin 25 % ont des lapins à la fois comme animal de compagnie personnel et pour l'élevage. La plupart des éleveurs ont été contacté via leur site internet.

	Standard	Éleveur	les 2	total
<b>Blog/Site</b>	4	17	12	<b>33</b>
	16,7 %	89,5 %	85,7 %	<b>58 %</b>
<b>Forum</b>	8	2	2	<b>12</b>
	33,3 %	10,5 %	14,3 %	<b>21 %</b>
<b>clients ENVT</b>	4	0	0	<b>4</b>
	16,7 %	0 %	0 %	<b>7 %</b>
<b>véto/futur véto</b>	8	0	0	<b>8</b>
	33,3 %	0 %	0 %	<b>14 %</b>
<b>total</b>	<b>24</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>57</b>
	<b>42 %</b>	<b>33 %</b>	<b>25 %</b>	<b>100 %</b>

Figure 21 : Origines et natures des 57 foyers ayant répondu au questionnaire

## 2) Caractéristiques des foyers recensés

- **Nombre de lapins par foyer**

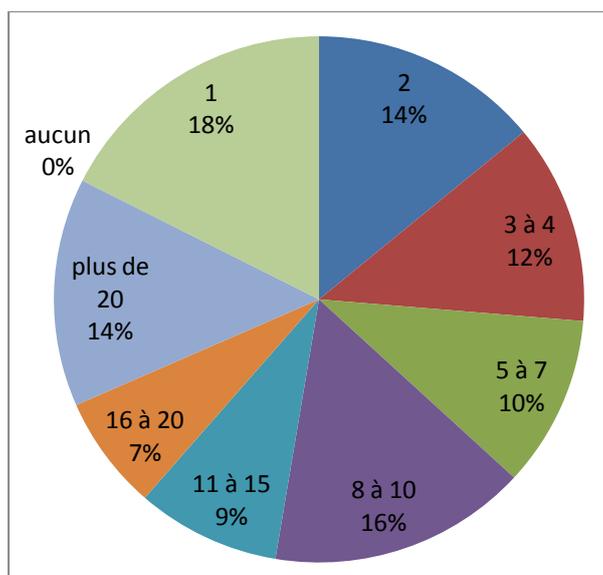


Figure 22 : Nombre de lapins par foyer dans le panel (57 foyers)

Le panel étant composé à la fois de propriétaires standards et d'éleveurs, le nombre de lapins par foyer est très variable (Figure 22), allant d'un seul à 49 lapins au total, et avec une moyenne autour de 9 ou 10 lapins par foyer. On observe également qu'environ un tiers des foyers possèdent plus de 10 lapins et un autre tiers, 1 ou 2 lapins. Le panel est donc de ce point de vue là, relativement diversifié.

- **Lapins stérilisés**

Dans le panel obtenu, les lapins stérilisés sont assez rares : on dénombre en tout 14 mâles castrés et 4 femelles stérilisées, se traduisant par leur absence, respectivement, dans 79 % et 95 % des foyers sondés (Figures 23 et 24).

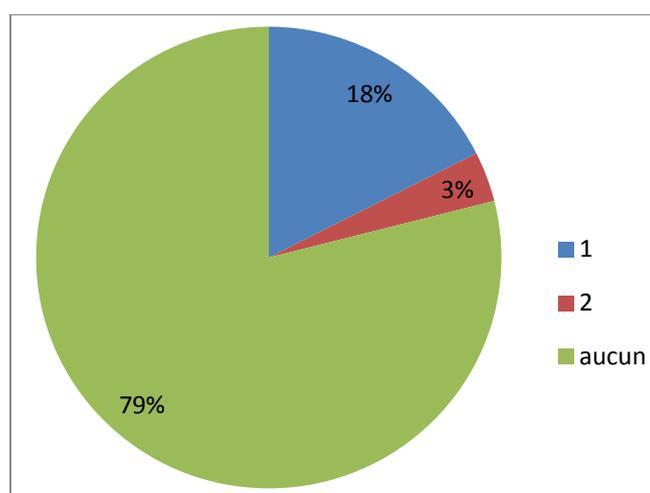


Figure 23 : Nombre de mâles castrés par foyer

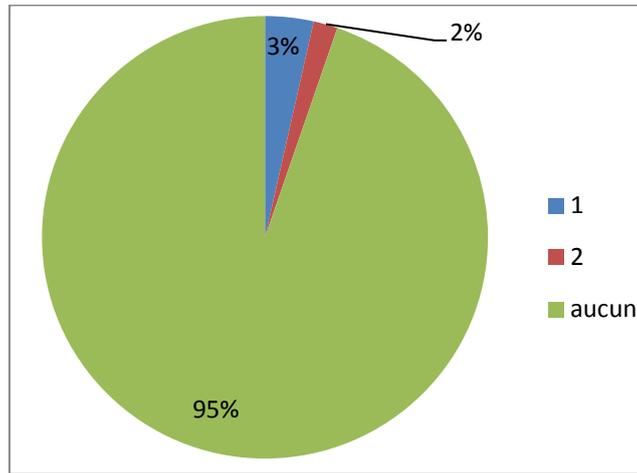


Figure 24 : Nombre de femelles stérilisées par foyer

A noter que le sujet du questionnaire apporte un biais par rapport à la proportion réelle de lapins stérilisés dans les foyers : en effet, s'intéressant à la pseudo-gestation et donc aux lapines entières, il exclue certains cas, notamment les foyers composés uniquement de mâles ou dont la/les femelles sont toutes stérilisées. De plus, la proportion d'animaux stérilisés est diminuée par la part importante d'éleveurs dans le panel, chez lesquels les lapins sont destinés à la reproduction.

Cependant, la stérilisation des lapins n'est pas encore très fréquente et la faible proportion observée ici en est tout de même une démonstration plutôt significative.

- **Lapins entiers**

Le panel obtenu compte 167 mâles entiers et 358 femelles entières.

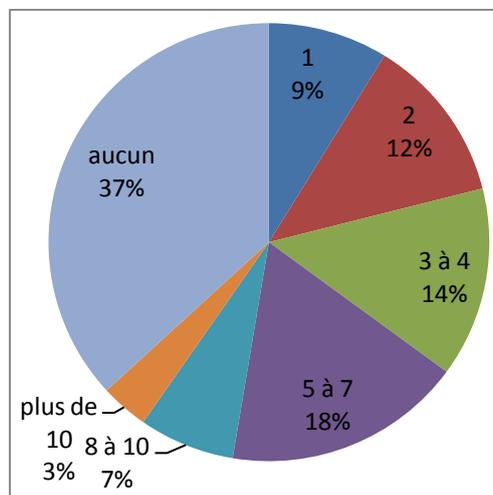


Figure 25 : Nombre de mâles entiers par foyer

Pour les mâles (Figure 25), leur nombre va d'aucun à 19, avec une moyenne autour de 3 par foyer. Cette valeur élevée vient de la proportion marquée d'éleveurs. Généralement, les propriétaires standards ne possèdent qu'un mâle entier ou aucun, notamment pour des problèmes de cohabitation et de bagarres. Dans le panel présenté, on observe d'ailleurs que sur les 24 propriétaires standards, 21 (soit 87,5 %) ne possèdent pas de mâle entier, 2 (8,3 %) n'en possèdent qu'un seul et enfin un (4,2 %) en possède 3.

De plus, le sujet du questionnaire biaise là aussi la représentabilité du panel par rapport à la réalité, puisqu'il ne répertorie pas les foyers ne possédant qu'un/des mâles entiers ou un/des mâles entiers avec une/des femelles stérilisées.

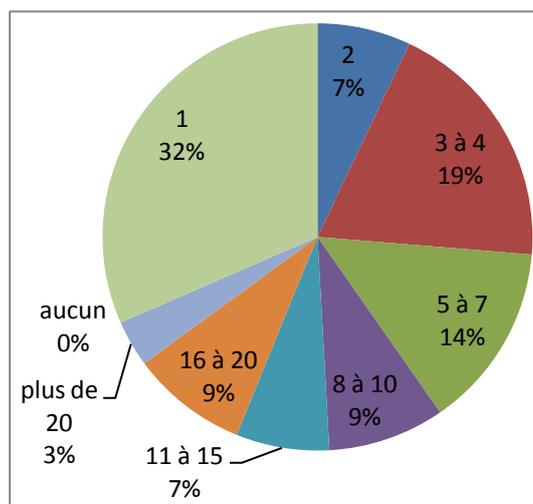


Figure 26 : Nombre de femelles entières par foyer

Pour les femelles (Figure 26), leur nombre va d'une à 40, avec une moyenne autour de 6 à 7 par foyer, là aussi à cause de la part importante d'éleveurs dans le panel. Les 32 % de foyers ne possédant qu'une seule femelle et les 7 % en possédant 2 correspondent quasi-exclusivement à des propriétaires standards (respectivement 17/18 et 4/4).

L'absence de foyer ne possédant aucune lapine entière vient également du sujet du questionnaire, puisque s'intéressant uniquement aux femelles pouvant manifester une pseudo-gestation.

### 3) Caractérisation du mode de vie dans les foyers recensés

- **Type de logement**

Cf. Annexe 3-A

Les lapins peuvent être logés :

- En cage, à l'intérieur
- En clapier ou enclos, à l'extérieur
- En liberté à l'intérieur
- En liberté à l'extérieur

Souvent ( $\approx 60\%$ ), c'est une combinaison de certains de ces logements qui est rapportée. A partir de cette observation, on peut distinguer trois modes de logements (Figure 27) :

- Les lapins dans des cages ou des clapiers, sans accès à un parcours libre (33 %).
- Les lapins en liberté permanente, que ce soit dedans et/ou dehors (18 %).
- Les lapins étant dans un « logement mixte », c'est-à-dire en cage ou clapier mais ayant accès à un parcours libre de temps en temps (49 %).

De plus, on observe (Figure 28) que peu de lapins (21 %) sont logés exclusivement à l'extérieur et que la part la plus importante (47 %) n'a jamais accès à l'extérieur.

Ces observations pourront être nécessaires par la suite, car le mode de logement joue un rôle important dans le développement des comportements naturels des lapins et on peut donc l'imaginer, sur l'apparition ou non de pseudo-gestations.

