

CHAPITRE 04 : Physiologie de l'appareil génital femelle

L'appareil génital femelle comprend : le sinus urogénital (vestibule du vagin et vulve), le vagin, l'utérus, l'oviducte, et les ovaires.

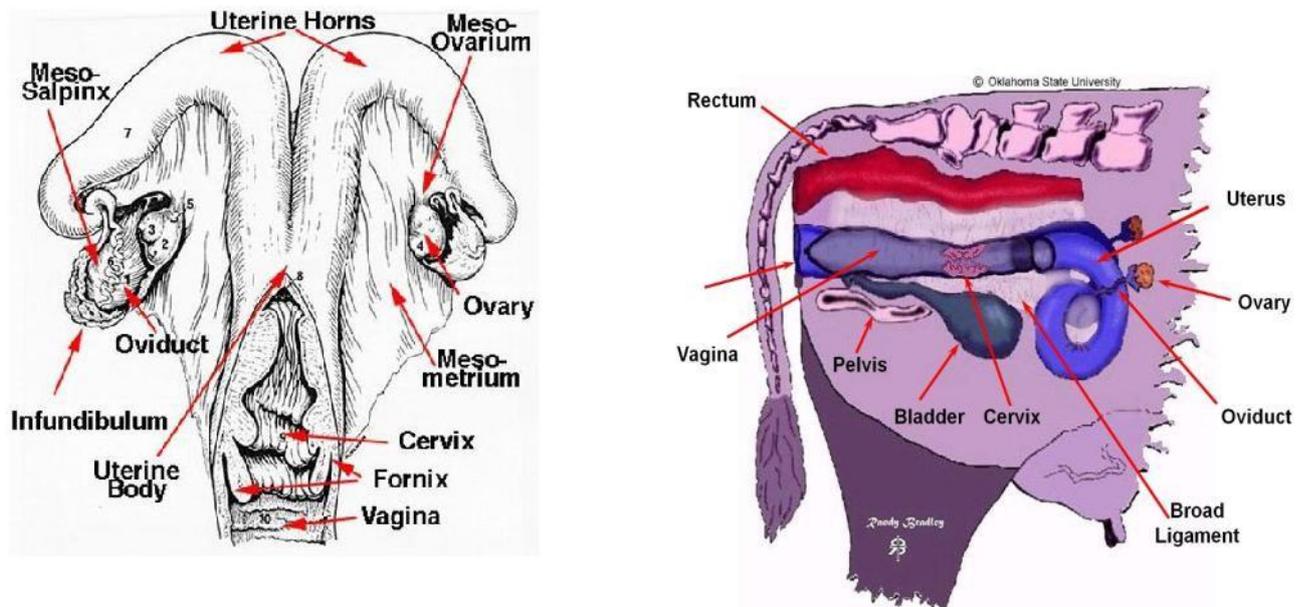


Figure 01 : Système reproducteur de la vache

I. Le sinus urogénital

Partie commune aux appareils urinaire et génital, le sinus urogénital se compose de deux parties : le vestibule du vagin d'une part et la vulve d'autre part.

I.1 Le vestibule du vagin

C'est un conduit large et impair d'une longueur de 8 à 10 cm dans lequel s'ouvrent tout à la fois le vagin et l'urètre (ostium large de 2 cm). Orienté obliquement en direction dorso-crâniale, il possède comme le vagin des parois très distensibles. L'urètre s'y ouvre ventralement juste en arrière de l'hymen. Les ruminants et la truie possèdent un diverticule suburétral ventral dont il faut tenir compte pour le sondage de la vessie. De part et d'autre du méat urinaire, se trouvent chez les ruminants les conduits de Gartner, reliquats des conduits mésonéphrotiques, plus ou moins allongés en direction du vagin. Caudalement, à mi-longueur du vestibule s'ouvrent les deux orifices des glandes vestibulaires majeures ou glandes de Bartholin. Ce système se trouve complété par des glandes vestibulaires mineures.

L'irrigation du vestibule est assurée par les artères vaginale et honteuse interne. Son innervation provient du nerf honteux et du plexus pelvien.

Fonction de glandes de Bartholin : Leurs sécrétions auraient pour rôle de lubrifier les voies génitales externes et de par leurs composants attireraient les partenaires sexuels. Cette glande est absente chez la jument, la chèvre et la truie. Elle est inconstante chez la brebis.

I.2 Lavulve

Elle constitue la partie externe de l'appareil génital femelle. Elle occupe la partie ventrale du périnée. Elle est constituée de deux lèvres qui délimitent la fente vulvaire. Les deux lèvres se raccordent sur deux commissures, l'une dorsale séparée de l'anus par ce que l'on appelle avant le « périnée gynécologique » et l'autre ventrale plus épaisse et saillante située ventralement par rapport au bord postérieur de l'arcade ischiatique ou « mont de Vénus ». C'est au niveau de cette commissure ventrale que se trouve situé sous un repli de la muqueuse le clitoris (5 à 6 mm de diamètre mais 10 à 12 cm de longueur) et son muscle rétracteur. Chaque lèvre de la vulve comporte une partie cutanée externe, une partie muqueuse interne et un muscle constricteur responsable de la coaptation parfaite des lèvres vulvaires. L'irrigation de la vulve est assurée par des branches de l'artère honteuse externe. Son innervation provient principalement des nerfs honteux.

Fonction :

Elle assure la fermeture anatomique du vagin de manière à minimiser l'entrée de matières étrangères dans le vagin.

II. Le vagin

C'est un conduit impair et médian, très dilatable d'une longueur moyenne de 30 cm chez la vache prolongeant vers l'avant le vestibule du vagin, s'insérant crânialement autour du col utérin ménageant ainsi autour du col un cul de sac circulaire plus ou moins profond selon les individus appelé le fornix du vagin (absent chez la truie mais fort développé chez la jument). La muqueuse vaginale forme des plis longitudinaux peu visibles mais surtout des plis radiaires formant une collerette de trois à cinq replis entourant l'ouverture vaginale du col. Vers l'arrière, le vagin communique avec le vestibule vaginal par l'ostium du vagin dont le pourtour est marqué par un vestige de l'hymen, cloison mince et incomplète de développement variable plus souvent distinct chez la jument et la truie que chez les ruminants. La séreuse ne recouvre que très partiellement le vagin chez les ruminants et la truie (cul de sac recto-vaginal dorsal ou cul de sac de Douglas et cul de sac vésico-vaginal ventral. Chez la jument le cul de sac de Douglas recouvre le tiers antérieur du vagin. La musculuse est peu développée. La muqueuse comporte un épithélium stratifié pavimenteux. Le nombre de ses couches cellulaires augmente pendant l'œstrus. L'irrigation est assurée par l'artère vaginale. L'innervation sympathique est assurée par le nerf hypogastrique et l'innervation parasympathique par les nerfs sacraux.

Fonction :

Le vagin est l'organe copulateur pendant l'accouplement naturel dans la plupart des espèces et représente le canal de naissance pendant la parturition.

Le fornix du vagin est le Site de dépôt de sperme pendant l'accouplement naturel chez la vache, brebis, chatte, et chienne. Chez la jument, le fornix du vagin est souple et légèrement ouvert. Pendant l'accouplement, le pénis de l'étalon la presse contre lui et le sperme est effectivement forcé dans le col et se jette dans l'utérus. Le fornix sécrète une grande quantité de mucus pendant l'œstrus chez certaines espèces.

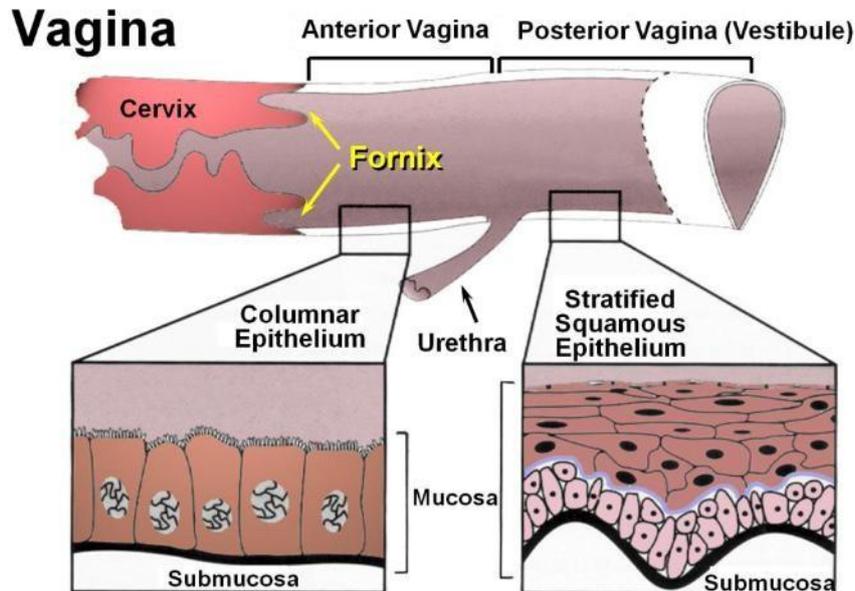


Figure 02 : Histologie du vagin

III. L'utérus

Communément aussi appelé matrice (Metra), l'utérus est l'organe de la gestation. Organe creux, il se compose de deux cornes, d'un corps et d'un col. Il est de type **duplex** chez la lapine, les deux cornes utérines s'abouchant séparément au niveau du vagin. Il est de type **bipartitus** chez la truie et les ruminants, les deux cornes étant unifiées caudalement sur une petite portion ou corps utérin. Il est de type **bicornis** chez la jument, le corps étant de longueur pratiquement égale à celle des cornes. Il est dit **simplex** chez la femme, les cornes étant pratiquement absentes.

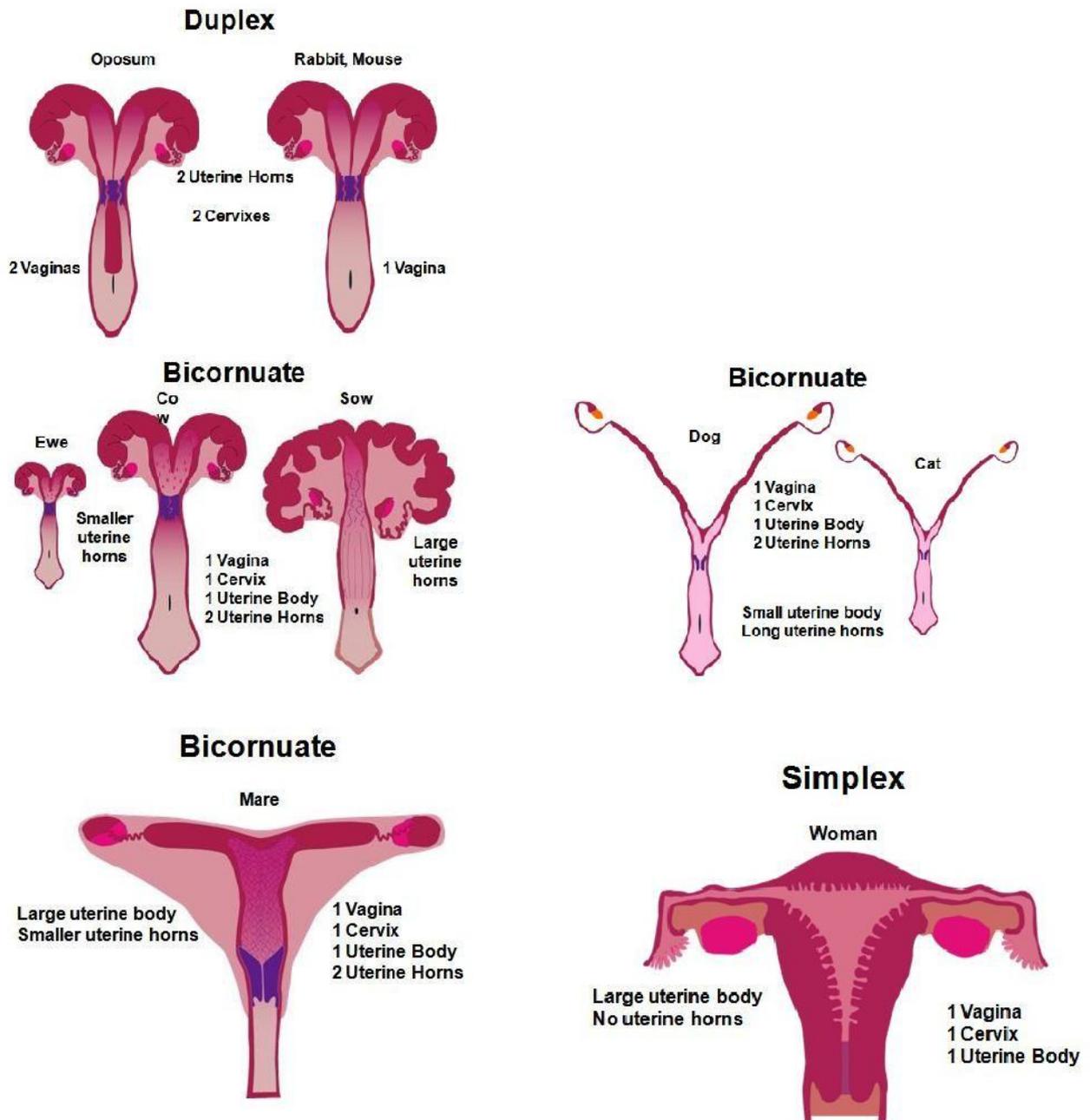


Figure 03 : Différents types de l'utérus

Isolé, l'utérus pèse en moyenne 400 grammes (200 à 550 grammes) et représente 1/1500^{ème} du poids vif de l'animal.

