PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION DES MAMMIFERES DOMESTIQUES

Septembre 2018

V. GAYRARD

SOMMAIRE

CHAPITRE I: CYCLE ŒSTRAL 5

I- CARACTERISTIQUES GENERALES DES CYCLES 5

1. Terminologie 5

2. Durée des différentes phases 6

3. Les cycles au cours de la vie 6

II. EVENENEMENTS CELLULAIRES 11

1. Evénements cellulaires ovariens 13

2. Evolution cyclique des voies génitales 16

3. Les variations cycliques de l'épithélium vaginal 18

III-EVENEMENTS ENDOCRINIENS ET COMPORTEMENTAUX 21

1. Evénements endocriniens du cycle œstral 21

2. L'Œstrus 25

3. Cas particuliers 28

CHAPITRE II: ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION : L'AXE GONADOTROPE 37

I. LES HORMONES STEROÏDIENNES 38

1. Définition et classification 38

2. Les voies de la stéroïdogenèse sexuelle 40

3. Compartimentation de la stéroïdogenèse sexuelle 43

4. Rôle physiologique des stéroïdes sexuels 46

II- LES GONADOTROPINES HYPOPHYSAIRES 52

1. L'hypophyse : anatomie et sécrétions hypophysaires 52

2. Relation structure-activité des gonadotropines 55

3. Rôle physiologique et sécrétion pulsatile des gonadotropines hypophysaires 58

La sécrétion pulsatile des hormones gonadotropes hypophysaires 62

III. LES GONADOLIBERINES 63

1. L'hypothalamus: données anatomiques et hormones hypothalamiques 63

2. Rôle physiologique et sécrétion pulsatile du GnRH 67

3. Régulation de la sécrétion du couple GnRH-LH 71

CHAPITRE III: LA FONCTION OVARIENNE 78

I. LA GAMETOGENESE FEMELLE 78

1. Le développement des follicules ovariens 78

2. Cinétique de la croissance folliculaire 83

3. Régulation du nombre de follicules susceptibles d'ovuler 86

4. L'ovulation 96

II. LA FONCTION LUTEALE CYCLIQUE 98

1. Caractéristiques morphologiques du corps jaune 98

2. Sécrétion de progestérone et facteurs lutéotropes 100

III. LES MECANISMES DE LA LUTEOLYSE 101

1. Mise en évidence du rôle de l'utérus dans le processus lutéolytique *101*
2. Identification des Prostaglandines F2α comme facteur lutéolytique *103*
3. Mécanismes de régulation de la lutéolyse *104*
III. LA FONCTION LUTEALE PENDANT LA GESTATION 106
1. Rôle clé de la progestérone dans le maintien de la gestation *106*
2. Mise en évidence du rôle du conceptus dans le maintien de la fonction lutéale *108*
3. Reconnaissance maternelle de la gestation *111*

CHAPITRE IV. PRODUCTION ET TRANSPORT DES SPERMATOZOÏDES 115

I- LA SPERMATOGENESE 115
1. Anatomie du testicule *116*
2. La cytologie et la cinétique de la spermatogenèse *118*
3. Efficacité de la spermatogenèse *126*
II. REGULATION DES FONCTIONS TESTICULAIRES 127
1. Régulation intra-gonadique des fonctions testiculaires *127*
2. Contrôle endocrinien des fonctions testiculaires *130*
II. TRANSPORT DES SPERMATOZOIDES 131
1. Transport épidydymaire *131*

CHAPITRE V. LE COMPORTEMENT SEXUEL 133

I. ETHOLOGIE DU COMPORTEMENT SEXUEL 133
II. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES DU COMPORTEMENT SEXUEL 137
III. PHYSIOLOGIE DE L'ERECTION ET DE L'EJACULATION 141
1. Physiologie de l'érection *141*
3. L'éjaculation *151*
3. Modalités de l'accouplement *154*

CHAPITRE VI. RAPPROCHEMENT DES GAMETES ET FECONDATION 156

I- ASPECTS ANATOMIQUES 156
1. Le col de l'utérus ou cervix *156*
2. L'utérus *157*
3. L a trompe utérine ou oviducte *158*
II- TRANSPORT ET SURVIE DES SPERMATOZOÏDES DANS LE TRACTUS GENITAL FEMELLE 158
1. Motricité et transport des spermatozoïdes dans l'utérus *158*
2. Sécrétions utérines lors de la remontée des spermatozoïdes *161*
3. Rôle de l'oviducte dans la remontée des spermatozoïdes *162*
III- LA FECONDATION 162
1. Pénétration du cumulus oophorus *163*
2. Interactions du spermatozoïde et de la zone pellucide *164*
Formation, développement et migration des pronoyaux *166*
IV- TRANSPORT DES ŒUFS 167
1. Motricité tubaire et migration des œufs *167*

2. Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé *168*
3. Motricité utérine et positionnement des œufs *168*

CHAPITRE VII. DEVELOPPEMENT, IMPLANTATION DU BLASTOCYSTE ET PHYSIOLOGIE PLACENTAIRE 170

I. ASPECTS ANATOMIQUES ET CELLULAIRES DE L'IMPLANTATION 170
1. Développement pré-implantatoire *170*
2. Phases et mécanismes cellulaires de l'implantation *175*
II- CONTROLE HORMONAL DE L'IMPLANTATION 178
1. Contrôle stéroïdien *178*
2. Réceptivité utérine et activation du blastocyste *180*
4. Réaction déciduale *181*
III. PHYSIOLOGIE PLACENTAIRE 183
1. Les différents types de placenta *183*
2- Fonctions d'échanges du placenta *186*
3- Fonction endocrine du placenta *189*