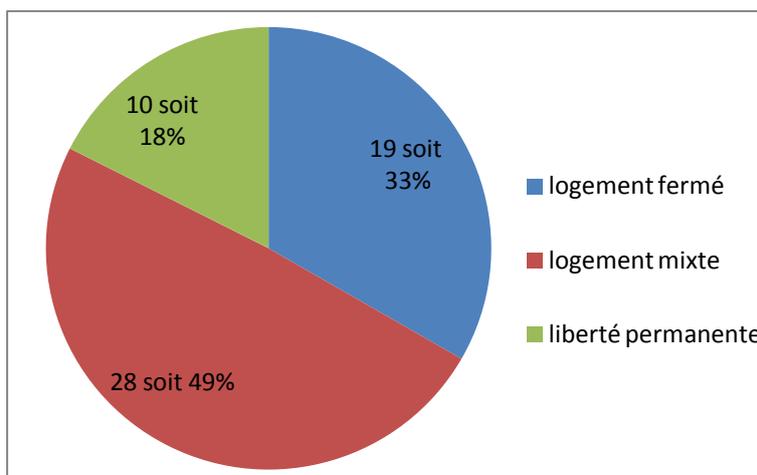


Figure 27 : Type de logement (fermé/liberté) dans le panel

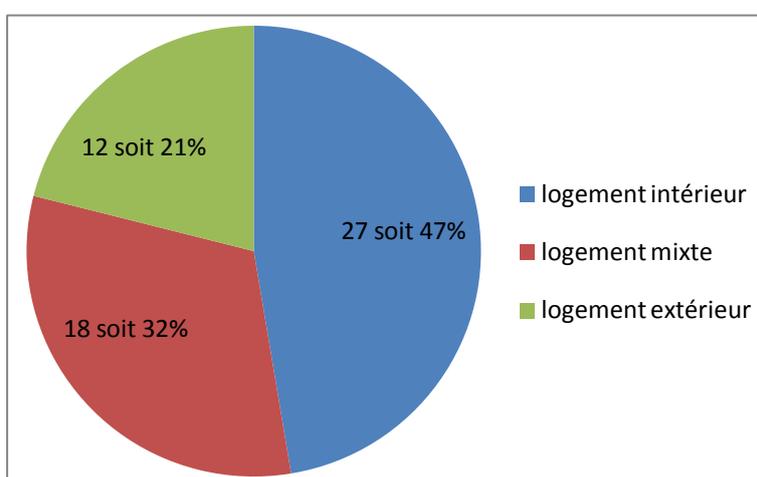


Figure 28 : Type de logement (intérieur/extérieur) dans le panel

### • Cohabitation / Séparation

Cf. Annexe 3-B

La question telle qu'elle était intitulée dans le questionnaire (« Vivent-ils ensemble ou séparés ? ») a posé des problèmes car elle n'envisageait pas qu'une partie des lapins d'un foyer vivent ensemble, séparée de l'autre. Cependant, en prenant en compte ces réponses et les commentaires apportés à la question suivante (« Quelle séparation faites-vous ? »), les éléments importants en lien avec le développement d'une pseudo-gestation ont pu être exploités :

- Dans 14 % (8/57) des foyers, on observe la cohabitation d'un mâle castré avec une ou plusieurs femelles entières.
- Dans 38,6 % (22/57) des foyers, les femelles entières vivent ensemble.
- Dans 61,4 % (35/57) des foyers, les femelles entières sont destinées à la reproduction et donc en contact avec un mâle entier.

- A l'opposé, 17,5 % (10/57) des foyers possèdent une femelle entière, qui vit seule, donc a priori sans facteur stimulant de pseudo-gestation.

*L'étude et la caractérisation du panel obtenu via ce questionnaire montre un panel relativement diversifié et équilibré. Elle servira par la suite de référence, dans le but de mettre en évidence d'éventuels effets du milieu et du mode de vie des lapines sur l'apparition ou non de pseudo-gestation.*

#### **D. Fréquence d'apparition des pseudo-gestations**

Une première estimation de la fréquence d'apparition est réalisée en exploitant les résultats de la question 5 (Cf. Annexe 2) : **39** propriétaires sur les 57 répertoriés rapportent au moins un cas de pseudo-gestation chez leur lapine, ce qui se traduit par une fréquence de **68,4 %** sur l'ensemble du panel. Cependant, ce phénomène étant parfois méconnu et n'ayant généralement pas de conséquences graves sur la santé des lapines, il est envisageable que certains cas n'aient pas été repérés par les propriétaires. L'exploitation des réponses de la question A1 (Cf. Annexe 2) a permis de les détecter et donc de corriger le pourcentage obtenu précédemment. En effet, il semble que l'on puisse ajouter 3 nouveaux cas, pour lesquels chaque lapine a manifesté une combinaison de signes très évocateurs d'une pseudo-gestation. La fréquence atteint donc **73,7 % (42/57)**, avec un taux de faux négatifs de 16,7 % (3/18).

Alors que la pseudo-gestation est un dysfonctionnement rapporté comme étant rare, la fréquence observée sur ce panel paraît très élevée, notamment par rapport aux retours qu'il en est fait en clinique (Cf. partie III/A). Elle trouve une explication dans différents points :

- Tout d'abord, le sujet du questionnaire a été présenté clairement à la distribution et la réponse était basée sur le volontariat : il apparaît donc que des propriétaires soumis au problème ont été plus enclins à y répondre.
- De plus, les éleveurs représentent une grande part du panel. Par le nombre de lapines qu'ils possèdent et par l'existence de plus de facteurs connus comme favorisant les pseudo-gestations dans le mode de vie de leurs animaux, le risque de détecter ce phénomène chez eux est donc a priori plus élevé.
- Enfin, comme il a déjà été dit, les pseudo-gestations sont souvent sous-estimées. La rareté apparente est peut-être donc à revoir à la hausse, notamment avec l'entrée plus fréquente qu'avant des lapins dans les foyers en tant qu'animal de compagnie à part entière et les modifications de leur mode de vie qui vont en découler.

#### **E. Pseudo-gestation et mode de vie des lapines**

La comparaison entre le panel général et le panel regroupant uniquement les cas de pseudo-gestation mais aussi celui regroupant uniquement les cas exempts de pseudo-gestation a pour but de mettre en lumière si certains modes de vie, certaines cohabitations ou certains types de logement sont davantage observés dans l'un des deux cas. Cela tendrait alors à prouver l'implication de certains aspects du milieu de vie des lapines sur la survenue de ce dysfonctionnement de la reproduction.

## 1) Influence de la cohabitation

Cf. Annexe 3-B

### • Définition de niveaux de risque de pseudo-gestation

Les combinaisons de cohabitation dans le panel étant trop variées, seules les situations rapportées comme facteur de risque ont été répertoriées et une note allant de 0 à 3, avec 0 si aucun facteur n'est rapporté et 3 s'ils sont tous présents, a été attribuée à chaque foyer. Les trois facteurs pris en compte sont alors :

- La cohabitation d'un mâle castré avec une ou des femelles entières.
- La cohabitation de femelles entières.
- La cohabitation de femelles entières avec un mâle entier, pour la reproduction.

En effet, dans ces trois circonstances, des chevauchements sans fécondation peuvent être observés et sont susceptibles d'entraîner une pseudo-gestation.

### • Évaluation de la proportion des différents niveaux de risques

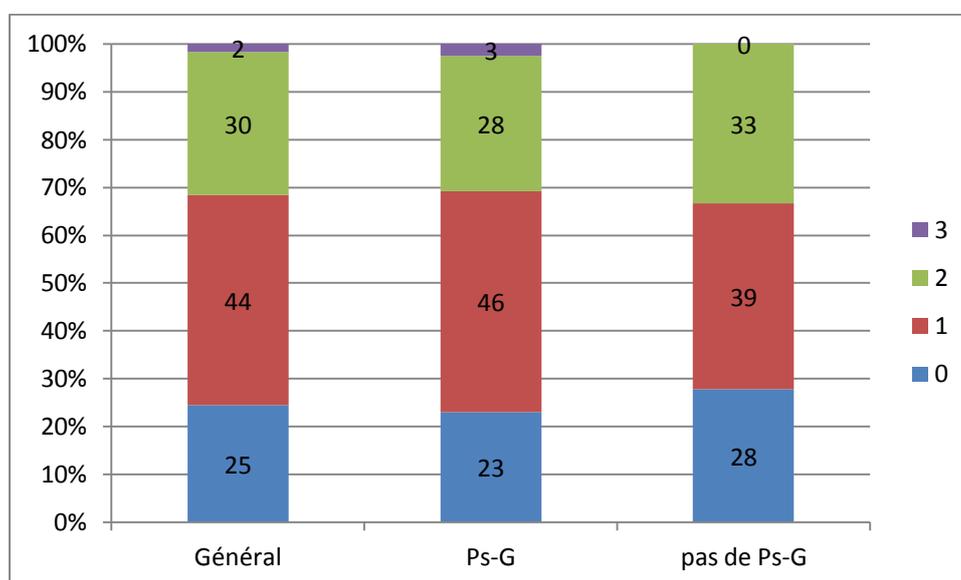


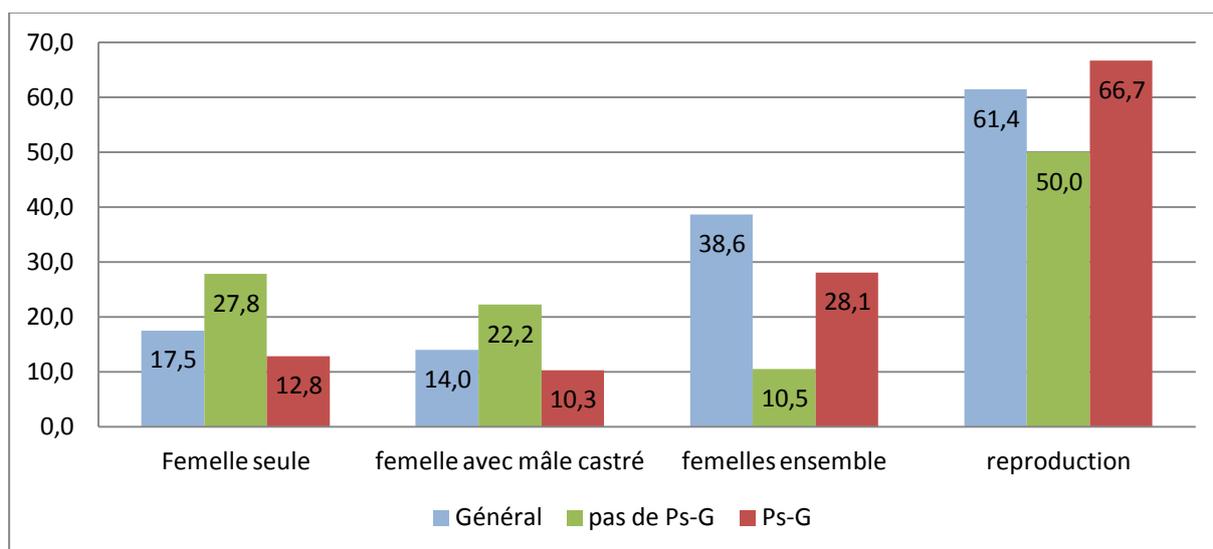
Figure 29 : Proportion de chaque niveau de facteur de risque dans les différents panels de l'étude

A l'observation de la figure 29, on ne note pas de différence marquée entre le panel regroupant les cas de pseudo-gestation (Ps-G) et le panel sans pseudo-gestation. La différence la plus marquée (+ 7 % pour le panel « Ps-G ») est observée avec le facteur de risque de niveau 1, essentiellement composé de cas où les femelles pseudo-gestantes étaient destinées à la reproduction (14/18).