La paroi de l'utérus se compose de trois tuniques une séreuse ou périmètre, une musculieuse ou myomètre et une muqueuse ou endomètre. Le périmètre se prolonge sur les ligaments larges. Le myomètre se compose en fait de trois couches une superficielle longitudinale, une moyenne renfermant un important plexus vasculaire et une profonde de type circulaire. Ces couches se prolongent au niveau du corps et du col mais relativement peu au niveau du vagin. Il existe de larges différences entre espèces. L'endomètre comporte un épithélium simple à

cellules ciliées et non ciliées de type sécrétoire et une propria épaisse aussi qualifiée de stroma endométrial présentant comme l'épithélium de grandes variations au cours du cycle. L'épaisseur et l'œdème de la propria diminuent au cours de la phase progestéronique du cycle et augmentent au cours de la phase oestrogénique. Cela contribue avec et surtout les contractions myométriales à rendre l'utérus plus tonique en phase œstrale. Le développement glandulaire au niveau de l'endomètre suit une évolution inverse. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques de l'endomètre s'accroissent beaucoup au cours de l'œstrus et du metoestrus. Un liquide interstitiel envahit alors la couche profonde de l'endomètre qui devient œdémateuse. Parfois, des capillaires se rompent et des suffusions sanguines apparaissent. Elles sont éliminées avec le mucus. Au niveau du col, la muqueuse est fort différente de l'endomètre proprement dit. Plus mince, dépourvue de glandes, elle ne présente que peu de modifications au cours du cycle. Le col ne renferme chez la vache que peu de fibres musculaires. Sa consistance fibreuse tirant son origine de l'abondance de tissu fibreux. Les cornes utérines et le corps utérin sont fixés à la paroi dorsale de l'abdomen et du bassin par les ligaments larges. Constitués de deux lames péritonéales conjonctives, ils renferment également une importante vascularisation et des fibres élastiques impliquées dans le déplacement de l'utérus en fin de gestation voir dans certaines anomalies topographiques. L'irrigation de l'utérus est assurée principalement par l'artère utérine qui naît de l'artère iliaque interne. L'artère utérine présente deux ou trois branches dont le développement est beaucoup plus important chez les espèces polytoques. Cette irrigation se trouve complétée par une branche de l'artère vaginale (irrigation du col et du corps utérin) et accessoirement d'une branche de l'artère ovarique. En cours de gestation, se développe sur les côtés du vagin une anse intrapelvienne (rameau caudal de l'artère utérine), portion vaginale de l'artère utérine, particulièrement mobile qui devient frémissante (thrill) à partir du 4^{ème} mois de gestation. L'innervation est surtout assurée par des fibres sympathiques voire parasympathiques.

Fonctions majeures de l'utérus :

- Transport du sperme : les œstrogènes provenant des ovaires stimule les contractions myométriales pour aider au transport des spermatozoïdes vers les oviductes durant l'œstrus. Pendant le transport du sperme, il assure la capacitation des spermatozoïdes.
- Régulation du Corpus Luteum (CL) : les glandes utérines sécrètent la prostaglandine F2 α (PG F2 α), qui provoque la régression du CL et régule le cycle œstral.
- Développement embryonnaire et attachement placentaire
- Parturition et involution post-partum

III.1 Le col utérin ou cervix est peu discernable en surface. Il est beaucoup plus long que le corps utérin chez la truie (14 à 18 cm) et chez la vache (10 cm environ) que chez la jument (5 à 8 cm). Le canal cervical est tapissé de plis muqueux longitudinaux fragmentés par 4 replis circulaires ou fleurs épanouies dont le premier crânial entoure l'ouverture du col dans le corps utérin et dont le dernier distal constitue l'ouverture vaginale du corps utérin.

Fonction :

- Site de dépôt de sperme
- Représente un réservoir de spermatozoïdes chez certaines espèces et aide à transporter

le sperme de l'extrémité crânienne du col vers la lumière utérine.

- Production de mucus chez la vache et la brebis, mais dans une moindre mesure chez la truie et la jument.
- Scellé pendant la gestation avec une substance « colle-like », le bouchon muqueux, pour servir de barrière à l'utérus chez la plupart des espèces.
- Sert de canal de naissance pendant la parturition

III.2 Le corps utérin est beaucoup plus court chez la vache (3 cm) et la truie (5 cm) que chez la jument (16 cm). Sur ses bords latéraux se prolonge le ligament large.

III.3 Les cornes utérines, d'une longueur de 35 à 45 cm, se rétrécissent progressivement en direction des oviductes auxquels elles se raccordent sous la forme d'une inflexion en S. Elles ont en effet un diamètre de 3 à 4 cm à leurs bases et de 5 à 6 mm à leurs extrémités. Incurvées en spirale, leurs apex sont très divergents et situés latéralement à peu près dans l'axe de la spirale. Cette disposition positionne les ovaires à hauteur du col de l'utérus. Leur bord mésométrial (petite courbure) est concave et situé dorsalement chez la jument mais ventralement chez les ruminants. Leur bord libre ou grande courbure est convexe et situé à l'opposé du précédent. Les deux cornes sont unies à leur base par deux ligaments intercornuaux l'un ventral et l'autre dorsal plus court que le précédent. Intérieurement, les deux cornes débouchent séparément dans la cavité du corps utérin de part et d'autre du voile utérin, prolongation interne de la partie séparant les deux cornes. L'endomètre est gris rougeâtre et présente le plus souvent quatre rangées longitudinales de caroncules plus saillantes si la femelle a été gestante, dépourvues de glandes, arrondies ou ovalaires légèrement déprimées en leur centre chez les vaches, dont le volume augmente de manière considérable pendant la gestation pour former avec le cotylédon fœtal un placentome.

IV. L'oviducte

Encore appelé trompe utérine ou salpinx ou trompes de Fallope, il constitue la partie initiale des voies génitales femelles. Il reçoit l'ovocyte, s'y déroule la fécondation et les premiers stades (J1 à J4 de gestation) du développement de l'embryon. Très flexueux, l'oviducte a une longueur de 30 cm chez la vache et la jument et un diamètre de 3 à 4 mm. Il se compose d'un infundibulum s'ouvrant sur la bourse ovarique, d'une ampoule bien identifiable chez la jument, et d'un isthme de diamètre de 2 mm se raccordant progressivement à la corne utérine. L'oviducte comporte une séreuse, une musculieuse et une muqueuse.

Fonction :

- Transport des spermatozoïdes et des ovocytes vers site de la fécondation via les contractions des muscles lisses
- Limite le nombre de spermatozoïdes pour prévenir polyspermie.
- Enlèvement des ovocytes de la surface de l'ovaire par des cils appelés fimbria sur l'infundibulum.
- Fournit un environnement adéquat nécessaire à l'ovocyte (s) et le début du développement embryonnaire.

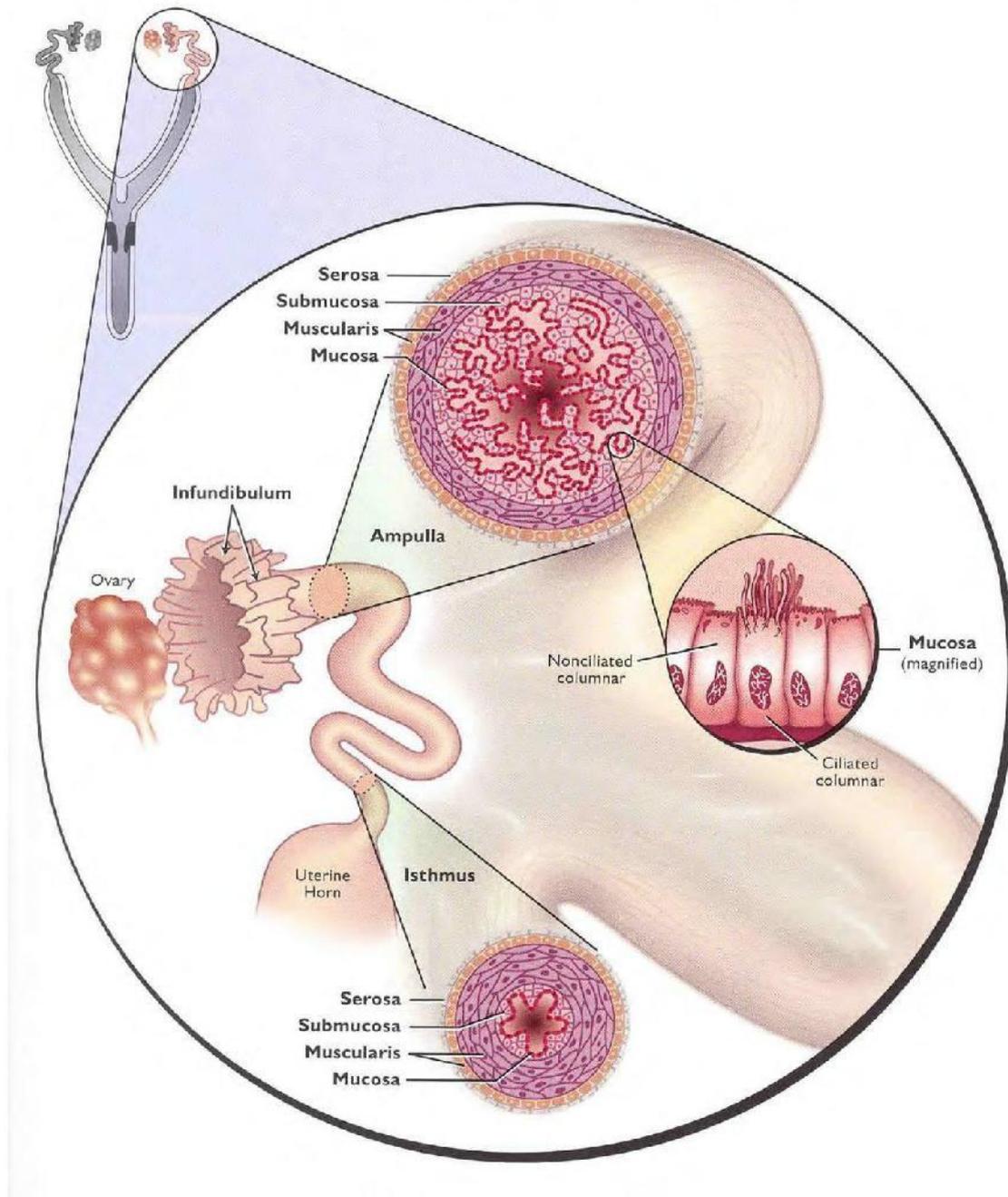


Figure 04: L'oviducte et ses structures histologiques

V. Les ovaires et la fonction ovarienne

L'ovaire subit au cours de la première moitié de la gestation une migration qui l'amène au voisinage du pubis. Son poids de 1 à 2 g à la naissance est de 4 à 6 g à la puberté et d'une quinzaine de g chez l'adulte (10 à 20 g). En général l'ovaire droit est 2 à 3 g plus lourd que l'ovaire gauche. Les dimensions de l'ovaire varient en fonction du développement de ses structures fonctionnelles. En moyenne, sa longueur est de 35 à 40 mm, sa hauteur de 20 à 25 mm et son épaisseur comprise entre 15 et 20 mm. Il a une forme aplatie, ovoïde en forme d'amande. Il comporte un bord libre et un bord sur lequel se fixe le mésovarium, zone du hile recevant une importante vascularisation. L'ovaire comporte une zone vasculaire centrale (medulla) et une zone parenchymateuse périphérique (cortex). L'ensemble est délimité par une albuginée d'une part et par un épithélium superficiel de cellules cubiques plus en surface. Cette zone vasculaire est plus mince et périphérique chez la jument. Dans cette espèce le bord libre présente une échancrure appelée fosse d'ovulation au niveau de laquelle de fait de manière exclusive l'ovulation.

La bourse ovarique est délimitée par le mésovarium d'une part, élément de suspension de l'ovaire) et par le mésosalpinx fixant l'oviducte à proximité de l'ovaire.

L'irrigation de l'ovaire est assurée par l'artère ovarique issue de la partie caudale de l'aorte abdominale. Elle délègue avant d'atteindre l'ovaire une petite branche utérine. Au terme de nombreuses ramifications, elle atteint le hile de l'ovaire au travers du mesovarium. On précisera la coexistence étroite entre la veine utérine d'une part et l'artère ovarique d'autre part. Ce plexus est directement impliqué dans la régulation du cycle, la prostaglandine F2alpha passant chez la vache directement de la veine utérine dans l'artère ovarienne.

L'ovaire renferme de manière plusieurs types d'organites physiologiques : les follicules d'une part et les corps jaunes d'autre part. Dans l'un et l'autre cas, il en existe en effet de plusieurs types présentant chacun leurs caractéristiques anatomiques mais aussi hormonales.

Chez les mammifères, la fonction de l'ovaire est de produire à chaque ovulation un ou plusieurs ovocytes fécondables et de créer un environnement hormonal propice au démarrage éventuel d'une gestation. Au sein de l'ovaire, deux processus de développement étroitement imbriqués, l'ovogenèse et la folliculogenèse, déterminent le nombre et la qualité des ovocytes produits. Ces processus, initiés pendant la vie fœtale, se poursuivent pendant toute la vie de la femelle et sont étroitement contrôlés à chacune de leurs étapes par de nombreux facteurs hormonaux et environnementaux.

V.1 Ovogenèse (production de gamètes femelles fécondables) et folliculogenèse (développement des follicules ovariens)

V.1.1 Relation ovogenèse / folliculogenèse

L'ovogenèse est d'autant plus complexe qu'elle s'imbrique dans un autre processus de développement, la folliculogenèse, avec laquelle elle entretient des liens étroits. Ainsi, le follicule apporte à l'ovocyte qu'il renferme l'environnement nécessaire à sa croissance et à l'acquisition de sa compétence à la fécondation et au développement embryonnaire. A l'inverse, la promotion du développement folliculaire par l'ovocyte a été longtemps ignorée, mais est maintenant bien.

L'ensemble des connaissances actuelles confirme que l'ovogenèse est absolument indissociable de la folliculogenèse.

V.1.2 Aspect cinétique et morphologique :

Chez les mammifères, la colonisation des crêtes génitales par les cellules germinales primordiales initie un programme de développement mâle (la spermatogenèse) ou femelle (l'ovogenèse) dans les gonades fœtales. L'orientation de ce programme est conditionnée par le caryotype (présence ou absence d'un chromosome Y) des cellules somatiques de la gonade et son déroulement est le résultat d'interactions complexes entre cellules germinales et somatiques.

Chez les mammifères, la méiose qui aboutit à la formation de gamètes haploïdes, ou ovules, débute au stade fœtal, se bloque au stade de prophase de première division méiotique lors de la formation des follicules ovariens, puis reprend à l'ovulation pour se bloquer à nouveau au stade de métaphase de deuxième division méiotique, stade auquel l'ovocyte mature est expulsé dans les voies génitales femelles.

Ce dernier blocage ne sera levé qu'à la fécondation si elle a lieu, et l'ovule est donc une cellule «fugace et rare».

Chez la femelle, les cellules germinales, appelées ovogonies, prolifèrent dans les cordons ovigères, jusqu'à leur entrée en prophase méiotique qui marque l'arrêt de leur accroissement numérique. La prophase méiotique se poursuit dans les ovocytes primaires et se bloque au stade diplotène (dit aussi vésicule germinale) tandis que chaque ovocyte s'entoure d'une couche de cellules somatiques, les cellules de granulosa, pour former un follicule primordial. Habituellement localisé en périphérie de l'ovaire, le follicule primordial représente le stade folliculaire quiescent. L'ovocyte, de diamètre compris entre 20 et 35 μm , se trouve bloqué au stade diplotène de la prophase de sa première division méiotique (ovocytes primaires) par un polypeptide produit par la granulose des follicules primaires et secondaires: l'OMI (Oocyte Meiosis Inhibitor).

Ces étapes se déroulent pendant la vie fœtale ou néonatale chez tous les mammifères (figure). Une fois constituée, la réserve ovarienne de follicules primordiaux s'épuise au cours du temps sous l'action de deux ensembles de mécanismes, l'un (prédominant pendant la vie fœtale et néonatale) conduisant à l'apoptose ovocytaire, l'autre (existant toute la vie jusqu'à

épuisement éventuel de la réserve au moment de la ménopause chez la femme) conduisant au développement folliculaire, ou folliculogénèse.

La folliculogénèse est un processus continu qui se termine par la dégénérescence (ou atresie) de plus de 99% des follicules en croissance, l'ovulation étant un événement exceptionnel. En raison de sa longue durée de vie, l'espèce humaine est la seule pour laquelle l'épuisement complet de la réserve ovarienne est observable en conditions physiologiques normales.

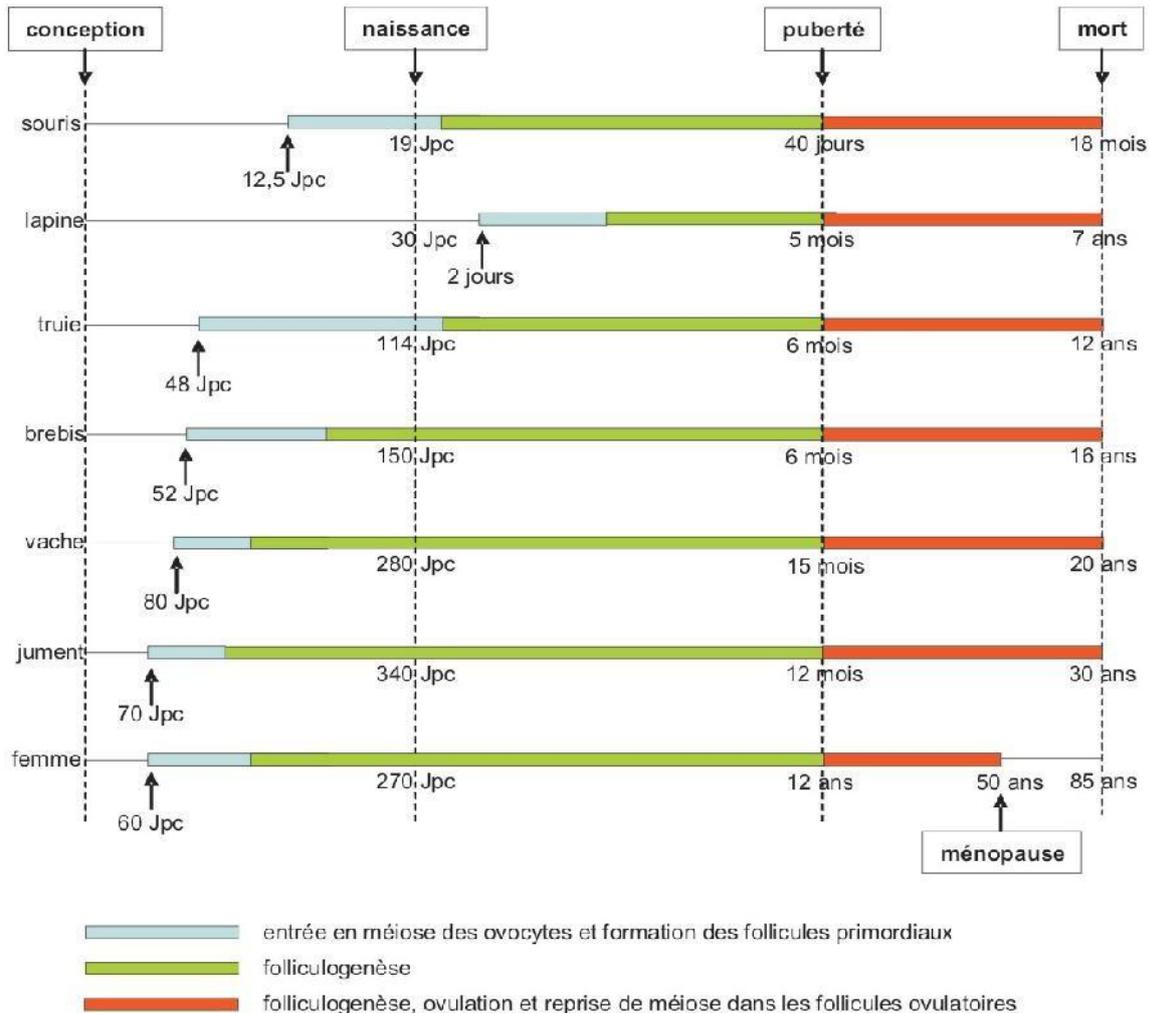


Figure 05 .Ovogenèse et folliculogénèse au cours de la vie chez différents mammifères.
 Jpc : Jours post-conception. D'après Mauléon 1969 et Monniaux et al 1997.

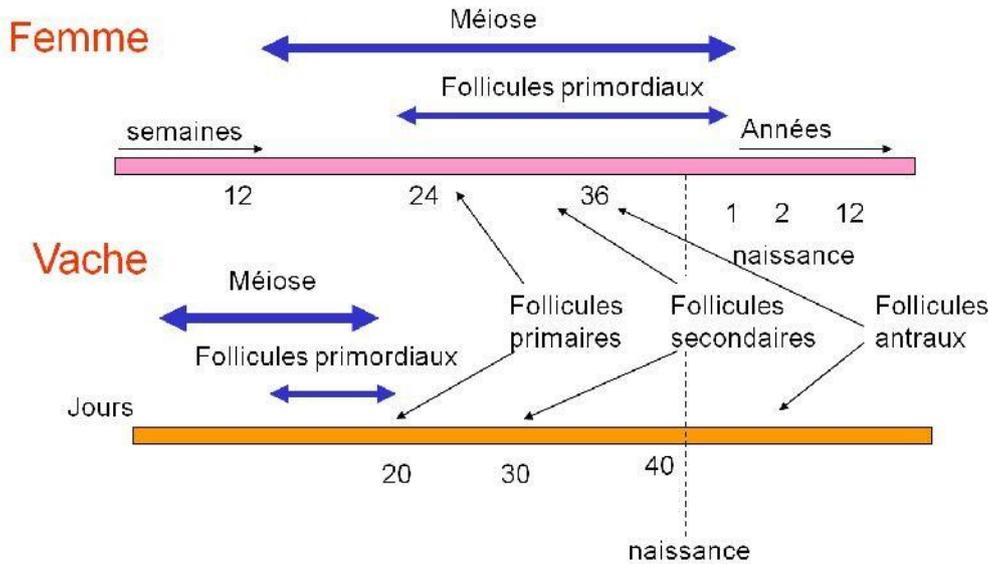


Figure 06 : Cinétique de la folliculogénèse chez la femme et la vache

L'initiation de la croissance folliculaire se caractérise par l'augmentation de volume de l'ovocyte et l'entrée en prolifération des cellules de granulosa qui acquièrent une forme cuboïdale dans *les follicules primaires*.

Le follicule primaire se caractérise par l'augmentation du volume de l'ovocyte et par l'agencement à sa surface d'une couche régulière de cellules cubiques. C'est durant cette période que l'ovocyte synthétise et sécrète les glycoprotéines qui donneront naissance à une enveloppe hyaline poreuse: la zone pellucide. D'une épaisseur d'une dizaine de microns, elle est constituée à 95 % de trois glycoprotéines, organisées en longs filaments interconnectés, appelées ZP1, ZP2, ZP3. La ZP3 forme avec la ZP2 des filaments qui sont pontés par la ZP1. Seule la glycoprotéine ZP3 est reconnue par le spermatozoïde et déclenche la réaction acrosomique. La ZP2 intervient lors de la fécondation en fixant transitoirement la tête du spermatozoïde pendant que celui-ci traverse la zone pellucide. La ZP1, composant le moins abondant (10 %), assure la stabilité de la zone pellucide jusqu'au stade blastocytaire. Le diamètre du follicule primaire est compris entre 60 et 80 μm et celui de l'ovocyte qu'il renferme entre 30 et 40 μm .

A partir de deux couches de cellules de granulosa, le follicule est appelé *follicule secondaire ou préantral*, il s'entoure d'une ébauche de thèque interne et la zone pellucide entourant l'ovocyte s'épaissit ; elle est bien différenciée. Néanmoins tout au long du développement folliculaire, l'ovocyte et les cellules de granulosa qui l'entourent gardent un contact étroit grâce à l'existence de prolongements cytoplasmiques des cellules de granulosa qui traversent la zone pellucide et viennent s'apposer contre la membrane plasmique de l'ovocyte. La présence de jonctions communicantes («*gap junctions*») à ces niveaux de contact est responsable d'un véritable couplage métabolique entre ces deux types cellulaires, permettant des échanges d'ions et de petites molécules (Poids Moléculaire < 1 kD).

Quand le follicule atteint une taille voisine de 0,2 mm de diamètre, une cavité, appelée

antrum, se forme à l'intérieur de la granulosa. C'est dans l'antrum que s'accumulent les produits de sécrétion des cellules folliculaires (granulosa et thèque), ainsi que les substances plasmatiques diffusant librement à partir des capillaires sanguins qui irriguent la thèque. A ce stade, le **follicule à antrum**, appelé aussi **follicule tertiaire**, comporte une thèque externe, une thèque interne séparée de la granulosa par la lame basale et un ovocyte entouré d'un massif de cellules appelé *cumulus*.

Au cours du développement terminal du follicule à antrum, la taille de l'ovocyte n'augmente plus guère, la prolifération des cellules de granulosa diminue progressivement, et la croissance folliculaire jusqu'au stade **préovulatoire** s'effectue essentiellement par accroissement du volume de l'antrum.

Le follicule préovulatoire est caractérisé par :

- Taille maximale
- Atrésie des follicules de taille immédiatement inférieure
- Rapport E2/PRG élevé
- Récepteurs à LH cellules granulosa
- Production élevée d'inhibine
- Augmentation du flux sanguin

Cependant, l'immense majorité des follicules n'atteint jamais le stade préovulatoire. L'atrésie folliculaire débute par l'apoptose de l'ovocyte dans les follicules primaires et préantraux, et par l'apoptose des cellules de granulosa dans les follicules à antrum. Dans ces cellules, la phase finale de l'apoptose est visible sous forme d'agrégats d'ADN, les grains de pycnose.

La durée totale du développement folliculaire varie d'une vingtaine de jours chez les rongeurs à plusieurs mois chez les mammifères de grande taille, dont la femme. Dans chaque espèce, le développement des follicules jusqu'à l'apparition de l'antrum est très lent et représente au moins 75% de la durée totale du développement folliculaire (tableau). Le développement des follicules à antrum, plus rapide, est cependant plus long que la durée d'un cycle sexuel pour toutes les espèces de mammifères, sauf chez les rongeurs où elle correspond exactement à la durée du cycle.

Tableau 01 : Principales caractéristiques du follicule bovin aux différents stades de son développement.

stade folliculaire	nombre de cellules folliculaires	structures en formation	diamètre folliculaire (µm)	diamètre ovocytaire (µm)
• primordial	• 30 cellules aplaties	• membrane basale	30-50	20-35
• primaire	• une couche de cellules (27-58) cuboïdales	• membrane de Slavjanski	40-60	30-40
• secondaire	• couches multiples de cellules	• zone pellucide, • thèques	200-300	60
• tertiaire	• couches multiples de cellules	• <i>Cumulus oophorus</i>		100-130
• stade préovulatoire ou de "de Graaf"	• couches multiples de cellules • différenciation des cellules folliculaires en cellules de granulosa et <i>cumulus</i>	• acquisition de la compétence ovocytaire, • reprise de la méiose	2.10 ⁴	150

Tableau 02 : Durée du développement folliculaire (en jours) chez différents mammifères.

Espèce	Durée totale du développement folliculaire	Durée de développement des follicules à antrum
Souris, Rate, Hamster	19 à 22	3 à 4
Lapine	97	10
Brebis	180	44
Vache	ND	22 à 42
Jument	120	35
Femme	> 200	50

ND : non déterminé.