### • Évaluation de la proportion de chaque facteur de risque

Ce système de notation destiné à prendre en compte toutes les combinaisons de facteur de risque ne permet pas la mise en évidence d'une corrélation entre mode de vie et apparition de pseudo-gestation. Une autre méthode afin d'explorer cette piste est d'évaluer la proportion de chaque facteur de risque supposé dans les différents panels (Figure 30).

On observe ainsi que pour le panel dans lequel des cas de pseudo-gestations ont été rapportés, la proportion de femelles vivant seules est nettement plus faible que dans les autres panels alors que la proportion de femelles vivant ensemble ou destinées à la reproduction y sont représentées en plus grand nombre. Cela permet de supposer que les échecs de reproduction et les chevauchements entre femelles sont des situations favorisant les pseudo-gestations. En revanche, aux vues des données recueillies, la cohabitation des femelles avec un mâle castré ne semble pas être un facteur de risque, même si la représentabilité de ce résultat est discutable, de part le peu de foyers possédant un mâle castré (12 foyers dont 8 où il cohabite avec la femelle).



**Figure 30 : Proportion de chaque facteur de risque dans les différents panels**

- **Réévaluation de la proportion des différents niveaux de risques, après correction**

Le chevauchement par un mâle castré ne ressortant pas comme un facteur de risque évident, la notation des facteurs de risque est corrigée en omettant ce facteur (Figure 31). On observe alors une différence marquée entre les deux panels : la proportion de foyers où le niveau de risque est de 0 est nettement plus élevée dans le panel « pas de Ps-G » (+18,8 %), alors que la proportion des foyers à niveau de risque de 1 est plus élevée dans le panel « Ps-G » (+20,9 %), montrant ainsi l'implication de ces facteurs dans le développement des pseudo-gestations.

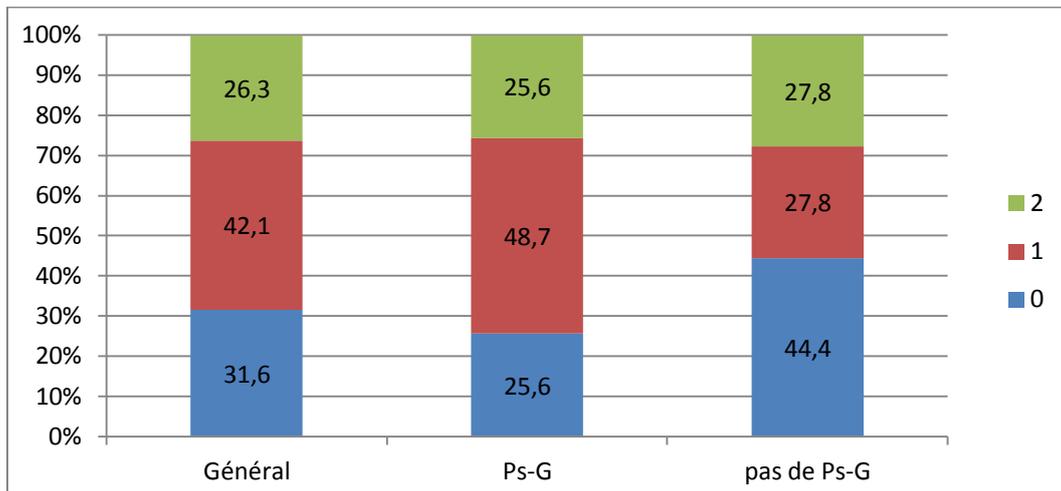


Figure 31 : Proportion de chaque niveau de facteur de risque dans les différents panels de l'étude, après omission du facteur de risque « chevauchement par un mâle castré »

Certains aspects de la cohabitation ont montré ici leur implication dans le développement des pseudo-gestations. Le facteur le plus important semble être le chevauchement entre femelles. La reproduction est également un facteur de risque, mais de manière moins marquée : elle n'est favorisée que s'il y a échec de saillie et est donc dépendante de sa gestion dans l'élevage. Enfin, l'effet « mâle castré » n'apparaît pas ici comme facteur de risque. Cependant cela ne reflète pas forcément que le chevauchement par un mâle castré n'a aucun rôle dans la stimulation d'une pseudo-gestation, mais peut-être plutôt que ce comportement, bien que possible, n'est pas aussi fréquent que les chevauchements entre femelles entières, les liens de hiérarchie étant semble-t-il, plus marqués dans ce dernier cas.

## 2) Influence du type de logement

Le logement des lapins est très diversifié et les combinaisons variées (Cf. Annexe 3-A). L'approche choisie est donc d'évaluer, dans chaque panel, la part de foyers où les lapines sont laissées en liberté (par moments ou tout le temps) et la part maintenues en permanence en cage ou clapier (Figure 32). En effet, cet élément est susceptible d'influer sur la réalisation ou non des comportements naturels des lapines.

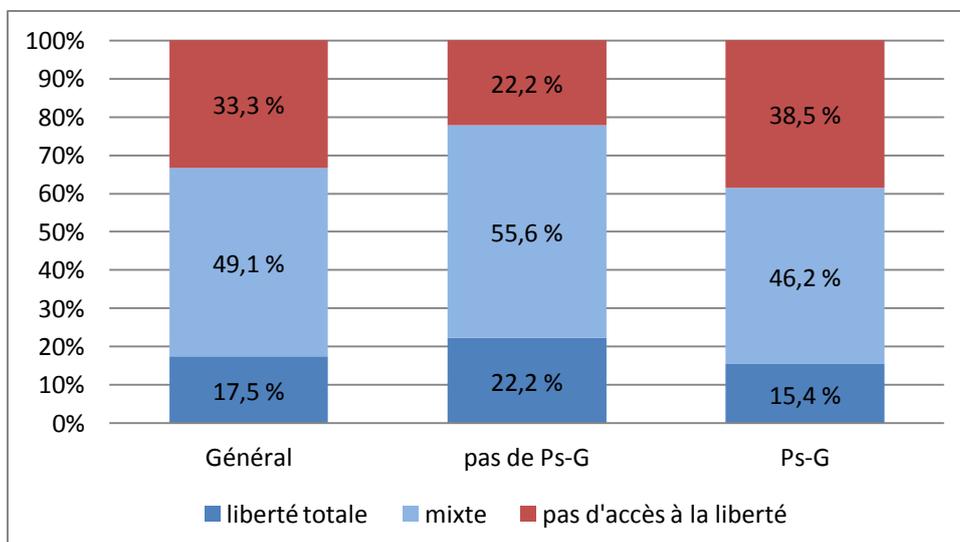


Figure 32 : Proportion de différents types de logements pour chaque panel de l'étude

On observe alors que chez les lapines ayant développé une pseudo-gestation, la part qui est privée de liberté est plus importante que dans les autres panels, alors que la part ayant accès à la liberté et surtout la part étant en permanence en liberté est plus faible que dans les autres panels. Une explication envisageable est que, privées de liberté, leur territoire est plus réduit et engendre un certain stress et davantage de comportements de dominance, favorisant ou tout au moins sensibilisant au développement de pseudo-gestations.

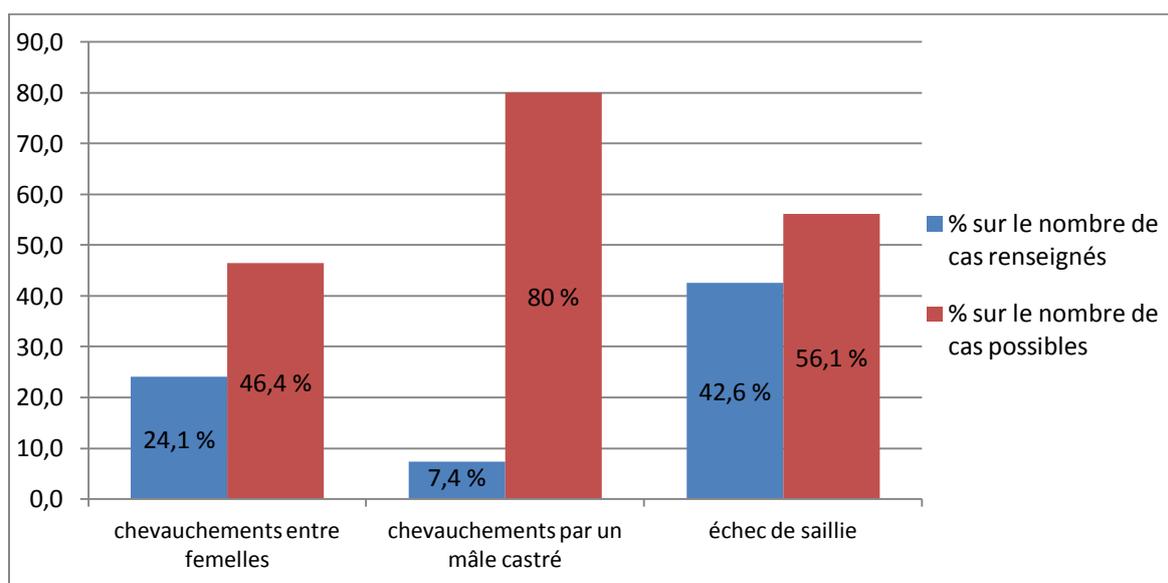
*En conclusion, d'après les résultats du questionnaire, le mode de vie des lapines joue un rôle dans le développement des pseudo-gestations. Des aspects semblent les favoriser : la cohabitation de femelles entières, la mise à la reproduction en cas d'échec et l'absence d'accès à la liberté. A l'opposé, d'autres semblent lui être défavorables : accès à la liberté, notamment en permanence et absence de cohabitation. Enfin, la cohabitation avec un mâle castré n'a pas pu être identifiée comme étant un facteur favorisant. Cependant cohabitation ne signifie pas obligatoirement chevauchements entre lapins et cela peut expliquer l'absence de corrélation observée entre mâle castré et pseudo-gestation.*

## F. Caractérisation de la pseudo-gestation

### 1) Origines envisagées

Cf. Annexe 3-C

Pour chaque cas de pseudo-gestation, les propriétaires devaient indiquer s'ils avaient observé un stimulus déclenchant. 54 réponses sur les 61 cas ont été obtenues et la part de chaque stimulus est présentée sur la figure 33. Elle est d'abord établie par rapport au nombre de cas renseignés puis elle est corrigée en tenant compte uniquement des cas permettant la réalisation du stimulus concerné. Par exemple, concernant le chevauchement entre femelles, le pourcentage corrigé est établie sur le nombre de foyers où cohabitent des femelles entières.



**Figure 33 : Stimuli observés par les propriétaires comme potentiels déclencheurs de pseudo-gestation**

On constate ainsi qu'un échec de saillie et des chevauchements entre femelles ont été observés dans près de 50 % des cas, confirmant ainsi l'importance de ces deux facteurs dans le développement des pseudo-gestations (Cf. III/E.2). Concernant l'implication du chevauchement par un mâle castré, elle n'avait alors pas pu être mise en évidence dans la partie précédente et en s'en tenant au pourcentage sur le nombre de cas renseignés, l'étude n'est pas conclusive. En revanche, rapporté au nombre de foyers possédant un mâle castré en contact avec la lapine, on s'aperçoit que dans la majorité des cas (80 %), les propriétaires ont noté ce comportement comme déclencheur potentiel de la pseudo-gestation. Ce facteur ne peut donc pas être exclu comme facteur favorisant ou déclenchant de ce dysfonctionnement, même si une réserve persiste en particulier à cause du faible nombre de cas répertoriés. Une étude recensant davantage de foyers possédant des mâles castrés serait nécessaire pour confirmer cette dernière observation.

## **2) Signes cliniques observés**

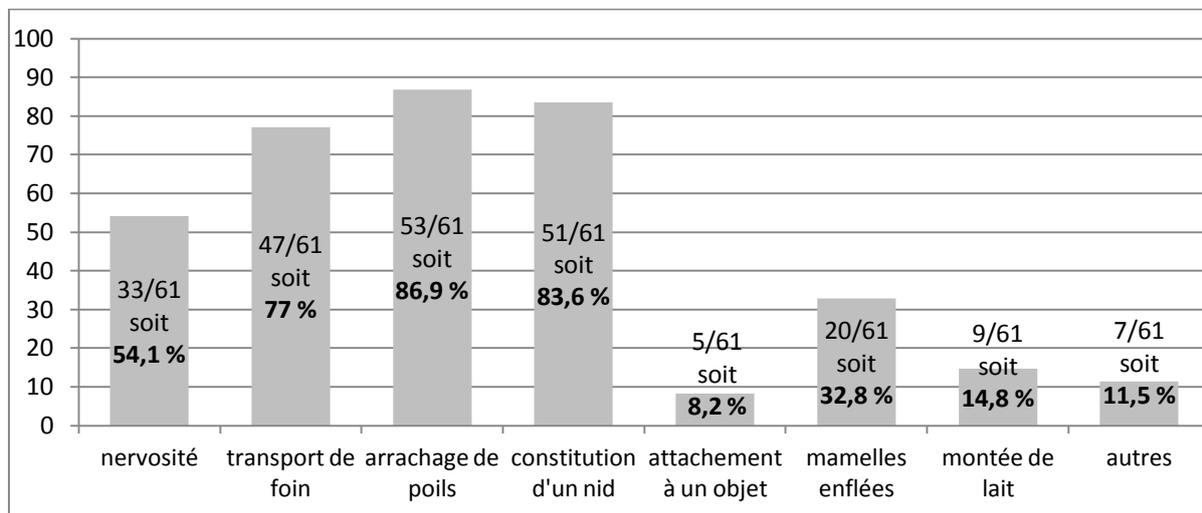
Cf. Annexe 3-D

Pour chaque cas de pseudo-gestation rapporté, les propriétaires étaient chargés d'indiquer quels signes ils avaient pu observer chez leur lapine.

Le récapitulatif (Figure 34) montre que les signes observés le plus souvent sont des comportements de nidification : la femelle amène du foin et s'arrache des poils pour constituer un nid. D'ailleurs, la combinaison de ces trois signes chez une même lapine est rapportée dans 62,3 % des cas (38/61) et la combinaison « arrachage de poils et constitution d'un nid » dans 80,3 % des cas (49/61).

Concernant les signes de lactation de pseudo-gestation (mamelles enflées et montée de lait), ils sont moins souvent rapportés : cela est probablement en partie dû à la difficulté de leur détection, les lapins ne se laissant pas facilement toucher le ventre. Ces signes sont également toujours associés à d'autres, ce qui semble cohérent avec le fait que la lactation de pseudo-gestation n'est que la suite possible du comportement de nidification de la pseudo-gestation.

De plus, parmi les 20 cas où les propriétaires ont rapporté le signe « mamelles enflées », seulement 7 sont associés à une montée de lait. Cependant, une montée de lait chez la lapine n'est pas aisée à détecter, à moins d'aller presser sur les mamelles. On peut donc supposer une sous-estimation de ce critère, induisant qu'en réalité une majorité des lapines ayant les mamelles enflées étaient en lactation de pseudo-gestation.



**Figure 34 : Fréquence des différents signes cliniques observés lors de pseudo-gestation**

La nervosité est un comportement qui revient fréquemment (33/61 soit 54,1 % des cas). Cependant c'est également un comportement très observé dans le panel des lapines ne présentant pas de pseudo-gestation (8/14 soit 57,1 % : Cf. Annexe 3-D). Cela montre donc plutôt que la nervosité fait souvent partie du caractère de certaines lapines, notamment entières.

L'attachement à un objet est quant à lui très peu rapporté (8,2 %) mais semble possible, comme chez les chiennes pseudo-gestantes.

Enfin, parmi les autres signes, les propriétaires rapportent :

- Des lapines qui grattent davantage, parfois jusqu'à creuser un terrier (caractère rejoignant la constitution d'un nid) (2/7)
- Des lapines plus craintives, qui se cachent (caractère rejoignant la nervosité) (2/7)
- Des lapines détruisant les objets dans la cage (caractère rejoignant la nervosité) (1/7)
- Des lapines avec un ventre plus gros et un appétit diminué (1/7)
- Des lapines faisant davantage de parades amoureuses (1/7).

### 3) Durée

A partir des 33 réponses obtenues, la durée moyenne de pseudo-gestation est évaluée ici à 6,4 jours, avec de grandes variations comprises entre 1,5 et 30 jours.

Les deux durées estimées à 30 jours paraissent exagérées et il est donc intéressant de les examiner plus précisément. La première est rapportée pour une lapine qui a fait une lactation de pseudo-gestation, à résolution non médicalisée. Cela peut expliquer la durée prolongée. De plus, il est peu probable qu'il y ait une incompréhension de la question, puisque la propriétaire rapporte pour une autre de ses lapines, une valeur de durée plus faible et plus typique. Il en est de même pour le deuxième cas. Il est donc difficile de les remettre en cause et elles ont donc été prises en compte.

### 4) Âge

Les lapines recensées avaient de 3 mois à 5 ans lors de leur première pseudo-gestation, la moyenne d'âge étant autour d'un 1 an et demi. La fourchette est donc relativement large et débute dès la puberté.

## 5) Traitements

La bibliographie rapporte qu'en général les pseudo-gestations se résolvent spontanément et peu de traitements sont présentés. Le questionnaire proposait d'estimer la part de cas résolus spontanément et la part où une intervention avait été nécessaire (Cf. Annexe 3-E). Cependant, de nombreux propriétaires ont répondu « résolution spontanée » associée à une ou plusieurs interventions. Une incompréhension apparaît puisque dans ces cas-là, on ne peut pas parler de résolution *spontanée* : il n'en sera donc pas tenu compte dans le dénombrement de ces cas. De la même manière, une résolution par stérilisation implique forcément une consultation vétérinaire préalable, bien que tous les propriétaires ne l'aient pas indiqué.

Les combinaisons sont nombreuses. Néanmoins, il est important de noter que l'action sur le comportement, c'est-à-dire sur le nid, représente la principale intervention lors de pseudo-gestation : c'est d'ailleurs la seule réalisée dans 46 % des cas recensés, alors que les résolutions spontanées (après correction) ne représentent que 13 %. Les consultations vétérinaires représentent, quant à elles, 21 % des cas recensés : ce pourcentage est plutôt élevé et semble montrer que les propriétaires de l'étude sont attentifs au comportement et à la santé de leur lapins et plus enclins à réaliser des soins. De plus, 85 % de ces cas se finissent par une stérilisation de la lapine (18 % du panel). Cela est probablement lié au fait que les propriétaires consultent davantage leur vétérinaire lorsque la pseudo-gestation persiste et/ou récidive : la stérilisation est alors souvent l'une des seules solutions.

Enfin, il avait été demandé d'indiquer, pour chaque traitement ou intervention, s'il avait été une réussite ou un échec. Cependant peu de propriétaires y ont répondu avec seulement 7 cas sur les 61 lapines :

- 4 rapportent un échec de l'utilisation de médecines alternatives
- 2 rapportent un échec de l'intervention sur le comportement (retrait du nid)
- 1 cas indique un échec à la fois de l'utilisation de médecines alternatives, de l'intervention sur le comportement, mais aussi de la consultation du vétérinaire (tumeur utérine et refus d'opérer)

Les médecines alternatives ne semblent donc pas très efficaces. Cependant le peu de réponses ne permet malheureusement pas de conclure sur la question et nécessiterait une étude supplémentaire.

## 6) Complications et conséquences à long terme

Cf. Annexe 3-F

L'étude bibliographique a montré que les complications et conséquences à long terme des pseudo-gestations ne sont pas encore précisément établies. C'est pourquoi il a été demandé aux propriétaires répondant au questionnaire si ce type de pathologie avait été diagnostiqué chez leur lapine à la suite de pseudo-gestation (Figure 35).