V.1.3 Les étapes-clés de la folliculogénèse et du développement ovocytaire

D'un point de vue fonctionnel, le développement folliculaire peut se subdiviser en deux phases successives : la folliculogénèse basale et la folliculogénèse terminale (figure).

V.1.3.1 La folliculogénèse basale (gonadotrope-indépendante)

Elle se déroule apparemment normalement en l'absence de FSH, ce qui est observable expérimentalement où le développement folliculaire se poursuit jusqu'à une taille limite, caractéristique de chaque espèce (tableau).

Tableau 03 : Diamètres folliculaires (en mm) aux principales étapes du développement folliculaire chez différents mammifères.

Espèce	Follicule primordial	Formation de l'antrum	Début de la folliculogenèse terminale	Acquisition des récepteurs de LH sur la granulosa	Ovulation
Rate	0,03 à 0,05	0,2	0,2	0,5	0,6 à 0,8
Brebis	0,03 à 0,05	0,2	2	3 à 3,5	6 à 7
Truie	0,03 à 0,05	0,2	1	5	7 à 11
Vache	0,03 à 0,05	0,2	3 à 4	9	10 à 20
Jument	0,03 à 0,05	0,2	10	15	45
Femme	0,03 à 0,05	0,2	3 à 5	10 à 12	20

La folliculogenèse basale est contrôlée par de nombreux facteurs de croissance, d'origines ovocytaire et somatique, agissant essentiellement selon un mode paracrine de régulation. C'est au cours de cette phase que s'effectue l'essentiel de la croissance de l'ovocyte, à partir d'un diamètre initial de 20 à 30 microns, et que l'ovocyte acquiert la compétence méiotique, c'est-à-dire la capacité à reprendre la méiose (bloquée au stade diplotène/diacinèse) quand il est extrait de son follicule.

V.1.3.2 La folliculogenèse terminale

Elle est strictement dépendante de la présence de FSH et, pour les stades terminaux de maturation du follicule préovulatoire, de la présence de LH. L'apparition de récepteurs de LH sur les cellules de granulosa est la «signature» d'une maturité complète du follicule, qui devient apte à ovuler. Cette maturité finale est atteinte pour des tailles folliculaires variant entre 0,5 mm de diamètre chez les rongeurs et 15 mm de diamètre chez la jument (tableau 3). La folliculogenèse terminale est contrôlée essentiellement par FSH et LH, mais de nombreux autres facteurs (facteurs de croissance, matrice extracellulaire, protéases, stéroïdes), d'origine locale ou endocrine, agissent en synergie avec les gonadotropines pour réguler son déroulement. C'est au cours de cette phase que s'effectue la sélection du ou des follicule(s) destiné(s) à ovuler, grâce à un ensemble de mécanismes dont la finalité biologique est de réguler le nombre d'ovulations caractéristique de chaque espèce et de chaque race. En début de folliculogenèse terminale, l'ovocyte termine sa croissance pour atteindre un diamètre de 80 à 125 microns selon les espèces. Puis il subit des remaniements chromatiniens associés à l'acquisition de la compétence au développement, c'est-à-dire la capacité à assurer un développement embryonnaire normal après fécondation.

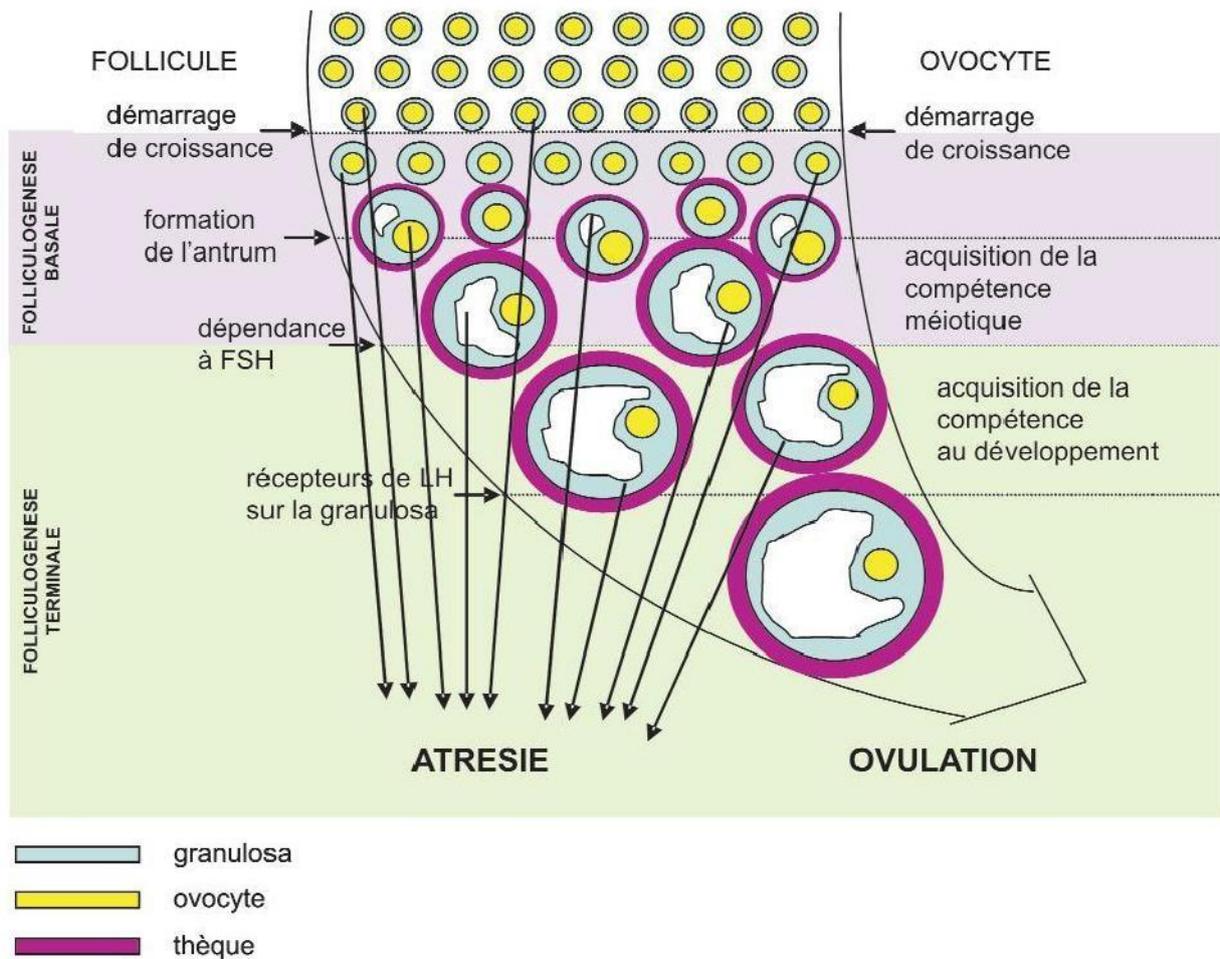


Figure 07 : Principales étapes du développement folliculaire et de la maturation ovocytaire.

V.1.4 Changements fonctionnels dans les cellules somatiques et l'ovocyte au cours de la folliculogénèse

De nombreux changements fonctionnels, aussi bien dans les cellules somatiques du follicule que dans l'ovocyte, accompagnent le développement folliculaire.

Lors du démarrage du développement folliculaire, les cellules de granulosa entrent en prolifération. Leur activité de prolifération atteint un maximum en fin de folliculogénèse basale, stade pendant lequel près de 100% des cellules sont proliférantes. Parallèlement, ces cellules de granulosa synthétisent de nombreux facteurs de croissance (EGF : epidermal growth factor, FGF : fibroblast growth factor, AMH : anti-Mullerian hormone) et des cytokines (KITLG : KIT ligand).

Les récepteurs de FSH apparaissent dans la granulosa des follicules primaires, leur nombre augmente légèrement et progressivement dans les follicules préantraux, reste stable dans les follicules à antrum et enfin diminue au stade préovulatoire. Les cellules de thèque interne expriment, dès leur formation, des facteurs de croissance, des récepteurs de LH, ainsi que des enzymes et des facteurs-clés de la stéroïdogénèse, permettant la synthèse de progestagènes et d'androgènes.

Au cours de la folliculogenèse terminale, les cellules de granulosa perdent progressivement leur activité de prolifération et de synthèse d'AMH, et se différencient en cellules stéroïdogènes par l'apparition et l'augmentation de l'expression des gènes qui code l'enzyme aromatasase, permettant la synthèse d'œstradiol à partir des androgènes d'origine thécale.

Simultanément, ces cellules de granulosa deviennent sensibles à LH (apparition et augmentation brutale des récepteurs de LH, LHCGR : luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor). En fin de cycle ovarien, le pic préovulatoire de LH induit d'importants changements fonctionnels dans les cellules de granulosa et de thèque du follicule préovulatoire, conduisant à leur lutéinisation et à la formation du corps jaune.

En parallèle avec le démarrage de sa croissance, l'ovocyte initie une intense activité transcriptionnelle. Une partie des ARN supporte la synthèse protéique pour assurer le métabolisme de l'ovocyte.

L'activité transcriptionnelle ralentit lorsque l'ovocyte approche de son diamètre maximal, jusqu'à devenir indétectable.

Cette période de fin de croissance ovocytaire coïncide avec l'acquisition de propriétés fonctionnelles.

L'ovocyte semble acquérir d'abord la compétence à reprendre la méiose (lorsqu'il atteint environ 80% de sa taille maximale) puis, à partir d'un diamètre folliculaire caractéristique de chaque espèce, l'aptitude à soutenir le développement précoce de l'embryon.

Quoi qu'il en soit, la compétence de l'ovocyte semble associée à l'évolution vers une configuration chromatiniennne condensée en un anneau périnucléolaire, qui coïncide avec l'inactivation des ARN polymérase. En fin de folliculogenèse, l'expression génique repose essentiellement sur le contrôle post-transcriptionnel de la réserve d'ARN.

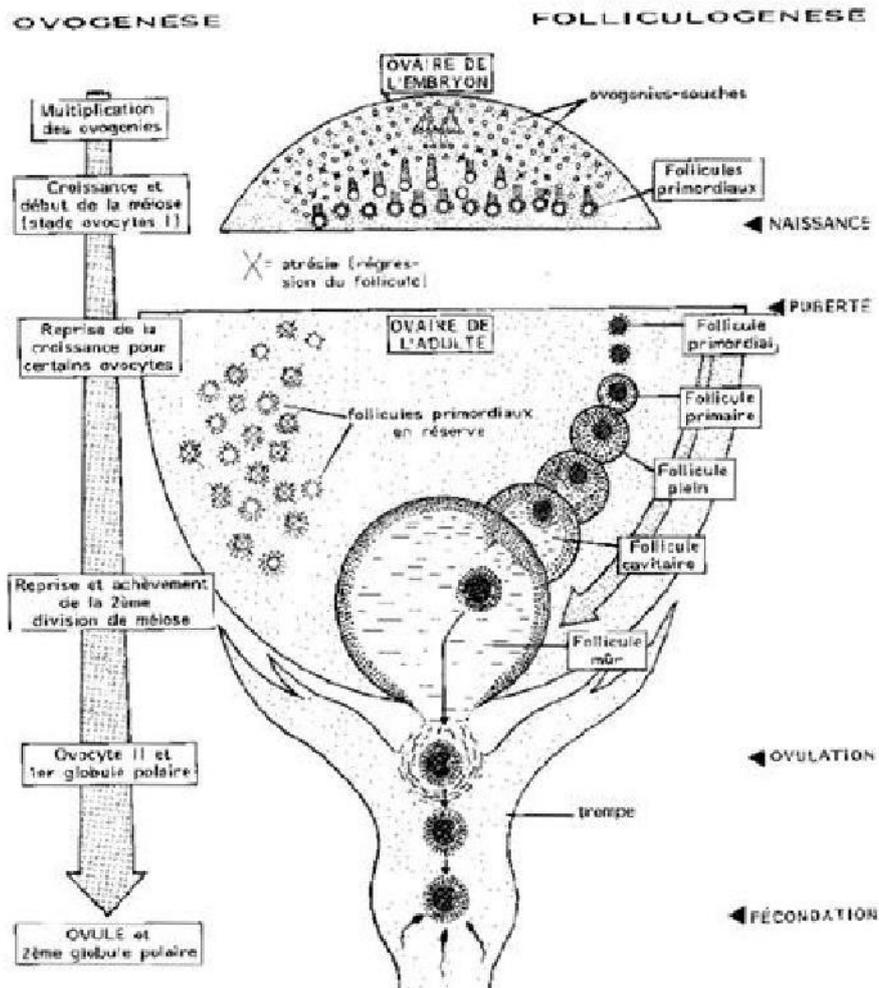


Figure 08: La chronologie de l'ovogenèse dans l'ovaire.

V.1.5 Régulation du développement folliculaire

Chaque étape du développement folliculaire semble dépendre, pour son bon déroulement, de la présence de facteurs-clés. Actuellement certain auteurs ont proposer que ces facteurs sont les BMP, le KITLG et l'AMH pour le démarrage de croissance folliculaire, l'IGF et l'insuline pour la transition entre développement folliculaire basal et terminal, la FSH pour le début du développement folliculaire terminal et la sélection du follicule préovulatoire, et la LH pour le développement final de ce follicule, la maturation ovocytaire et l'ovulation.

V.1.5.1 Régulations du démarrage de croissance folliculaire et du développement folliculaire basal

Les principales régulations du développement folliculaire basal sont schématisées dans la figure ci-dessous.

V.1.5.1.1 Interactions cellules somatiques- ovocyte au cours de la mise en place de la réserve de follicules primordiaux et du démarrage de croissance folliculaire

L'effectif de la réserve de follicules primordiaux détermine la longévité de la fonction ovarienne. Il résulte vraisemblablement de l'existence, dans l'ovaire fœtal, d'un dialogue

moléculaire étroit entre cellules somatiques et cellules germinales, mais les acteurs et les mécanismes en sont encore très mal connus.