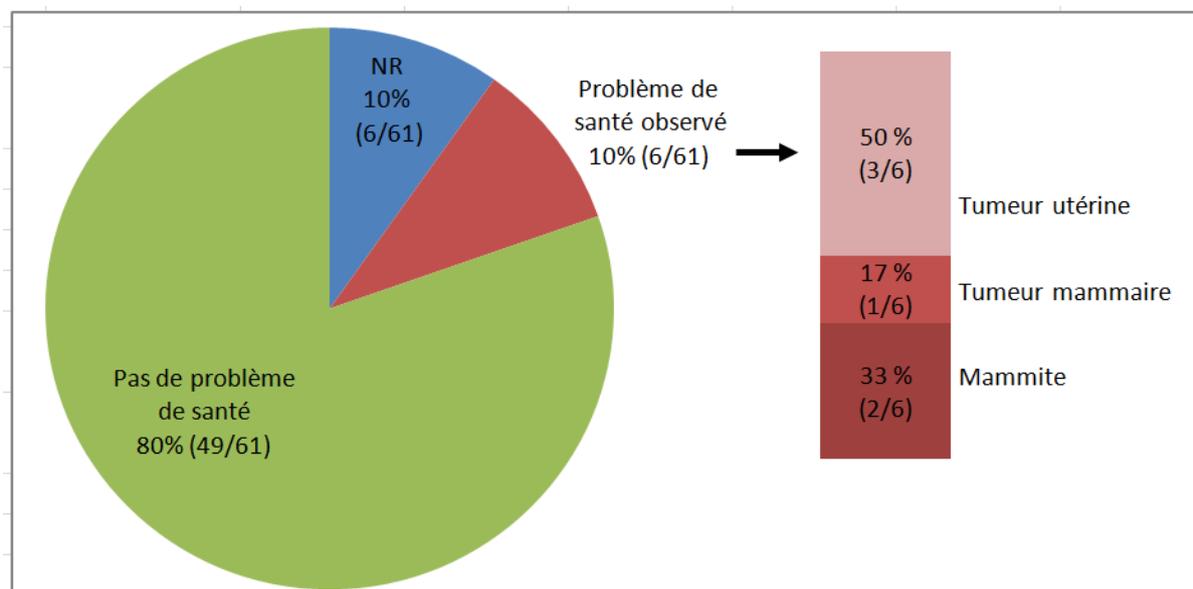


Figure 35 : Problèmes de santé observés chez les lapines ayant développé une pseudo-gestation

Sur les 61 cas recensés du panel « Ps-G », aucun problème de santé n'a été rapporté pour une grande majorité des lapines (80 %), tout comme dans le panel « Pas de Ps-G » (17 lapines sur 18 soit 94,4 %). Les 20 % restant sont partagés entre les cas non renseignés (NR) et ceux où la lapine a présenté un problème de santé (6 cas sur 61, soit 10 % chacun).

Ces propriétaires ont en effet rapporté :

- 3 tumeurs utérines (50 %)
- 2 mammites (33 %)
- 1 tumeur mammaire (17 %)

En comparaison, en absence de pseudo-gestation, on ne recense qu'un seul problème de santé (1/18 soit 6 %) : un cas de tumeur utérine détectée de manière fortuite à la stérilisation.

Au bilan, on n'observe pas de différence significative entre les deux panels (« Ps-G » et « Pas de Ps-G ») : dans la grande majorité des cas, aucun problème de santé particulier n'est détecté chez les lapines suite à leur pseudo-gestation. Cependant, plusieurs éléments de réserve sont à prendre en considération :

- Le panel sans pseudo-gestation étant limité (seulement 18 données), la représentabilité et son utilisation à titre de comparaison avec le panel avec pseudo-gestation est donc discutable.

- De même pour la représentabilité de l'importance de chaque pathologie observée, puisqu'on ne peut se baser ici que sur 6 cas.
- De plus, les tumeurs sont des pathologies se développant au long terme. L'implication des pseudo-gestations dans leur apparition nécessite donc peut-être plus de recul, c'est-à-dire un suivi de chaque lapine au cours de leur vie et pas seulement à un instant donné de leur vie après leur pseudo-gestation. Dans l'étude présente, une sous-estimation est alors à suspecter.
- Enfin, il apparaît que chez les lapines, les tumeurs utérines sont fréquentes avec l'âge, sans autre cause identifiable. Il est donc difficile de faire la part entre tumeur utérine spontanée ou due à une ou des pseudo-gestations répétées.

Il apparaît donc qu'une étude complémentaire serait nécessaire : il pourrait être par exemple, envisageable de vérifier à chaque diagnostic de mammites, d'infections utérines et de tumeurs mammaires et/ou utérines au sein de la clinique NAC de l'ENVT et d'autres cliniques intéressées, si la lapine a développé auparavant une ou des pseudo-gestations. Le répertoriage de ces données permettrait une analyse sur un panel plus important et plus représentatif et amènerait peut-être à établir une corrélation entre pseudo-gestation et pathologies de l'appareil génital et mammaire.

### G. Sources d'informations des propriétaires

L'un des derniers éléments auquel s'intéresse le questionnaire est de savoir si la pseudo-gestation est connue des propriétaires de lapins et par quel biais (Cf. Annexe 3-G).

Parmi les propriétaires n'ayant pas détecté de pseudo-gestation chez leur lapine, seulement 3 ne connaissaient pas ce dysfonctionnement, ce qui correspond à 16,7 % du panel sans pseudo-gestation et 5,3 % du panel total. La part de méconnaissance est relativement faible, contrairement à ce que l'on pourrait imaginer puisque ce phénomène est plutôt rare. Cependant, ce résultat est en partie faussé par la part importante d'éleveurs qui connaissent en général bien les pathologies cunicoles.

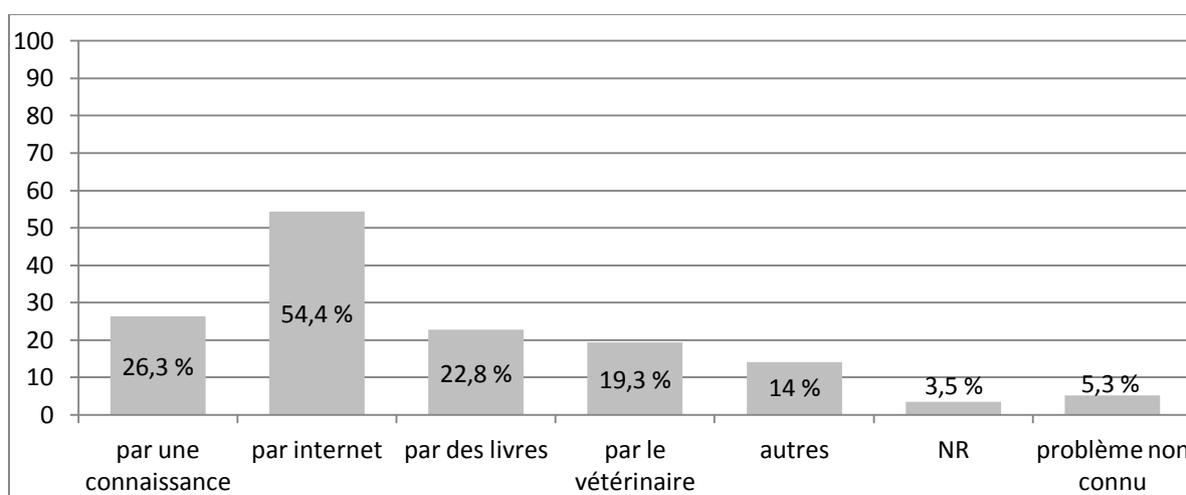


Figure 36 : Sources d'informations des propriétaires concernant la pseudo-gestation

Concernant les sources d'information des propriétaires (Figure 36), il apparaît nettement que la principale est l'utilisation d'internet (31/57 soit 54,4 %), notamment grâce au développement actuel de sites et de forum par des passionnés de lapins de compagnie. Les autres sources sont l'expérience d'une connaissance déjà confrontée au problème (15/57), la consultation de livres spécialisés (13/57) et la consultation du vétérinaire (11/57). Enfin dans 14 % des cas (8/57), les propriétaires connaissent le phénomène de pseudo-gestation principalement grâce à leur formation professionnelle : 5 sont vétérinaires ou futures vétérinaires et 2 ASV. Cela contribue un peu plus à expliquer la grande part de connaissance du problème dans le panel étudié ici.

## **BILAN-DISCUSSION**

Le but du questionnaire était d'apporter un aperçu sur le développement, les caractéristiques et les conséquences des pseudo-gestations chez les lapines de compagnie. Après distribution auprès d'éleveurs et de propriétaires de lapins, un bon taux de réponses a été obtenu, avec 57 questionnaires au total.

Après analyse et détection des faux-négatifs (3 cas), une pseudo-gestation a été rapportée dans 73,7 % des foyers recensés (42/57), ce qui paraît très élevé pour un dysfonctionnement supposé rare. Cela peut être relié à deux réflexions : d'abord une partie des données établissant ce fait est basée sur l'étude de lapins d'élevage, dont les conditions de vie, très différentes de celles des lapins de compagnie, peuvent expliquer une fréquence plus basse de pseudo-gestation. Ensuite, sa résolution étant le plus souvent spontanée, elle est peu rapportée auprès des vétérinaires et très certainement sous-estimée. Cependant, cette divergence de fréquence peut également trouver sa source dans la réalisation de l'étude : en effet, la participation étant basée sur le volontariat des propriétaires, ceux déjà confrontés au problème sont en général plus intéressés et plus susceptibles de remplir le questionnaire. De plus, la part importante d'éleveurs de lapins de compagnie peut participer à augmenter la quantité de pseudo-gestations (nombre de lapines plus important, facteurs de risque plus nombreux...). Cela peut également contribuer à sous-estimer le nombre de faux-négatifs (propriétaires plus « expérimentés »). Enfin, dans le panel, peu de foyers ne possèdent qu'une femelle alors qu'en réalité, il semble que ce soit plus fréquent. Au final, tous ces éléments peuvent expliquer la fréquence élevée de pseudo-gestation observée dans l'étude, en comparaison de ce qui est rapporté dans la bibliographie.

Pour une meilleure analyse, deux panels ont été définis, l'un répertoriant les foyers où des pseudo-gestations ont été rapportées et l'autre non, permettant une étude comparée.

- Lors de l'analyse du mode de vie des lapines, il a pu être mis en évidence que la cohabitation de femelles entières et la mise à la reproduction, ainsi que l'absence d'accès à la liberté constituaient des facteurs de risque de développement de pseudo-gestation, ces modes de vie étant beaucoup plus représentés dans le panel avec pseudo-gestation. L'étude du facteur « cohabitation avec un mâle castré » n'a pas amené de conclusion, en particulier à cause du peu de foyers possédant un mâle castré. Enfin, il aurait pu être intéressant

d'approfondir la question en vérifiant les contacts des lapines avec d'autres animaux du foyer et leur interaction.

- Dans le panel avec pseudo-gestation, les propriétaires devaient indiquer s'ils avaient observés des comportements à risque avant le développement de la pseudo-gestation. Cette question permet d'approfondir les données de la partie précédente. Il en ressort une confirmation de l'implication de la cohabitation et du chevauchement entre femelles, ainsi que de la mise à la reproduction en cas d'échec. De plus, le chevauchement par un mâle castré a été souvent observé par les propriétaires en ayant un et peut donc être considéré comme un facteur déclenchant, même si une étude supplémentaire avec davantage de données à ce sujet serait nécessaire.

- L'analyse des données concernant l'expression clinique a montré qu'une lapine pseudo-gestante est une lapine d'en moyenne un an et demi, montrant dans 70 à 80 % un comportement de nidification et dans 15 à 30 % des signes de lactation de pseudo-gestation, dont la durée est d'en moyenne 6,4 jours. Enfin, il apparaît que la nervosité est, quant à elle, davantage liée au caractère des lapines, puisqu'elle est également très rapportée dans le panel sans pseudo-gestation.

- Au sujet de la résolution de la pseudo-gestation, elle a été spontanée dans 13 % des cas rapportés. L'intervention la plus fréquemment utilisée pour la faire cesser est l'action sur le comportement en enlevant le nid fabriqué (46 % et plus). La consultation vétérinaire représente, quant à elle, 21,3 % et est en grande majorité suivie de la stérilisation de la lapine : cela s'explique sans doute par le fait que les propriétaires consultent leur vétérinaire uniquement lorsqu'il y a persistance et/ou récurrences. Il était également demandé aux propriétaires d'indiquer si les interventions avaient été un échec ou un succès. Malheureusement, seulement 7 cas ont été renseignés, ne permettant pas de conclure sur l'efficacité des mesures mises en œuvre.

- Aucune différence significative n'est observée entre les deux panels, concernant les problèmes de santé à la suite de pseudo-gestation, avec seulement 6 à 10 % de pathologies génitales et mammaires. Cependant, comme cela a déjà été précisé, une étude complémentaire serait nécessaire à ce sujet, avec notamment davantage de données et de recul (développement tumoral lent).

- Enfin, un élément manque au questionnaire : il aurait été en effet intéressant d'estimer le taux de récurrence des pseudo-gestations et de vérifier si davantage de problèmes de santé sont observés dans ce cas.

Pour finir, le questionnaire avait pour but d'estimer si la pseudo-gestation était un phénomène connu des propriétaires de lapins et par quel moyen. Dans l'étude, elle n'est méconnue que pour trois propriétaires (16 % du panel sans pseudo-gestation), ce qui est relativement peu. Mais cela s'explique essentiellement par la part importante d'éleveurs et de professionnels du domaine vétérinaire, mieux renseignés sur les pathologies cuniques, que les autres propriétaires de l'étude. La source principale d'information des propriétaires est de loin l'utilisation d'internet, suivie de l'expérience d'une connaissance déjà confrontée au problème, de la lecture de livres spécialisés ou la consultation d'un vétérinaire.



## CONCLUSION

La reproduction des lapines présente la particularité d'être basée sur une ovulation dite provoquée : elle n'a donc en général lieu qu'après saillie par le mâle, avec activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et modification de la balance hormonale œstrogènes / progestérone. Cependant il semble que cette ovulation puisse se produire sans être suivie d'une fécondation et donc d'une gestation (échec de reproduction mais aussi autres stimuli de l'axe) : on parle alors de pseudo-gestation. Les mécanismes régissant ce phénomène, de sa mise en place à sa résolution par lutéolyse, sont relativement complexes. Ils sont de plus en plus étudiés car ce dysfonctionnement constitue un manque à gagner majeur en élevage cunicole (diminution de la productivité des lapines). Ils mettent en jeu de nombreux acteurs hormonaux mais aussi de l'apoptose ou de l'immunité. Leurs manifestations cliniques reposent sur le développement d'un comportement de nidification, suivi parfois d'une lactation de pseudo-gestation et dont la résolution en est souvent spontanée. Peu de données sont, pour le moment, disponibles concernant les complications et les conséquences éventuelles des pseudo-gestations, notamment les tumeurs utérines et mammaires. Cependant, la majorité des informations bibliographiques est basée sur des études utilisant des lapins d'élevage cunicole, dont le mode de vie est très différent de celui des lapins de compagnie. Le questionnaire distribué auprès de propriétaires de lapins de compagnie a permis d'avoir un aperçu de la fréquence d'apparition des pseudo-gestations mais aussi de l'implication du mode de vie des lapines dans leur développement, de leur expression clinique, de leurs modalités de résolution, des complications qui peuvent y être éventuellement associées et enfin de leur connaissance par les propriétaires de lapins. Cela a notamment permis de démontrer l'implication de la cohabitation des femelles ensemble ou avec un mâle castré, de la mise à la reproduction en cas d'échec, ainsi que du défaut d'accès à la liberté (vie en cage ou clapier). Cela a également ouvert certaines pistes à explorer de manière plus approfondie : il serait en particulier intéressant d'étudier le rôle possible des pseudo-gestations dans le développement des tumeurs utérines et mammaires.

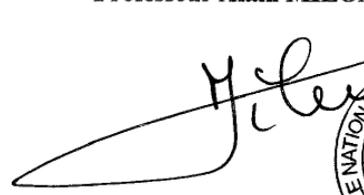
## AGRÉMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

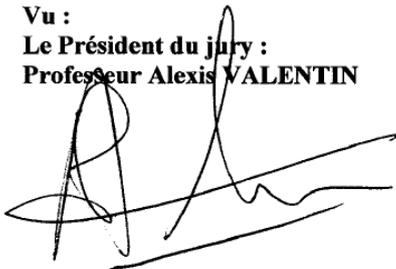
Je soussigné, **Jacques DUCOS de LAHITTE**, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Marie SALISSARD** intitulée « *La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudo-gestation.* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 22/10/2012  
Professeur Jacques DUCOS de LAHITTE  
Enseignant chercheur  
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :  
Le Directeur de l'École Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Alain MILON



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Alexis VALENTIN



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Professeur Bertrand MONTHUBERT



**Mademoiselle Marie SALISSARD**  
a été admis(e) sur concours en : 2007  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 30/06/2012  
a validé son année d'approfondissement le : 25/03/2012  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ASAKAWA MG, GOLDSCHMIDT MH, UNE Y, NOMURA Y (2008) The Immunohistochemical Evaluation of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Progesterone Receptors of Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometrium in 88 Pet Rabbits. *Veterinary Pathology*, **45**, 217–225.
2. BARONE R, PAVAUX C, BLIN PC, CUQ P (1973) Angiologia. In *Atlas d'Anatomie du Lapin*. Paris : Masson & C<sup>ie</sup>, p. 113-144.
3. BARONE R, PAVAUX C, BLIN PC, CUQ P (1973) Glandulae Sine Ductibus. In *Atlas d'Anatomie du Lapin*, Paris : Masson & C<sup>ie</sup>, p. 185-190.
4. BARONE R (1990) Lapin. In : *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Tome 4. Paris : Vigot, p. 896-905.
5. BIANCIFIORI C, CASCHERA F (1962) The relation between pseudopregnancy and the chemical induction by four carcinogens of mammary and ovarian tumours in BALB/C mice. *British Journal of Cancer*, **16**(4), p.722–730.
6. BOITI C, CANALI C, ZERANI M, GOBBETTI A (1998) Changes in refractoriness of rabbit corpora lutea to a prostaglandin F<sub>2</sub>  $\alpha$  analogue, alfaprostol, during pseudopregnancy. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, **56**, p. 255-264.
7. BOITI C (1999) A review of luteolytic and luteotrophic effects of prostaglandins on the corpus luteum of pseudopregnant rabbits: some in vivo and in vitro insights. *World Rabbit Science*, **7** (4), p.221-228.
8. BOITI C, BENSENFELDER U, BRECCHIA G, THEAU-CLÉMENT M, ZERANI M (2006) Reproductive physiopathology of the rabbit doe. In *Recent Advances in Rabbit Sciences*. Melle : Institute for Agricultural and Fisheries Research, p. 3-19.
9. BULLIOT C (2010) Partie II : Rongeurs et Lagomorphes. In *Guide pratique de Médecine interne chien, chat et NAC*. 3<sup>e</sup> édition. Paris : Med'Com, p. 543-592.
10. CHAVATTE-PALMER P, LAIGRE P, SIMONOFF E, CHALLAH M, CHESNE P, RENARD JP (2005) Caractérisation de la croissance fœtale in utero par échographie chez la lapine. In *11èmes Journées de la Recherche Cunicole* [en ligne], 29 et 30 novembre 2005, Paris. p. 83-86. <http://www.journees-de-la-recherche.org/JRC/page-JRC1024.php?page=fr&contenue=none&type=archives&annee=2005> (consulté le 11/02/2012).
11. CHEEKE PR, PATTON NM, LUKEFAHR SD, McNITT JI (1987) *Rabbit Production*, 6<sup>e</sup> édition. Danville: Interstate Printers and Publishers. 472 p. ISBN 0813425808.

12. COOPER TK, ADELSON D AND GILBERTSON SR (2006) Spontaneous Deciduosarcoma in a Domestic Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary Pathology*, **43**(3), p. 377-380.
13. DAMAISON M-P (2011) *La pathologie tumorale des lagomorphes : étude bibliographique*. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine De Créteil, 250 p.
14. DANIELSON M, KIHLESTRÖM I (1986) Calcification of the rabbit fetal skeleton. *Growth*, **50**(3), p. 378-384.
15. DELFORGE F (2003) *Pathologie de la reproduction et de l'appareil urinaire chez le lapin de compagnie*. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse 3, 138 p.
16. DONNELLY TM (2004) Rabbit: Basic Anatomy, Physiology and Husbandry. In *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia : Saunders, p. 136-146.
17. École Nationale Vétérinaire de Lyon. *Dermatoses parasitaires des Rongeurs et du Lapin de compagnie : Alopecie* [en ligne]. Disponible sur : <http://www3.vet-lyon.fr/etu/DPN/symptomes/Alopecie.html> (consulté le 03.09.2012)
18. FOLLET S (2003) *Dermatologie du lapin de compagnie*. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine De Créteil, 76 p.
19. FURELAUD G, CALVINO B. *Rappel : l'axe hypothalamo-hypophysaire* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/03homme.htm> (consulté le 17/10/2012)
20. GAYRARD V. *Physiologie de la Reproduction des Mammifères* [en ligne]. Disponible sur : <http://physiologie.envt.fr/spip/spip.php?article47> (consulté le 07/11/2011)
21. GOODMAN SB, KUGU K, CHEN SH, PREUTTHIPAN S, TILLY KI, TILLY JL, DHARMARAJAN AM (1998) Estradiol-Mediated Suppression of Apoptosis in the Rabbit Corpus Luteum Is Associated with a Shift in Expression of bcl-2 Family Members Favoring Cellular Survival. *Biology of reproduction*, **59**(4), p. 820-827.
22. HARCOURT-BROWN F (2002) Skin diseases: Diseases of the mammary gland. In *Textbook of Rabbit medicine*. Oxford : Elsevier Science. p. 246.
23. HESS L (2004) Rabbit: Dermatologic Diseases. In *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> édition. Philadelphia : Saunders, p. 115-125.
24. HILLIARD J, SCARAMUZZI RJ, PENARDE R, SAWYER CH (1974) Serum progesterone levels in hysterectomized pseudopregnant rabbits. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **145**, p. 151-153.