Une fois les follicules primordiaux formés, certains vont démarrer leur croissance immédiatement et d'autres vont attendre, pendant plusieurs mois ou plusieurs années, un signal de démarrage de nature encore inconnue.

Les chercheurs ignorent si ce signal provient de l'ovocyte, des cellules de granulosa qui l'entourent (cytokine KITLG), du cortex ovarien qui renferme les follicules primordiaux, ou s'il est endocrinien.

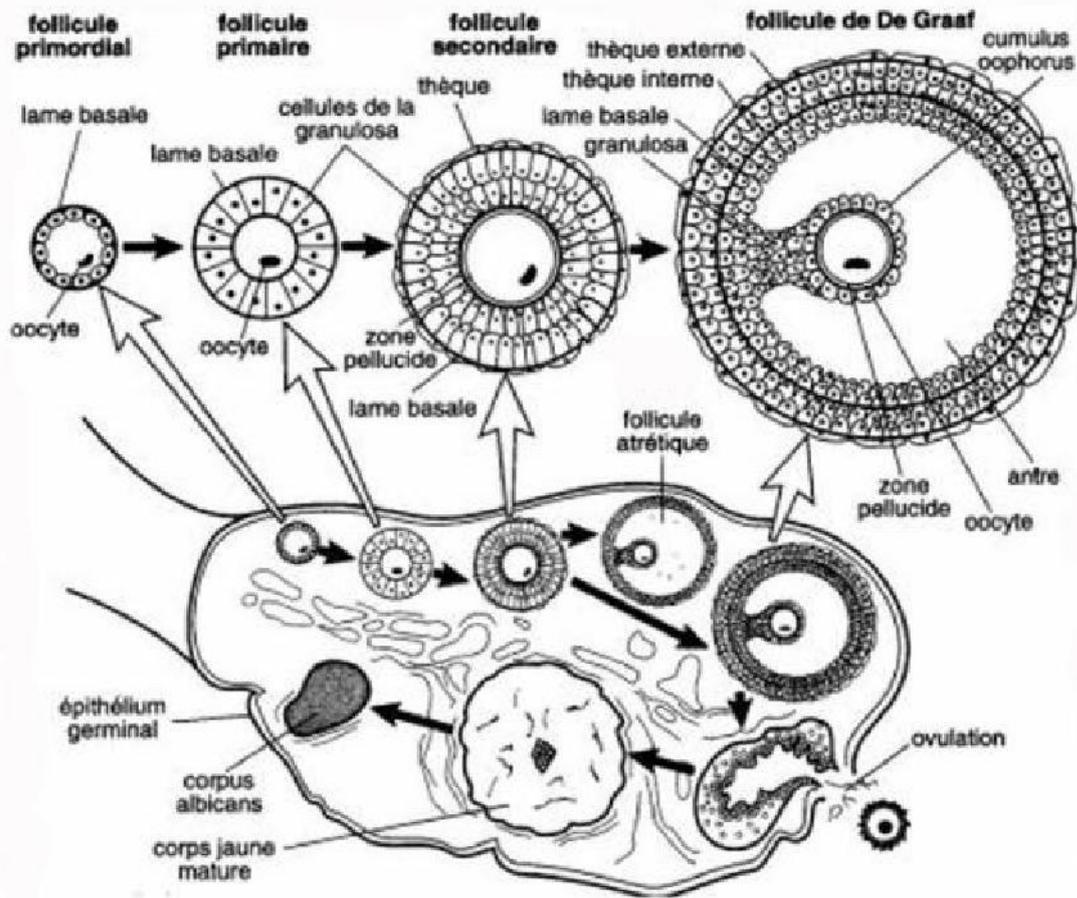


Figure 09 : Stades de développement folliculaires

V.1.5.1.2 Interactions cellules somatiques- ovocyte au cours de la folliculogénèse basale

Dès le stade de follicule primaire, l'ovocyte exprime et sécrète les facteurs BMP15 (bonemorphogeneticprotein15) et GDF9 (growth differentiation factor 9) qui stimulent la prolifération des cellules de granulosa et favorisent leur survie.

En retour, les cellules de granulosa participent à la croissance ovocytaire parla production de KITLG, dont l'expression est modulée par BMP15 et GDF9 d'origine ovocytaire.

L'existence d'un couplage métabolique entre ovocyte et granulosa constitue un autre élément déterminant du dialogue entre ces deux types cellulaires. Par exemple, l'ovocyte contrôle le

transport actif d'acides aminés dans les cellules de cumulus, et ces acides aminés peuvent être ensuite transférés à l'ovocyte par l'intermédiaire de jonctions communicantes.

Les cellules thécales contribuent aussi à la régulation du développement folliculaire basal par la sécrétion d'androgènes (testostérone) et de nombreux facteurs de croissance (BMP4, BMP7, FGF7, EGF, TGF : transforming growth factor,...) capables de stimuler la prolifération des cellules de granulosa. L'activité des cellules de thèque est elle-même régulée par des facteurs sécrétés par les cellules de granulosa, en particulier le KITLG.

V.1.5.1.3 Régulations endocrines

Le contrôle de la folliculogénèse basale s'effectue essentiellement selon un mode paracrine de régulation.

Néanmoins, le rôle modulateur de quelques facteurs endocriniens mérite d'être signalé. En premier lieu, l'AMH, sécrétée par les cellules de granulosa des follicules en croissance (mais pas des follicules primordiaux), jouerait un rôle déterminant de «gardien» de la réserve ovarienne.

D'autre part, même si le développement folliculaire peut se dérouler en absence de gonadotropines comme nous l'avons dit, les cellules folliculaires n'y sont pas pourtant insensibles. Ainsi expérimentalement, il est montré que la FSH, particulièrement, et LH sont capables de stimuler le développement folliculaire basal par leur action sur les cellules de granulosa et de thèque, des follicules préantraux respectivement.

V.1.5.2 Régulation de la transition vers le développement folliculaire terminal

Au cours des cycles sexuels, de modestes fluctuations de concentrations de FSH dans le sang régulent la transition vers le développement folliculaire terminal et le démarrage des vagues folliculaires.

L'insuline et l'IGF1 stimulent cette transition en augmentant la sensibilité folliculaire à FSH.

V.1.5.3 Les événements et la régulation du développement folliculaire terminal

V.1.5.3.1 Principaux facteurs régulateurs

Par définition, le développement folliculaire terminal est strictement dépendant de la présence de gonadotropines, et particulièrement de FSH qui en est le chef d'orchestre. Outre les gonadotropines, les principaux régulateurs de la croissance folliculaire terminale sont l'IGF1 et l'insuline, qui sensibilisent les follicules à FSH. En particulier, l'action synergique de FSH et d'IGF1 joue un rôle déterminant dans le début de la phase terminale de croissance, permettant l'émergence du futur follicule préovulatoire. Ensuite, la dominance du follicule préovulatoire est assurée par la LH, hormone à laquelle ce follicule est progressivement devenu hypersensible et qui prend le relais de la FSH.

Les gonadotropines FSH et LH agissent sur leurs cellules-cibles *via* leurs récepteurs membranaires spécifiques, respectivement FSHR et LHCGR.

V.1.5.3.2 Vagues folliculaires et mécanisme de sélection des follicules ovulatoires

Le développement folliculaire terminal se déroule sous forme de vagues folliculaires. Une vague folliculaire correspond à la croissance synchrone d'une cohorte de follicules, suivie de la sélection d'un ou plusieurs follicules appelés dominants, et de leur évolution vers l'ovulation ou de leur régression quand les conditions endocriniennes sont défavorables (phase lutéale du cycle ou gestation). Selon les espèces, une seule (femme, rongeurs, truie) ou plusieurs (brebis, vache, jument) vagues de développement folliculaire terminal sont observables au cours du cycle sexuel.

Dans toutes les espèces, la vague de développement folliculaire terminal qui aboutit à l'ovulation démarre au moment de la lutéolyse, l'ovulation ayant lieu en fin de phase folliculaire du cycle sexuel. La jument présente la particularité de pouvoir ovuler également pendant la phase lutéale du cycle.

Chez les mammifères domestiques, la croissance folliculaire se distingue en 3 phases (voir figure ci-après): soit la phase de recrutement, la phase de sélection et la dominance folliculaire.

a- La phase de recrutement :

Le recrutement est l'entrée en croissance terminale d'un groupe de follicules.

La croissance folliculaire terminale commence à 0,2 mm chez les rongeurs, 1-2 mm chez la truie, 2 mm chez la brebis, 3-5 mm chez la vache et la femme et 10 mm chez la jument. C'est la taille critique au-delà de laquelle la croissance du follicule est strictement dépendante de niveaux minimaux de FSH. Dans le cas d'une espèce mono-ovulante, le follicule qui va ovuler se trouve parmi un groupe de follicules qui atteignent «par hasard» cette taille au moment de la lutéolyse. Les teneurs sériques en FSH sont alors compatibles avec la poursuite de la croissance de ce groupe de follicules.

Ainsi, lors de chaque vague folliculaire, le démarrage synchrone d'un groupe de follicules en développement terminal est suivi d'une diminution des concentrations circulantes de FSH, en réponse à la rétroaction négative de l'œstradiol et de l'inhibine sécrétés par ces follicules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 10 et 11).

b- La phase de sélection :

La phase de sélection se caractérise par le choix du follicule qui deviendra dominant de la cohorte des follicules subordonnés. Les autres follicules entreront en atresie. Les follicules subordonnés en croissance se feront compétition pour devenir dominants. Pendant la phase de sélection, la dépendance gonadotrophique des cellules passe de la FSH à la LH. C'est la baisse de FSH qui conduit à l'apparition du follicule dominant, ainsi que l'apparition du récepteur LH sur celui-ci. Pendant la folliculogenèse terminale, la cohorte sera réduite au nombre d'ovulations caractéristiques à chaque espèce soit 15 à 20 chez la truie (espèce polyovulatoire), 1 chez la femme et la vache (espèce mono-ovulatoire).

c- La dominance :

Il n'y a plus de recrutement lors de la phase de dominance. Chez toutes les espèces, le follicule sélectionné pour être dominant semble être celui qui développe en premier les récepteurs à la LH en surface de ces cellules de la granulosa. La diminution de FSH serait engendrée par la sécrétion de facteurs de rétrocontrôles négatifs par le follicule dominant tel l'inhibine et l'œstradiol. Ces facteurs associés à la baisse de FSH empêcheraient le développement et provoquent l'atrésie des follicules subordonnés par le follicule dominant. Le follicule dit «dominant» ne souffre pas quant à lui de cette baisse des teneurs en FSH, puisqu'il induit, par rétroaction positive cette fois, *via* l'œstradiol, une forte augmentation de la fréquence des pulses de LH à laquelle il devient hypersensible, grâce à la très forte expression de récepteurs de LH dans ses cellules de granulosa.

Des facteurs de croissance, des protéines de liaisons tels les IGFs (IGFBP-2, -4, -5) ainsi que l'activine joueraient un rôle dans la sélection et la dominance folliculaire. Suite à une forte élévation des gonadotrophines, si le follicule dominant se développe en synchronie avec la phase folliculaire du cycle œstral (ce qui est obligatoire chez la truie et la femme), il s'ouvrira et libérera l'ovocyte : c'est l'ovulation. Sinon il rétrogradera par atrésie.

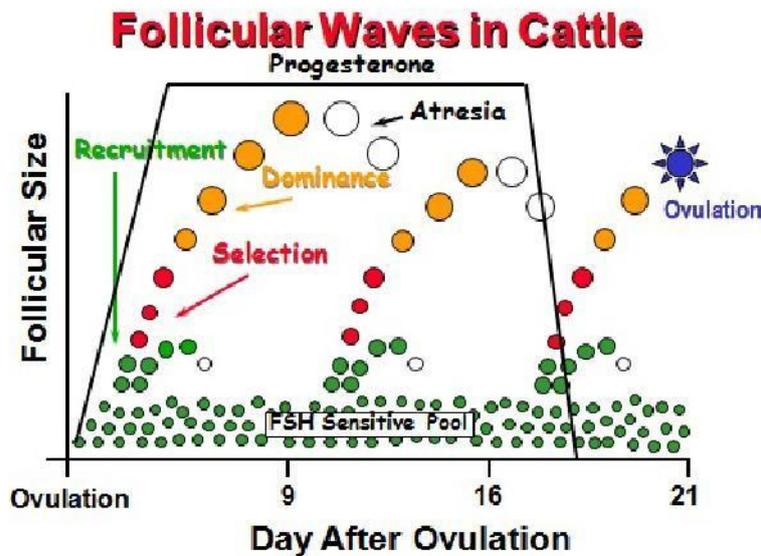


Figure 10 : Les vagues de développement folliculaire

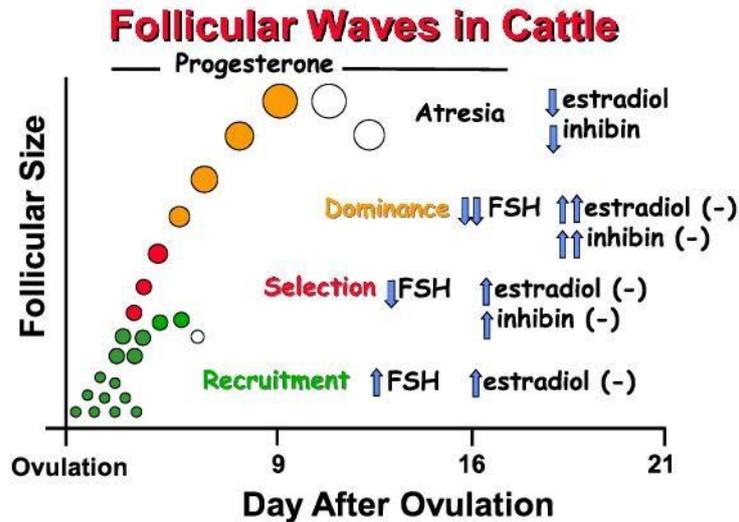


Figure 11 : Régulation des phases de la vague folliculaire

La stéroïdogénèse folliculaire

La stéroïdogénèse folliculaire correspond à la synthèse, par les cellules de la thèque interne, des androgènes à partir du cholestérol sanguin puis, à leur aromatisation en œstrogènes par les cellules de la *granulosa*.

La stéroïdogénèse est fortement compartimentée dans le follicule.

- La thèque interne, qui contient des récepteurs à la LH, synthétise préférentiellement les androgènes. Ceux-ci diffusent au travers de la membrane de Slavjansky.
- Ils sont alors aromatisés en œstrogènes par les cellules de la *granulosa* qui possèdent des récepteurs à la FSH. Une collaboration est donc nécessaire pour produire des taux suffisants d'œstradiols. En effet, les équipements enzymatiques de ces deux tissus étant différents, chacun limite les capacités de l'autre.
- A partir de la *granulosa*, les œstrogènes diffusent dans le liquide folliculaire et dans le compartiment vasculaire (effets périphériques et déroulement du cycle œstral).

Les œstrogènes sont sécrétés de manière importante par les follicules antraux. Le follicule mûr induit une concentration plasmatique de 12pg/ml d'œstradiols chez la vache, et de 25 pg/ml chez la brebis, ces concentrations étant à l'origine de la décharge ovulatoire.

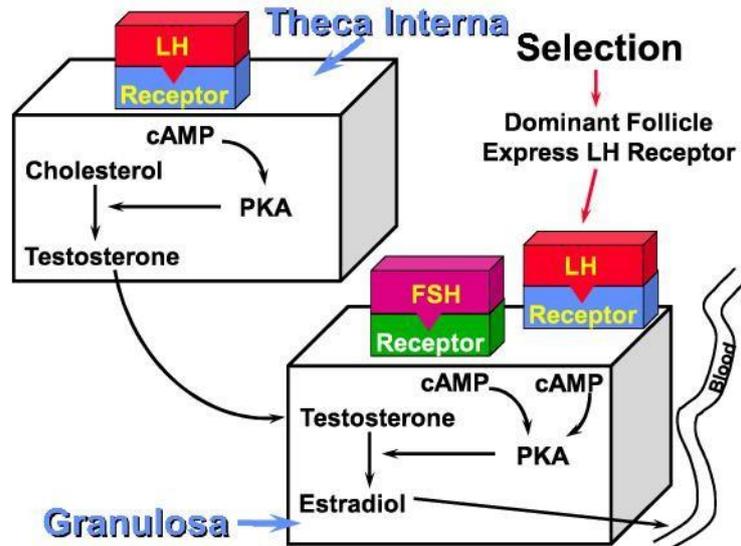


Figure 12: La stéroïdogénèse folliculaire

d- Atrésie

La majorité des follicules sont voués à l'involution (ou atrésie folliculaire), soit 99.9 %. L'atrésie se définit comme étant la régression du follicule jusqu'à sa disparition dans le stroma ovarien. L'atrésie folliculaire est le processus normal qui permet d'éliminer les cellules inutiles, qui ne se sont pas développées correctement et/ou qui sont endommagées. Pour définir l'atrésie folliculaire, deux types de critères sont généralement utilisés, soit les critères morphologiques tels la taille du follicule, le nombre et l'aspect des cellules de la granulosa, nombre de pycnoses (point noir de nécrose), soit des critères fonctionnels telle la production d'œstrogène, androgène et de progestérone, liaison de LH et FSH sur les récepteurs. Le mécanisme le plus probable par lequel l'atrésie opère est l'apoptose. Environ 55% des follicules antraux iront vers la dégénérescence de façon normale, alors que 15% des follicules survivront exceptionnellement lors des 3 jours précédant l'oestrus. L'atrésie folliculaire qui se produit au cours de ces 3 jours a été associée à la baisse de 60 à 70% du taux de sécrétion de FSH. Au summum de son involution, le follicule antral s'écrase sur lui-même et va rejoindre les fibres conjonctives.

Le premier signe observable d'atrésie se manifeste tout d'abord dans les cellules de la granulosa. Dans les granulosa, l'apoptose est associée à une diminution de la différenciation cellulaire ainsi qu'à une baisse de production de d'œstradiol et d'inhibine. Les granulosa dégénèrent et perdent ainsi leur activité aromatasé, pour finalement entrer en apoptose. La perte de l'activité s'étend ensuite aux cellules de la thèque, diminuant ainsi leur production d'androgènes et d'œstradiol. Au niveau stéroïdogénique, bien qu'un follicule atrésique comporte des niveaux moindres d'œstrogène qu'un follicule sain, il possède des niveaux beaucoup plus élevés de progestérone. Quant à l'ovocyte, il n'est affecté que pendant les dernières étapes de l'atrésie folliculaire.

Plusieurs facteurs ont été démontrés comme étant anti-apoptiques tels le bFGF, le TGF α , l'EGF, ainsi que les gonadotrophines FSH et LH.

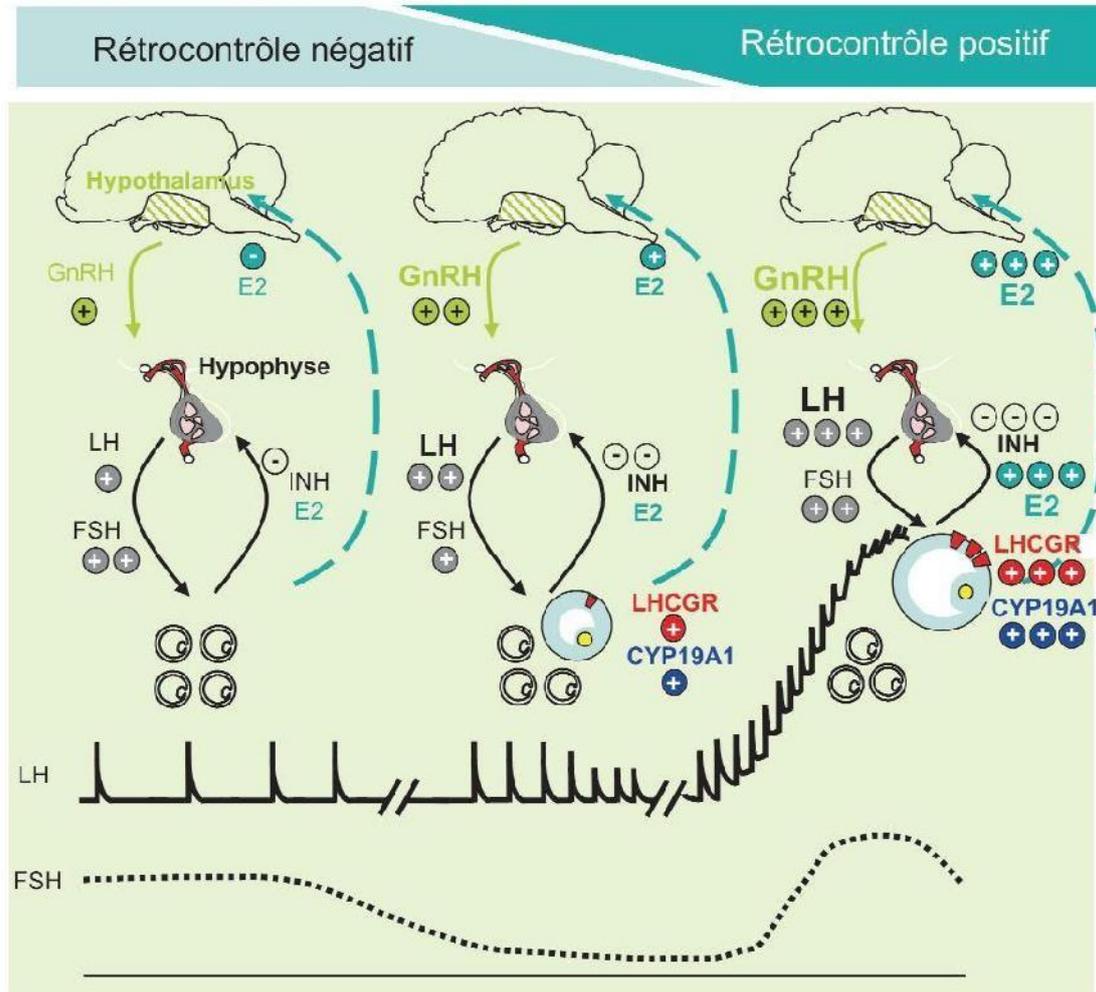


Figure 13 : Régulations de la sélection et du développement terminal du follicule ovulatoire pendant la phase folliculaire du cycle ovarien chez une espèce mono-ovulante.

La figure 13 représente le dialogue endocrinien existant entre les follicules ovariens de la vague ovulatoire et le système hypothalamo-hypophysaire, au début, au milieu et à la fin de la phase folliculaire. Au cours du temps, un seul des follicules de la vague devient progressivement l'acteur essentiel de ce dialogue et du déclenchement de la décharge préovulatoire de LH, et c'est ce follicule qui ovulera en réponse à cette décharge.

E2 = œstradiols, INH = inhibine.

Rétroaction des œstrogènes et saison de reproduction chez la brebis

L'absence du pic de LH préovulatoire semble être l'élément déterminant menant à l'anœstrus. Les scientifiques ont observé que lors de la saison sexuelle, la sécrétion ovarienne stimulait la venue du pic de LH, alors qu'en contre-saison, cette augmentation était accompagnée d'une

chute rapide de la concentration de LH dans la circulation du sang. C'est pourquoi des chercheurs ont proposé que les variations saisonnières de l'activité sexuelle puissent être induites par des changements de la sensibilité de l'hypothalamus à l'action de l'œstradiol.

L'œstradiol pouvait jouer un rôle négatif très important sur la sécrétion pulsatile de LH durant les jours longs (JL).

Les variations de la sensibilité à l'œstradiol pouvaient être sous contrôle photopériodique

Durant l'automne, soit lorsque la durée de sécrétion de Mélatonine est longue, l'activité sécrétrice des cellules GnRH pouvait être stimulée. La stimulation de l'activité de ces cellules augmenterait leur activité de décharge pulsatile, ce qui aurait pour effet d'augmenter la fréquence de sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse et, par conséquent, favoriserait la reprise de l'activité sexuelle.

V.1.6 La régulation du quota ovulatoire chez les mammifères

Le nombre d'ovulations par cycle sexuel, ou quota ovulatoire, est une caractéristique de chaque espèce.

Certaines espèces sont poly-ovulantes et donc très prolifiques (rongeurs, lapine, truie), d'autres essentiellement mono-ovulantes (femme, vache, jument).

L'espèce ovine a la particularité de renfermer à la fois des races polyovulantes (Romanov, Finnoise...) et des races mono-ovulantes (Ile-de-France, Mérinos...). De plus, au sein de ces races ovines, il existe des lignées (Booroola, Cambridge, Belclare...) présentant des caractéristiques exceptionnelles en termes de quota ovulatoire et de prolificité.

V.1.7 Différenciation terminale de l'ovocyte

Au cours du développement folliculaire terminal, l'ovocyte subit des modifications discrètes mais importantes d'un point de vue fonctionnel. En effet, la proportion d'ovocytes aptes à soutenir le développement embryonnaire continue à augmenter avec la taille folliculaire, alors que le diamètre de l'ovocyte, lui, n'augmente quasiment plus. La période de transcription intense est achevée, et des vacuoles se développent dans le résidu nucléolaire.

V.2 L'ovulation et la maturation ovocytaire

Les événements qui caractérisent l'ovulation sont :

- ✓ Augmentation du volume de l'antrum
- ✓ Dissociation des faisceaux de collagène de la thèque externe (apex)
- ✓ Détachement des cellules de la granulosa
- ✓ Rupture de la lame basale
- ✓ Désintégration de l'apex du follicule
- ✓ Contraction du follicule
- ✓ Expulsion de l'ovocyte

V.2.1 Mécanisme de l'ovulation

L'ovulation est l'étape ultime où le follicule dominant de la phase folliculaire du cycle œstral libère son ovocyte pour la fécondation. Suite au pic de LH (hormone lutéinisante) relâchée par l'adénohypophyse, l'ovulation se manifeste ultérieurement selon un temps caractéristique à l'espèce (tableau 4). Il y a appel d'eau vers l'intérieur du follicule (œdème) dû à l'acide hyaluronique produit par les cellules du cumulus en réponse à la décharge ovulatoire. Durant le processus, il y a une activité protéolytique intense qui s'accomplit. Le tissu conjonctif de l'apex folliculaire se dissocie, rendant la région sensible à la rupture. L'apport sanguin change drastiquement dans les vaisseaux capillaires des thèques, provoquant ainsi un encombrement et étire la membrane basale soutenant les cellules de granulosa, provoquant ainsi le relâchement de l'ovule.

Plusieurs changements morphologiques et métaboliques se produisent au cours de l'ovulation. Les activités stéroïdogéniques changent radicalement. Les cellules de la granulosa emmagasinent des gouttelettes lipidiques dans leur cytoplasme témoignant de l'augmentation de la progestérone. Cette synthèse de progestérone demeure l'un des changements d'importance majeure. L'augmentation de la progestérone est associée à la diminution drastique de la sécrétion d'œstradiol par le follicule pré-ovulatoire. Ces changements se déclenchent ultérieurement au pic de LH. Plusieurs des changements morphologiques et métaboliques observés lors de l'ovulation ressemblent à ceux observés lors d'une réaction inflammatoire. Quelques agents similaires ont été identifiés et sont impliqués dans ces 2 phénomènes tels l'histamine, le PAF «platelet activating factor», la bradykinine, les prostaglandines E_2 et $F_{2\alpha}$ et les leucotriènes. Ces agents conduisent à une vasodilatation, une lyse du collagène, un remodelage du tissu, une hyperthermie, un œdème, une prolifération cellulaire, ainsi que d'autres réactions de type inflammatoire. Il a été démontré que l'administration d'indométacine, un inhibiteur des prostaglandines, inhibe l'ovulation. Peu après le pic de LH, l'ovocyte reprendra sa division méiotique pour arriver au stade de métaphase II au moment de l'ovulation. Une fois libéré de son follicule De Graaf, l'ovule ne subit pas de transformation majeure. Il est donc prêt à être fécondé par un spermatozoïde.