25. HOUSE RABBIT NETWORK. *How to Sex Your Rabbits: Viewing a Male Rabbit and Viewing a Female Rabbit* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.rabbitnetwork.org> (consulté le 15/10/2012)
26. LEBAS F, COUDERT P, DE ROCHAMBEAU H, THEBAULT RG (1996) Reproduction. In *Le lapin: élevage et pathologie*. Rome : FAO, p. 51-67
27. LEBAS F. *Biologie du lapin* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm> (consulté le 01/12/2011)
28. MANUMANU. *Photos Microscopiques De L'ovaire De Lapine Avec Ses Follicules* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.intellego.fr/soutien-scolaire--/aide-scolaire-svt/telechargement-photos-microscopiques-de-l-ovaire-de-lapine-avec-ses-follicules-/48165> (consulté le 26/01/2012)
29. MARANESI M, ZERANI M, LILLI L, DALL'AGLIO C, BRECCHIA G, GOBBETTI A, BOITI C (2010) Expression of luteal estrogen receptor, interleukin-1, and apoptosis-associated genes after PGF2 administration in rabbits at different stages of pseudopregnancy. *Domestic Animal Endocrinology*. **39**, p. 116–130.
30. MARONGIU ML, GULINATI A (2008) Ultrasound evaluation of ovarian follicular dynamics during early pseudopregnancy as a tool to inquire into the high progesterone (P+) syndrome of rabbit does. In *9<sup>th</sup> World Rabbit Congress* [en ligne], 10 au 13 Juin 2008, Verone. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Magazine/Magazine2008/FiguresMag2008/Congres-2008-Verone/Verone-2008.htm> (consulté le 05/09/2012).
31. McCracken TO, KAINER RA, CARLSON D (2010) Section 3 : le lapin. In *Atlas d'anatomie du chien, du chat et des NAC, les fondamentaux*. Paris : Med'com, p. 71 et 73.
32. MERCINKIEWICZ JL, MOY ES, BAHN JM (1992) Change in responsiveness of rabbit corpus luteum to prostaglandin F-2  $\alpha$  during pregnancy and pseudopregnancy. *Journals of Reproduction and Fertility*. **94**, p. 305-310.
33. MORET B (1980) Comportement d'œstrus chez la lapine. *Cuniculture*, **3**(33), p. 159-161.
34. PARE JA, PAUL-MURPHY J (2004) Rabbit: Disorders of the Reproductive and Urinary Systems. In *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> édition. Philadelphia : Saunders, p. 183-193.

35. PATTON NM (1994) Colony Husbandry. In *The Biology of the Laboratory Rabbit*. 2<sup>nd</sup> édition. London : Academic Press Limited, p. 28-46.
36. ROMMERS JM, BOITI C, DE JONG I, BRECCHIA G (2006) Performance and behavior of rabbit does in a group-housing system with natural mating or artificial insemination. *Reproduction Nutrition Development*. **46**(6), p. 677-687.
37. SALVETTI P (2008) *Production des embryons et cryoconservation des ovocytes chez la lapine : Application à la gestion des ressources génétiques*. Thèse Universitaire Interdisciplinaire Sciences Sante, Claude Bernard Lyon 1, 179 p.
38. TERRY B. *Comportements sexuels du lapin de compagnie* [en ligne]. Disponible sur : <http://comportementdulapin.com> (consulté le 17/10/2012).
39. THEAU- CLÉMENT M (2007) Preparation of the rabbit doe to insemination: a review. *World rabbit Science*, **15**, p. 61-80.
40. THEAU-CLÉMENT M et COISNE F (2009) Reproduction et physiologie de la reproduction : Maîtrise de la reproduction de la lapine. In *Journée d'étude ASFC « Véronne - Ombres & Lumières »* [en ligne], 5 février 2009, Nantes. Disponible sur : <http://www.asfc-lapin.com/Docs/Activite/Ombres&lumi-01.htm#verone> (consulté le 30/01/2012).
41. VAN PRAAG E. *MediRabbit : Maladies des voies urinaires et du système reproductif* [en ligne]. Disponible sur: <http://www.medirabbit.com> (consulté le 07.11.2011).
42. WEISBROTH SH (1994) Neoplastic Diseases. In *The Biology of the Laboratory Rabbit*. 2<sup>nd</sup> édition. London : Academic Press Limited, p. 259-292.
43. ZERANI M, DALL'AGLIO C, MARANESI M, GOBBETTI A, BRECCHIA G, MERCATI F, BOITI C (2007) Intraluteal regulation of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ -induced prostaglandin biosynthesis in pseudopregnant rabbits. *Reproduction*. **133**, p.1005–1016.

# **ANNEXES**



## ANNEXE 1 : Questionnaire d'aide au différentiel de la pseudo-gestation

Questions à poser et à se poser		Réponses et observations	Déductions et investigations possibles	
<b>I. Généralités et mode de vie</b>				
<b>1</b>	Quel âge a la lapine ? = Est-elle pubère ?	impubère	gestation ou pseudo-gestation impossible	
		pubère	gestation ou pseudo-gestation envisageable	
<b>2</b>	Est-elle stérilisée ?	si oui:	gestation ou pseudo-gestation impossible	
<b>3</b>	Depuis quand est-elle chez les propriétaires ? = A-t-elle pu être adoptée déjà gestante ?	depuis moins d'un mois	envisager la gestation, même si depuis absence de contact mâle entier	
		depuis plus d'un mois	exclure la gestation si absence de contact avec mâle entier	
<b>4</b>	Est-ce que la lapine vit avec d'autres lapins ?	si non:	exclure la gestation ⇒ question A	
		si oui:	détailler davantage ⇒ question B, C ou D	
<b>A</b>	<b>lapine seule</b>	Quel est son comportement ? Son état d'excitabilité ?	si souvent hyper-excitée, position de lordose aux caresses ...	pseudo-gestation à envisager
<b>B</b>	<b>avec une autre femelle</b>	Quels sont les rapports de dominance ?	rechercher des cas de bagarres, de chevauchements ...	la dominée est la plus susceptible aux pseudo-gestations
<b>C</b>	<b>lapine avec un mâle castré</b>	Depuis combien de temps est-il castré ?	si castration récente, penser à une gestation	gestation à envisager si castration < 1 mois
		Combien de temps entre la castration et la remise en contact avec la femelle ?	persistance de spermatozoïdes dans les voies génitales après castration	gestation à envisager si castration il y a 1 mois et remise en contact de suite
		Quels sont les rapports de dominance ?	rechercher des cas de bagarres, de chevauchements ...	la dominée est la plus susceptible aux pseudo-gestations
<b>D</b>	<b>lapine de reproduction</b>	Quand a-t-elle été mise à la reproduction durant les 35 derniers jours ?	uniquement il y a ≈ 10-15 jours	oriente vers une pseudo-gestation par échec de saillie
			uniquement il y a ≈ 30 jours	oriente vers une gestation
			mise en contact avec le mâle il y a ≈ 30 jours, puis il y a ≈ 15 jours (échec supposé de la fois précédente)	gestation ou pseudo-gestation envisageable: estimer la fiabilité du diagnostic de gestation précédent
			toujours en contact avec le mâle	gestation ou pseudo-gestation envisageable

Questions à poser et à se poser		Réponses et observations	Déductions et investigations possibles
<b>II. Anamnèse des signes associables à la gestation ou à la pseudo-gestation</b>			
5	Quels sont les signes cliniques observés liés à une gestation ou pseudo-gestation ?	évaluer le nombre de signes présents	si juste un ou deux signes, penser à d'autres pathologies ⇒ question suivante
6	Est-ce que la lapine a déjà fait une/des pseudo-gestations ? <b>OU</b> A-t-elle déjà présenté ce même comportement ?	Tendance importante à la récurrence de pseudo-gestations chez certaines lapines	indice au diagnostic de pseudo-gestation + argument pour la stérilisation
<b>III. Anamnèse d'autres signes cliniques</b>			
7	D'autres signes cliniques ont-ils été observés ?	envisager d'autres étiologies aux signes cliniques observés	comportement, alimentation et carences, dermatologie, endocrinologie...
A	Alopécie	Est-ce une chute de poils ou un arrachage de poils ?	Distinguer un problème plutôt comportemental d'un problème dermatologique
		Est-ce que la lapine s'arrache elle-même les poils ? Ou est-ce un de ses congénères ?	distinguer un problème venant directement de la lapine, d'un problème d'un de ses congénères et/ou de hiérarchie
		Est-ce qu'elle semble davantage se gratter, se frotter ? Quel est la répartition de l'alopecie ?	rechercher une cause dermatologique
B	Attrait pour le foin, des fibres	Quel est le régime alimentaire de la lapine ?	rechercher un manque de fibres dans l'alimentation
		A-t-elle accès à du foin à volonté ?	
		Est-ce que la lapine a un appétit conservé ?	Si ce n'est pas le cas, rechercher des problèmes dentaires
C	Agressivité	L'agressivité est-elle apparue à la puberté ?	Rechercher des explications comportementales à l'agressivité Proposer la stérilisation
		Quelles sont les circonstances de cette agressivité ?	

## ANNEXE 2 : Questionnaire « À propos de la pseudo-gestation ou grossesse nerveuse de la lapine »

### 1- Vous possédez un/des lapin(s) :

Comme animal de compagnie

Pour l'élevage

### 2- Combien en possédez-vous ?

- Nombre de lapins mâles entiers :

- Nombre de lapines entières :

- Nombre de lapins mâles castrés :

- Nombre de lapines stérilisées :

### 3- Vivent-ils ensemble ou séparés ?

Ensemble

Séparés ⇒ Quelle séparation faites-vous ?

.....

### 4- Quels est leur mode de vie ?

En cage

En clapier dehors

En liberté, à l'intérieur

En liberté, dehors

### 5- Est-ce qu'une de vos lapines a déjà, à votre connaissance, présenté une pseudo-gestation/pseudo-lactation ou grossesse nerveuse ?