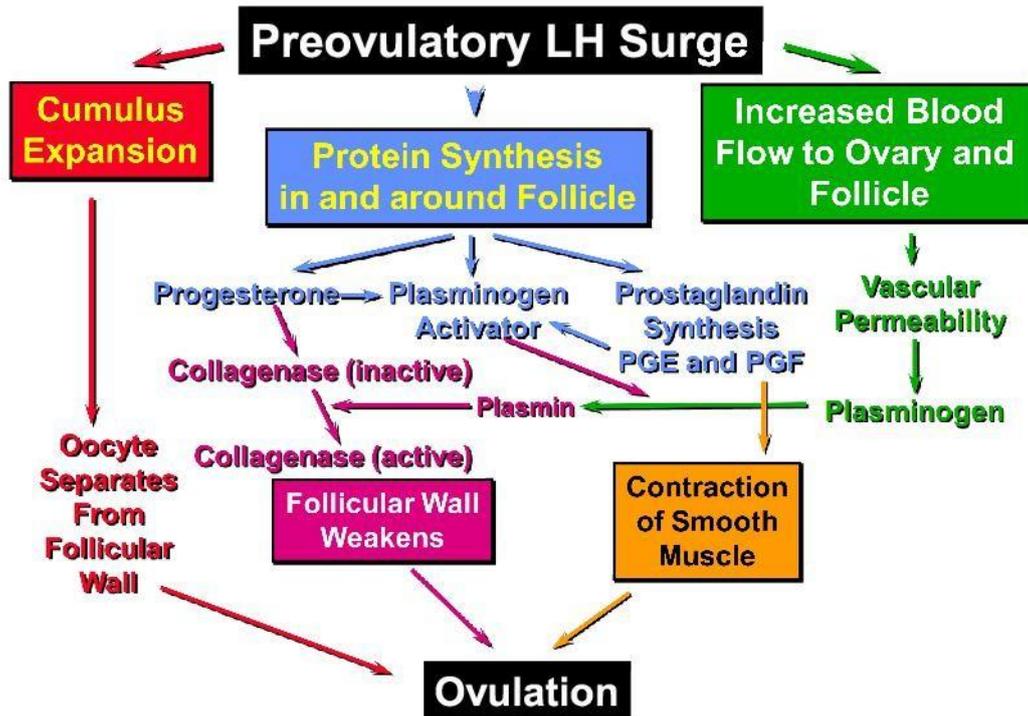


Figure 14: Mécanisme de l'ovulation

V.2.2 Types d'ovulation

Naturellement, l'ovulation peut être spontanée ou réflexe, c'est-à-dire induite par l'accouplement. Dans le cas d'ovulations naturelles observées chez la plupart des mammifères, l'augmentation de la fréquence des pulses endogènes de LH est directement liée à celle du GnRH, elle-même due à l'augmentation progressive des teneurs sériques en œstradiol.

Les félins (chat), les lagomorphes (lapin), les camélidés (dromadaire, lama) et les mustélidés (furet, putois) sont des espèces à ovulation réflexe. Dans ce cas, la stimulation des zones génitales par le mâle déclenche un réflexe neurohormonal, à l'origine de la libération de LH. Ce mécanisme n'est généralement mis en jeu qu'après plusieurs accouplements d'une durée suffisante. Si la femelle n'est pas mise en contact avec un mâle, les follicules préovulatoires dégénèrent le plus souvent sans ovuler.

Dans le cas d'ovulations provoquées, l'augmentation de LH fait suite à une stimulation pharmacologique d'un agoniste de GnRH ou de LH ; ce type de stimulation est utilisé chez la femme dans le cadre des programmes d'assistance à la procréation, et chez certains animaux d'élevage afin d'optimiser la gestion des reproducteurs.

Tableau 04 : Intervalle entre pic préovulatoire de LH et ovulation chez différents mammifères.

Ovulation après injection de hCG ou pic endogène	
Souris	12 h
Rate	14 h
Brebis	25 h
Vache	28 h
Truie	40 h
Jument*	40 h
Femme	36 h

* la jument ne présente pas de réel pic de LH endogène mais une augmentation progressive qui débute plusieurs heures avant l'ovulation et un maximum 24 à 48 h après.

V.3 La fonction lutéale

La durée de la phase lutéale est variable selon les espèces : elle commence, en général à l'ovulation, phase au cours de laquelle les œstrogènes chutent de façon brutale.

Le corps jaune est un organe endocrine transitoire formé à partir des cellules du follicule qui a ovulé. La rythmicité des événements cellulaires ovariens dépend des étapes successives de sa formation, croissance et régression ; le corps jaune constitue ainsi l'horloge du cycle œstral. La fonction lutéale cyclique, exprimée pendant les phases de metoestrus et dioestrus du cycle, dépend des facteurs lutéotropes. La régression du corps jaune ou lutéolyse à la fin du dioestrus est nécessaire à la reprise d'un nouveau cycle. L'utérus est indispensable au déroulement de la lutéolyse ; les prostaglandines F2 α d'origine utérine ont été identifiées comme le principal facteur lutéolytique chez de nombreuses espèces.

V.3.1 Caractéristiques morphologiques du corps jaune

La formation du corps jaune est initiée par une série de transformations morphologiques et fonctionnelles des cellules de la thèque interne et des cellules de la granulosa du follicule qui a ovulé ou lutéinisation. Le corps jaune peut être considéré comme un follicule différencié dans lequel les cellules de la thèque et de la granulosa ont donné naissance aux cellules lutéales. Chez la femme et les primates, les cellules lutéales dérivées de la granulosa (grandes cellules) et les cellules dérivées de la thèque internes (petites cellules) restent regroupées dans des zones distinctes. Dans la plupart des autres espèces, les 2 types de cellules se mêlent les unes aux autres pour former un tissu d'aspect histologique plus homogène. Les cellules stéroïdogènes (caractérisées par un abondant reticulum endoplasmique, mitochondries à crêtes tubulaires) représentent environ 50% des cellules du corps jaune qui comporte également des cellules vasculaires et des cellules conjonctives.

La durée de vie du corps jaune cyclique est variable d'une espèce à l'autre, elle est généralement comprise entre 12 et 21 jours.

V.3.2 Sécrétion de progestérone et facteurs lutéotropes

C'est par une transformation morphologique et fonctionnelle (lutéinisation) des cellules de la thèque interne et de la granulosa du follicule ovulant que se constitue le corps jaune. Ces changements sont initiés par l'augmentation brutale des concentrations plasmatiques en LH associée à la décharge préovulatoire de l'hormone gonadotrope. Cette lutéinisation coïncide avec une augmentation très importante des sécrétions de progestérone accompagnée chez toutes les espèces sauf les primates de la disparition des sécrétions d'œstradiol et d'androgènes. La fonction principale du corps jaune est la sécrétion de progestérone. L'évolution du taux plasmatique de progestérone circulant reflète les étapes de croissance, maintien et régression du corps jaune.

La nécessité de **LH** pour le maintien d'une sécrétion normale de progestérone par le corps jaune est bien établie pour la plupart des espèces.

Le rôle de la **prolactine** a été surtout analysé chez la rate. L'accouplement induit la sécrétion de prolactine pendant la durée de la pseudogestation. Le rôle indispensable de l'association de prolactine à LH, évident chez la rate, la souris, la chienne est moins clair chez la brebis et contesté chez la femme et le macaque.

Les facteurs lutéotropes sont :

- Plupart espèces: LH
- Ratte, souris, chienne: PRL
- Hamster: PRL+FSH
- Lapine: E2

Chez la plupart des espèces, l'influence de l'utérus sur la fonction lutéale s'exerce localement et non de façon systémique. *L'utérus produit une substance véhiculée par la veine utérine qui est transportée directement de la veine utérine vers l'artère ovarienne par un mécanisme à contre-courant et qui initie la lutéolyse.* L'artère ovarienne étant très tortueuse, convolutive et accolée à la veine ovarienne qui draine la corne utérine et l'ovaire adjacent.

A l'opposé, chez la jument, le facteur lutéolytique doit atteindre l'ovaire portant le corps jaune par la voie systémique. Chez cette espèce, l'artère ovarienne est bien séparée de la veine ovarienne.

V.3.3 Mécanismes de régulation de la lutéolyse

Chez les primates, le mécanisme de lutéolyse pourrait impliquer à la fois la PGF2 α , l'ocytocine et l'œstradiol. Chez les ruminants, la régulation du moment et de l'amplitude de la production de prostaglandines par l'endomètre utérin fait intervenir l'interaction entre l'œstradiol, la progestérone et l'ocytocine au cours du cycle œstral. Chez la jument et la truie, l'œstradiol et l'ocytocine ne seraient pas directement impliqués dans le processus de lutéolyse.

Chez les ruminants, la diminution de la concentration en récepteurs de la progestérone de l'endomètre utérin de façon progressive au cours de la phase lutéale du cycle œstral induit un phénomène de désensibilisation de l'endomètre à l'action de la progestérone qui est responsable de l'augmentation de la synthèse des récepteurs à l'ocytocine.

L'ocytocine stimule la libération des prostaglandines F2 α par l'endomètre utérin qui initie

la lutéolyse. Il en résulte une diminution des concentrations plasmatiques en progestérone et une augmentation résultante de la fréquence de la libération pulsatile de LH. L'augmentation des sécrétions de LH induit une reprise du développement folliculaire et stimule la sécrétion d'œstradiol par le follicule en croissance.

A l'inverse de la progestérone, l'œstradiol stimule la synthèse de récepteurs endométriaux à l'ocytocine qui stimulent à leur tour la libération des prostaglandines $F2\alpha$ par l'endomètre. Il en résulte les pics de grande amplitude des concentrations de $PGF2\alpha$, observés à la fin de la phase lutéale et au début de la phase folliculaire, qui sont responsables de la régression du corps jaune.

Le corps jaune sécrète de l'ocytocine pendant toute la durée de la phase lutéale mais ses effets ne sont observés qu'en fin de phase lutéale, i.e. lorsque des récepteurs à l'ocytocine sont induits au niveau de l'endomètre utérin. L'ocytocine stimule la sécrétion de prostaglandines par l'utérus. La stimulation de la sécrétion d'ocytocine d'origine lutéale par les prostaglandines est à l'origine d'une boucle de rétroaction positive qui a pour effet d'amplifier la libération de prostaglandines. L'ocytocine d'origine post-hypophysaire participerait également au processus de lutéolyse. La sensibilité du corps jaune à l'action des prostaglandines dépend du stade du cycle œstral. Le corps jaune est réfractaire à l'action des prostaglandines au début du cycle. L'administration de prostaglandines exogènes induit la lutéolyse lorsqu'elle est réalisée à partir de J5-7 post-œstrus chez la vache et la brebis, c'est-à-dire, lorsque le corps jaune possède des récepteurs aux prostaglandines

V.3.4 Évolution du corps jaune

Lors de la phase lutéale, deux cas de figures se présentent selon la destinée de l'ovocyte :

- s'il ne se produit pas de fécondation: on parle de corps jaune cyclique avec un cas particulier le corps jaune de pseudogestation chez les carnivores par exemple;
- si la fécondation provoque la gestation : on parle de corps jaune de gestation (**cf. chapitre gestation**)

Lors de fécondation, le corps jaune persiste :

- soit jusqu'à ce que le placenta prenne le relais dans certaines espèces dites "**espèces placenta dépendant**" comme la chatte ou la femme.
- soit pendant toute la durée de la gestation dans certaines espèces dites "**espèces corps jaune dépendant**" comme la chienne.

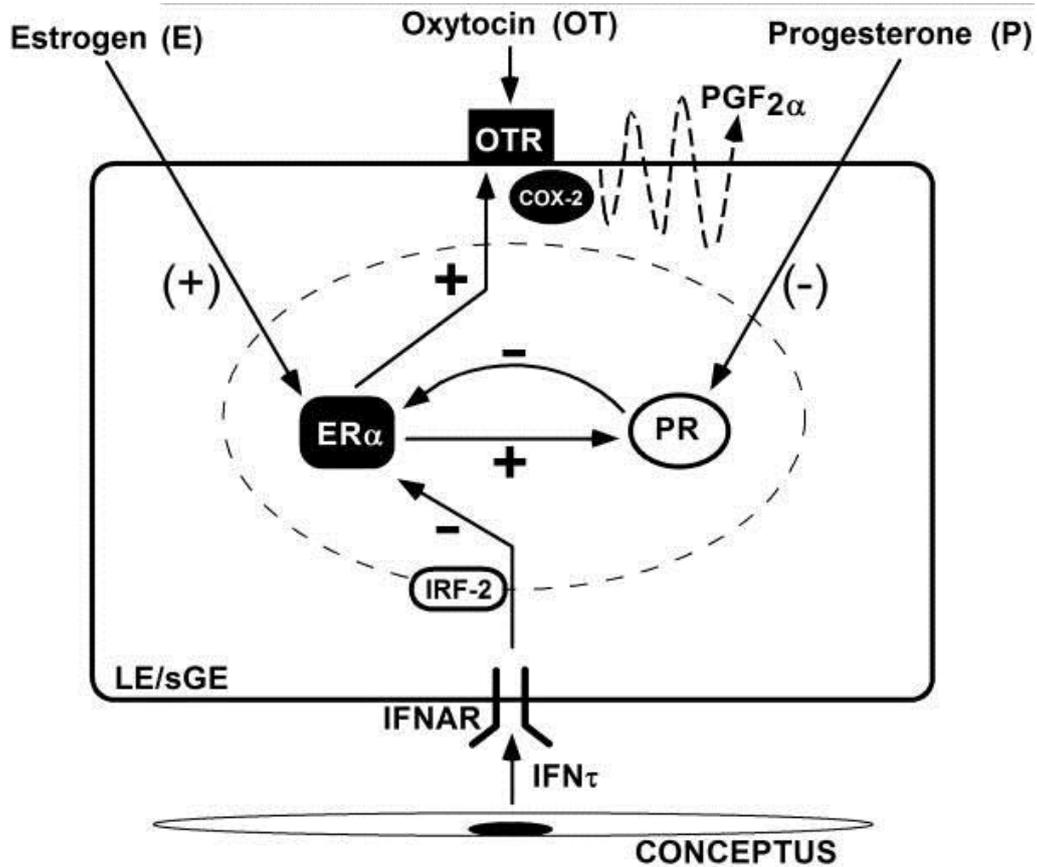


Figure : Régulation hormonale du mécanisme de la lutéolyse au niveau de l'endomètre et effets antilutéolytiques du conceptus sur l'endomètre dans l'utérus d'ovins (Spencer and Bazer, 2004).