Si Oui

Si Non

⇒ Répondez svp uniquement à la **Partie B**  
(page suivante)

⇒ Répondez svp uniquement à la **Partie A**  
(ci-dessous)

**Partie A : Pas de cas de « grossesse nerveuse » chez vos/votre lapine(s)**

**A1- Avez-vous déjà remarqué les comportements suivants chez une de vos lapines non stérilisées hors période de gestation ?**

*Si plusieurs de vos lapines sont concernées mais qu'elles n'ont pas montré les mêmes signes, notez leur nom en face des réponses leur correspondant.*

- Nervosité, agressivité
- Bouche remplie de grandes quantités de foin
- Arrachage de poils en touffe (surtout au niveau du ventre...)
- Constitution d'un vrai nid (à base de foin, poils, matériaux déchirés...)
- Attachement à un objet/un jouet
- Mamelles enflées
- Montée de lait

**A2- Ont-elles déjà présenté un problème au niveau génital ou mammaire de type :**

- Non
- Oui ⇒ Le(s)quel(s) :
  - Mammite (inflammation et/ou infection des mamelles)
  - Tumeur mammaire
  - Tumeur utérine
  - Autre : .....

**A3 - Connaissez- vous tout de même ce phénomène de « grossesse nerveuse » chez les lapines ?**

- Non
- Oui ⇒ Comment l'avez-vous découvert ?
  - Par votre vétérinaire
  - En recherchant des informations sur internet
  - Sur des livres concernant l'élevage du lapin
  - Par une connaissance, déjà confrontée à ce problème
  - Autre : .....

**Partie B : Observation de cas de « grossesse nerveuse » chez une ou plusieurs de vos lapines**

**B1- Pour chaque cas, pouvez-vous indiquer dans le tableau (page suivante) le nom et l'âge de la lapine puis cocher les observations et informations correspondantes ?**

*Si vous ne pouvez pas répondre à tout, ça n'est pas un problème, complétez ce que vous pouvez*

**B2- Comment avez-vous découvert ce phénomène ?**

- Par votre vétérinaire
- En recherchant des informations sur internet
- Sur des livres concernant l'élevage du lapin
- Par une connaissance, déjà confrontée à ce problème
- Autre : .....

**Remarques, suggestions, demandes :**

**Tableau - Question 7** (ne remplir que si vos lapines ont présenté une pseudo-gestation)

<b>Nom de la lapine</b>							
<b>Son âge</b> (au moment de la pseudo-gestation)							
<b>Signes observés</b>	Nervosité, agressivité						
	Bouche remplie de foin						
	Arrachage de poils en touffe						
	Constitution d'un vrai nid						
	Attachement à un objet/un jouet						
	Mamelles enflées						
	Montée de lait						
Autres:							
<b>Durée des signes (jours)</b>							
<b>Stimuli possibles</b>	Chevauchements entre femelles						
	Chevauchements par un mâle castré						
	Échec de saillie						
<b>Prise en charge</b>  Indiquer si possible : S = succès E = échec du traitement	Résolution spontanée						
	Consultation de votre vétérinaire						
	Traitement médical (hormones, stop-lactation, calmants...)						
	Emploi de médecines alternatives (homéopathie, persil...)						
	Intervention sur le comportement (destruction nid...)						
Stérilisation							
<b>Autres problèmes rencontrés ?</b>	mammite						
	tumeur mammaire						
	tumeur utérine						
	Autre :						

## ANNEXE 3 : Tableaux d'analyse du questionnaire

La colonne « Pas de Ps-G » répertorie tous les questionnaires pour lesquels aucune pseudo-gestation n'a été observée. A l'opposé, la colonne « Ps-G » répertorie les questionnaires pour lesquels une ou plusieurs pseudo-gestations sont rapportées. La colonne « Général » répertorie enfin le panel fourni par l'ensemble des questionnaires.

### A. Type de logement

	logement	Général	Pas de Ps-G	Ps-G
<b>logement fermé</b>	cage	10	3	7
	cage + clapier	5	1	4
	clapier	4	0	4
<b>logement mixte</b>	cage + liberté intérieure	10	4	6
	cage + liberté extérieure	5	2	3
	cage + liberté intérieure et extérieure	3	2	1
	clapier + liberté intérieure et extérieure	1	0	1
	cage + clapier + liberté extérieure	2	1	1
	clapier + liberté extérieure	7	1	6
<b>liberté permanente</b>	liberté intérieure	7	4	3
	liberté intérieure et extérieure	2	0	2
	liberté extérieure	1	0	1

### B. Facteur de risque et cohabitation

Facteur de risque	Général		Ps-G		pas de Ps-G	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
<b>0</b>	14	24,6	9	23,1	5	27,8
<b>1</b>	25	43,9	18	46,2	7	38,9
<b>2</b>	17	29,8	11	28,2	6	33,3
<b>3</b>	1	1,8	1	2,6	0	0
<b>Femelle seule</b>	10	17,5	5	12,8	5	27,8
<b>femelle avec mâle castré</b>	8	14,0	4	10,3	4	22,2
<b>femelles ensemble</b>	22	38,6	16	28,1	6	10,5
<b>reproduction</b>	35	61,4	26	66,7	9	50

### C. Stimuli rapportés en cas de pseudo-gestation

Le nombre de cas rapportés correspond au nombre de fois que les propriétaires ont associé la pseudo-gestation au stimulus donné.

Le nombre de cas renseignés correspond au nombre total de cas dans lequel une réponse a été obtenue. En effet, sur les 61 cas de pseudo-gestation répertoriés, aucune réponse n'a été apportée à cette question.

Le nombre de cas « où possibilité » correspond au nombre de cas où pour un stimulus donné, la composition du foyer de la lapine permet la réalisation de ce stimulus. Par exemple, dans un foyer sans mâle castré, le stimulus ne peut pas être le chevauchement par un mâle castré. Il est donc plus correct d'établir les pourcentages de fréquence d'un stimulus par rapport aux nombres de cas où celui est possible.

stimuli	Nbre de cas rapportés	Nbre de cas renseignés	%	Nbre de cas où possibilité	%
chevauchements entre femelles	13	54	<b>24,1</b>	28	<b>46,4</b>
chevauchements par un mâle castré	4	54	<b>7,4</b>	5	<b>80,0</b>
échec de saillie	23	54	<b>42,6</b>	41	<b>56,1</b>

7 "NR" / 61

### D. Signes cliniques observés

signes	sur les 61 cas de Ps-G		sur les 14 cas sans Ps-G	
	nombre	%	nombre	%
nervosité	33	54,1	8	57,1
transport de foin	47	77,0	2	14,3
arrachage de poils	53	86,9	1	7,1
constitution d'un nid	51	83,6	0	0
attachement à un objet	5	8,2	1	7,1
mamelles enflées	20	32,8	0	0
montée de lait	9	14,8	0	0
autres	7	11,5	0	0

## E. Résolution et traitement des pseudo-gestations

Traitements	Nombre	%	
résolution spontanée	8	13,1	
action sur le comportement	28	45,9	
action sur le comportement + médecines alternatives	3	4,9	
action sur le comportement + mise au mâle	2	3,3	
mise au mâle	2	3,3	
médecines alternatives	4	6,6	
régime	1	1,6	
consultation vétérinaire + médecines alternatives + stérilisation	2	3,3	
consultation vétérinaire + action sur le comportement + stérilisation	5	8,2	
consultation vétérinaire + traitement médical + médecines alternatives + action sur le comportement	1	1,6	
consultation vétérinaire + médecines alternatives + comportement + stérilisation	1	1,6	
consultation vétérinaire + médecines alternatives + comportement	1	1,6	
consultation vétérinaire + stérilisation	2	3,3	
consultation vétérinaire + traitement médical + stérilisation	1	1,6	

## F. Complications et conséquences de la pseudo-gestation

	Panel "Pas de Ps-G"		Panel "Ps-G"	
	nombre	%	nombre	%
<b>Pas de problème de santé</b>	49	80,3	17	94,4
<b>Non Renseigné</b>	6	9,8	0	0
<b>Problème de santé observé dont :</b>	6	9,8	1	6
→ Mammite	2	33	0	
→ Tumeur mammaire	1	17	0	
→ Tumeur utérine	3	50	1	100
→ autres	0	0	0	

## G. Connaissance du problème

Sources d'informations	Panel "Ps-G"		Panel "Pas de Ps-G"		Panel général	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
par une connaissance	7	17,9	1	5,6	8	14
par internet	14	35,9	2	11,1	16	28,1
par des livres	0	0	0	0	0	0
par le vétérinaire	4	10,3	1	5,6	5	8,8
autres (1 ASV + 1 véto / 2 études envt)	2	5,1	2	11,1	4	7
internet + livre	3	7,7	2	11,1	5	8,8
internet + livre + connaissance	2	5,1	0	0	2	3,5
vétérinaire + internet	2	5,1	2	11,1	4	7
vétérinaire + internet + livre + autres	1	2,6	0	0	1	1,8
vétérinaire + internet + livre + connaissance	1	2,6	0	0	1	1,8
internet + connaissance	1	2,6	1	5,6	2	3,5
livre + connaissance + autres	0	0	1	5,6	1	1,8
livre + autres (-/ 2 études envt)	0	0	2	11,1	2	3,5
livre + connaissance	0	0	1	5,6	1	1,8
NR	2	5,1	0	0	2	3,5
problème non connu	0	0	3	16,7	3	5,3
<b>total</b>	<b>39</b>		<b>18</b>		<b>57</b>	



## **La lapine, une espèce à ovulation provoquée**

### **Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudo-gestation**

**SALISSARD Marie**

La lapine est une espèce à ovulation provoquée par la saillie, permettant une très grande prolificité. Cependant cette particularité peut également être à l'origine d'un dysfonctionnement lorsque l'ovulation n'est pas fécondante (échec de reproduction, stimuli autres que la saillie) : on parle alors de pseudo-gestation. Ses mécanismes sont de plus en plus étudiés car cela constitue un problème grandissant en élevage cynicole. Malgré cela, peu de données sont encore disponibles sur les lapines de compagnie. L'étude des résultats du questionnaire à ce sujet présentée dans la partie 3 a donc pour but d'en apporter un premier aperçu.

Mots clés : lapine – reproduction – ovulation – pseudo-gestation - lagomorphe

## **The rabbit doe, an induced-ovulation species**

### **Mechanisms and associated dysfunction: the pseudopregnancy**

**SALISSARD Marie**

The rabbit doe is an induced ovulator by coitus, allowing a very great prolificacy. However this particularity can also cause a dysfunction when the ovulation is non-fertile (failure of reproduction, stimuli other than coitus): one so speaks of pseudopregnancy. Its mechanisms are more and more studied because it's a growing issue in rabbit production. Nevertheless, few data are yet available about the pet rabbits. The study of the results of the questionnaire about this topic, presented in the third section, aims so to bring an initial overview.

Key words: rabbit doe – reproduction – ovulation – pseudopregnancy - lagomorph