Légende: E, estrogen; ER α , estrogen receptor alpha; IFN τ , interferon tau; IRF-2, interferon regulatory factor two; LE, uterine luminal epithelium ; sGE, superficial ductal glandular epithelium ; OT, oxytocin; OTR, oxytocin receptor; P, progesterone; PGF $_2\alpha$, prostaglandin F2 alpha; PR, progesterone receptor.

LE CYCLE SEXUEL CHEZ LA FEMELLE DES MAMMIFERES

Chez la femelle, contrairement au mâle, les phénomènes sexuels sont cycliques. Le cycle ovarien ou d'activité ovarienne est le cycle de développement folliculaire terminal, c'est-à-dire, phase folliculaire-ovulation-phase lutéale.

Deux types de cycles sont distingués: **le cycle œstral et le cycle menstruel**. Le cycle œstral est caractérisé par l'apparition périodique d'un **comportement d'œstrus** ou d'acceptation du mâle pendant la période qui précède l'ovulation. Au cours du cycle menstruel, l'activité cyclique des ovaires se manifeste par l'apparition périodique d'un **saignement utérin ou menstruation**. L'œstrus et la menstruation caractérisent respectivement le début du cycle œstral et le début du cycle menstruel. L'ovulation a lieu au début du cycle œstral et au milieu du cycle menstruel.

1. Le cycle œstral

La cyclicité ovarienne provoque également une cyclicité de l'organisme en entier :

- aussi bien au niveau somatique (voies génitales),
- qu'au niveau comportemental dans de nombreuses espèces.

L'acceptation du mâle, autour de la période ovulatoire, est souvent accompagnée de symptômes spectaculaires caractéristiques : la femelle est dite " en chaleurs " ou en œstrus.

Le terme œstrus vient du grec oïstros : fureur. Chez les Mammifères, l'œstrus est, en général, la seule période où la femelle accepte le mâle.

Le cycle œstral est défini comme l'ensemble des modifications structurales, physiologiques et comportementales qui existent entre deux œstrus.

Ce terme a été utilisé pour la première fois dans ce contexte par Walter Heape, en 1900 dans son livre : The " Sexual Season " of Mammals and the Relation of the " Pro-oestrus " to Menstruation. Il décrit également le proœstrus, le metoestrus et le dioestrus.

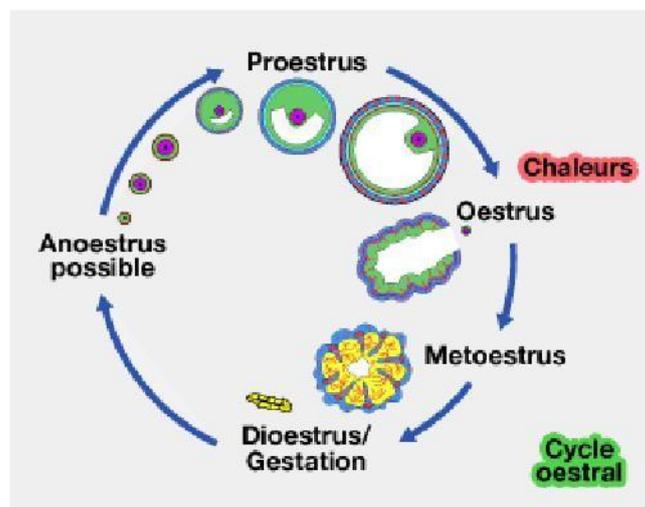


Figure15: Le cycle œstral

Les correspondances entre les différents termes et le cycle ovarien sont les suivantes :

- **le proœstrus** correspond à la phase folliculaire ovarienne ;
- **l'œstrus** à la période précédant l'ovulation (acceptation du mâle) et l'ovulation elle-même ;
- **le metœstrus** à la formation du corps jaune (période courte) ;
- **le dioœstrus** au fonctionnement du corps jaune (production de progestérone) jusqu'à son atresie en absence de gestation (corps jaune cyclique), ou pendant la gestation (corps jaune des gestation).
- Après cette phase, le cycle recommence avec le proœstrus.

Une autre terminologie est utilisée où le cycle ovarien est ainsi divisé en 2 phases :

- **Une phase folliculaire** qui correspond à la période qui s'étend de la fin de la croissance folliculaire à l'ovulation (phases de proœstrus et œstrus)
- **Une phase lutéale** qui débute après l'ovulation et s'achève avec la régression du ou des corps jaune (phases de metoœstrus et dioœstrus).

Le corps jaune cyclique

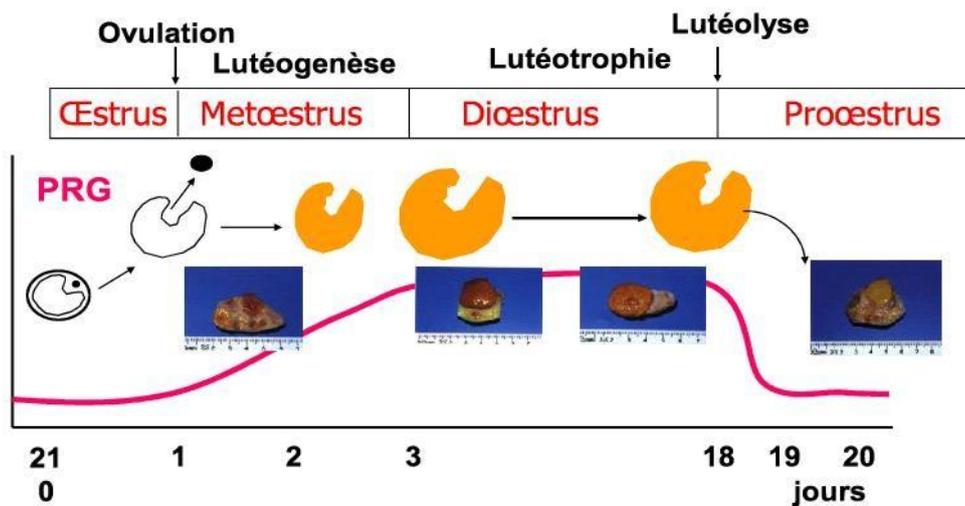


Figure16: les phases du cycle œstral chez la vache

Tableau 05: Durée des différentes phases du cycle sexuel des femelles de mammifères et moment de l'ovulation par rapport à l'œstrus.

Espèces	Pro-œstrus (j)	œstrus	Metœstrus (j)	Dioœstrus (j)	Durée cycle (j)	Moment de l'ovulation/œstrus
Vache	2-3	12-18h	2	15	21	10-12h post-œstrus
Brebis	2-3	24-36 h	2	10-12	17	36-40h après début œstrus
Chèvre	3	24-40 h	16		20-21	30-36h après début œstrus
Truie	2	24-72 h	2	14	21	24-45h après début œstrus
Jument	2-5	6 (3-10)	2	12-13	21	6ème-6ème j œstrus

2. Les cycles au cours de la vie

Les cycles ovariens débutent au moment de la **puberté**. Le tableau ci-après illustre l'âge moyen des animaux à la puberté. L'âge à la puberté est un paramètre zootechnique qui a des répercussions économiques importantes car il est important de limiter les périodes improductives. Ce paramètre est fortement influencé par les facteurs nutritionnels (une croissance insuffisante retarde la puberté) et environnementaux. Chez les espèces saisonnières, il dépend du moment de la naissance des jeunes. En effet, les jeunes ovins nés à la fin de la saison des naissances atteignent l'âge de la puberté au moment de l'anœstrus saisonnier (printemps suivant). Leur premier œstrus va se manifester seulement pendant la saison sexuelle de l'année qui suit leur naissance (entre 12 et 16 mois). De même, certains juments atteignent la puberté seulement vers 23-26 mois.

Tableau 06: Données relatives à la sexualité et à la reproduction des femelles de mammifères

Espèce	Age de la puberté	Saison sexuelle	Type d'ovulation	Type de cycle
Vache	6-18 mois	Continue	Spontanée	Polyœstrus
Brebis	6-12 mois	Septembre-hiver	Spontanée	Polyœstrus saisonnier
Chèvre	4-8 mois	Septembre-hiver	Spontanée	Polyœstrus saisonnier
Truie	5-10 mois	Continue	Spontanée	Polyœstrus
Jument	12-20 mois	Mars-Août	Spontanée	Polyœstrus saisonnier
Macaque	26-27 mois		Spontanée	Menstruel

A l'exception de la femme et de quelques primates, les cycles peuvent se manifester pendant toute la vie : la baisse de fécondité résulte du vieillissement utérin; toutefois, les rates de certaines souches voient leurs ovaires vieillir et des dérèglements des cycles ovariens apparaissent. Chez la femme et certains primates (guenons rhesus), l'arrêt des cycles menstruels a lieu à la **ménopause**.

Chez les mammifères sauvages et chez certaines espèces de mammifères domestiques (brebis, chèvre, jument), l'activité cyclique des ovaires s'interrompt pendant une période de l'année

qualifiée d'**anœstrus saisonnier**. Ainsi, la brebis qui est un modèle pour l'étude de la régulation de la saisonnalité de la reproduction, manifeste au cours de l'année une alternance entre une saison sexuelle caractérisée en l'absence de gestation par la succession de cycles oestriens de 17 jours et une saison d'anœstrus ou **anœstrus saisonnier** caractérisé par l'absence d'ovulation et de comportement d'œstrus. Chez le mâle, des variations saisonnières d'activité spermatogénétiques sont également décrites.

La photopériode est le facteur de l'environnement qui contrôle la saisonnalité de la reproduction. Parmi les espèces de mammifères précitées, on peut distinguer les espèces à reproduction non saisonnière (vache, truie, ratte) des espèces à reproduction saisonnière (brebis, chèvre, jument).

Les espèces saisonnières ne se reproduisent pas au même moment de l'année. La saison sexuelle des brebis a lieu pendant les jours courts de l'automne et de l'hiver. Pour cette raison, les brebis sont qualifiés d'**espèces de type « jours courts »** (septembre à février). Il existe des variations entre les races et des variations individuelles au sein d'une même race. La saison de reproduction de la jument coïncide avec les jours longs du printemps et de l'été, elle est donc qualifiée d'**espèce de type « jours longs »**.

4. Cycle sexuel particuliers

4.1 Le cycle œstral de la chienne

La chienne est une **espèce monoœstrienne** ovulant 1 à 2 fois par an. Soixante-cinq % des chiennes domestiques ont 2 cycles par an, 8.7% ont 3 cycles, les chiennes sauvages et les louves n'ont qu'un cycle par an. L'âge à la puberté de la chienne est situé entre 7 et 12 mois (6-23 mois).

Le cycle œstral de la chienne présente des particularités qui justifient sa présentation sous la forme d'un cas particulier. Le proœstrus dure en moyenne 9 jours (3-17 jours). Sous l'influence des œstrogènes, se manifestent l'attrait pour les mâles, l'augmentation de la taille et de la turgescence de la vulve associée à un écoulement vulvaire sérosanguin qui résulte de la diapédèse des érythrocytes. La muqueuse vaginale est lisse (œdème).

L'œstrus (acceptation de la saillie) dure 9 jours (3-21 jours) et peut se prolonger plusieurs jours après l'ovulation. Chez cette espèce, l'ovulation survient à un moment peu précis par rapport au début du comportement sexuel qui définit l'œstrus. L'épithélium vaginal est crénelé (déshydratation) et le frottis vaginal riche en cellules kératinisées.

Le terme pseudogestation est utilisé chez la chienne pour définir les perturbations du comportement pouvant faire penser à l'imminence de la mise-bas et l'établissement d'une lactation au cours d'un metoœstrus non gravide.

4.2 La chatte : mammifère à ovulation provoquée

La chatte a une activité sexuelle saisonnière (polyœstrus saisonnier). En effet, la photopériode contrôle l'apparition de la cyclicité. L'activité sexuelle se déclenche préférentiellement au printemps ou l'été avec un pic vers les mois de février-mars. Le nombre le plus élevé de naissances est observé vers la fin du printemps et le début de l'été. La chatte

est un mammifère à ovulation provoquée. Pendant la période sexuelle, des œstrus d'une durée moyenne de 5-6 jours s'enchaînent à des intervalles de 1 à 3 semaines variables suivant les races et les individus. En l'absence d'accouplement, les niveaux d'œstradiol fluctuent avec un aspect de vagues qui reflètent la croissance et la régression successives de follicules potentiellement ovulatoires. Les périodes d'œstrus coïncident avec les niveaux élevés d'œstradiol

Le coït ou une stimulation vaginale analogue déclenche la décharge ovulatoire de LH et donc l'ovulation. La plupart des auteurs considèrent que plusieurs saillies sont nécessaires à l'induction d'un pic de LH suffisant pour provoquer l'ovulation. Chaque copulation est suivie d'un pic de LH déclenché dans les 5 min. Ce pic peut ne pas être suffisant pour déclencher l'ovulation. En général 3 à 4 coïts sont nécessaires.