CHAPITRE VIII. LE DECLENCHEMENT DE LA PARTURITION 198

I. THEORIE DU BLOCAGE PROGESTERONIQUE 199
1. Bases physiologiques *199*
2. Limites de la théorie *202*
II. MISE EN EVIDENCE DU ROLE DU FŒTUS 203
1. Observations épidémiologiques *203*
2. Preuves expérimentales *204*
3. Sécrétion de cortisol par le fœtus *206*
III. MODE D'ACTION DU CORTISOL FŒTAL 208
1. Contrôle de la stéroïdogenèse placentaire *208*
2. Influence des stéroïdes sexuels sur l'activité contractile du myomètre *211*

CHAPITRE IX: PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION 222

I. LA MAMMOGENESE 222
1. La glande mammaire *222*
2. Les étapes du développement de la glande mammaire *224*
3. Contrôle hormonal de la mammogenèse *227*
II. LA LACTOGENESE 228
1. Les hormones lactogènes *229*
2. Mécanisme d'action des hormones lactogènes *229*
III. LA LACTATION 230
1. La composition du lait et du colostrum *234*
2. Mécanismes de sécrétion *236*
3. Contrôle neuroendocrinien de la lactation *237*
4. L'anœstrus de lactation *240*

CHAPITRE I: CYCLE ŒSTRAL

Chez la plupart des mammifères, l'ovulation est spontanée: elle a lieu en l'absence du mâle à des intervalles de temps réguliers caractéristiques de l'espèce.

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.

Chez certains mammifères appartenant à des ordres divers (lagomorphes, carnivores), l'ovulation est provoquée par les stimuli tactiles de l'accouplement. Chez cette espèce, seules les variations des concentrations plasmatiques en stéroïdes ovariens traduisent les variations cycliques de l'activité ovarienne et permettent d'identifier les cycles de croissance folliculaire.

I- CARACTERISTIQUES GENERALES DES CYCLES

1. Terminologie

Heape (1900) est le premier à avoir utilisé le terme **« œstrus »** (adaptation latine du mot grec oistros) pour désigner la période d'acceptation du mâle. Heape a décrit les différentes phases du cycle pendant la période d'activité sexuelle en utilisant le suffixe œstrus et les préfixes pro- met- et di-.

Le proœstrus ainsi défini est la période qui précède l'œstrus et qui correspond à la croissance folliculaire terminale, l'œstrus étant la période d'acceptation du mâle, du chevauchement et celle de l'ovulation. C'est au cours du metœstrus que se forment les corps jaunes à partir des follicules qui ont ovulé. Le dioestrus est caractérisé par la présence d'un ou plusieurs corps jaunes. En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse, les animaux retournent en proœstrus et ainsi débute un nouveau cycle.

Une autre terminologie est utilisée pour caractériser les différentes phases du cycle.

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 procœstrus et œstrus)

- Une phase lutéale qui débute après l'ovulation et s'achève avec la régression du ou des corps jaune (phases de metœstrus et diœstrus).

2. Durée des différentes phases

La brebis, la chèvre, la vache, la jument et la truie ont des caractéristiques communes (tableau 1). La durée du cycle est à peu près identique chez la vache, la jument, la chèvre et la truie de l'ordre de 21 jours, sa durée est inférieure chez la brebis (17 jours). Chez toutes ces espèces, le procœstrus a une durée qui varie de 2 à 3 jours. L'œstrus est de courte durée chez ces espèces à l'exception de la jument qui présente un œstrus dont la durée varie de 3 à 10 jours. Après un metœstrus de 2 jours, la durée de vie du corps jaune cyclique varie très peu en fonction des espèces, elle est de l'ordre de 12-15 jours.

Espèces	Pro-œstrus (j)	œstrus	Metœstrus (j)	Diœstrus (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)j	2	12-13	21	6ème-6ème j œstrus

Tableau 1 : Durée des différentes phases du cycle sexuel des femelles de mammifères et moment de l'ovulation par rapport à l'œstrus.

La variabilité de la durée du cycle dépend surtout de la variabilité de la durée de la phase folliculaire. Chez la femme, la durée de la phase lutéale est identique à la durée de la phase folliculaire, soit 14 jours. A l'opposé, chez la plupart des autres espèces à l'exception de certains rongeurs, la durée de la phase lutéale qui est une constante, de l'ordre de 14 jours, est supérieure à la durée de la phase folliculaire (3-4 jours).

3. Les cycles au cours de la vie

Les cycles ovariens débutent au moment de la **puberté**. Le tableau 2 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, certaines juments atteignent la puberté seulement vers 23-26 mois.

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

Tableau 2 : Données relatives à la sexualité et à la reproduction des femelles de mammifères

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 rhésus), 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 œstriens de 17 jours et une saison d'anœstrus ou **anœstrus saisonnier** caractérisé par l'absence d'ovulation et de comportement d'œstrus (figure 1.1). Chez le mâle, des variations saisonnières d'activité spermatogénétiques sont également décrites.

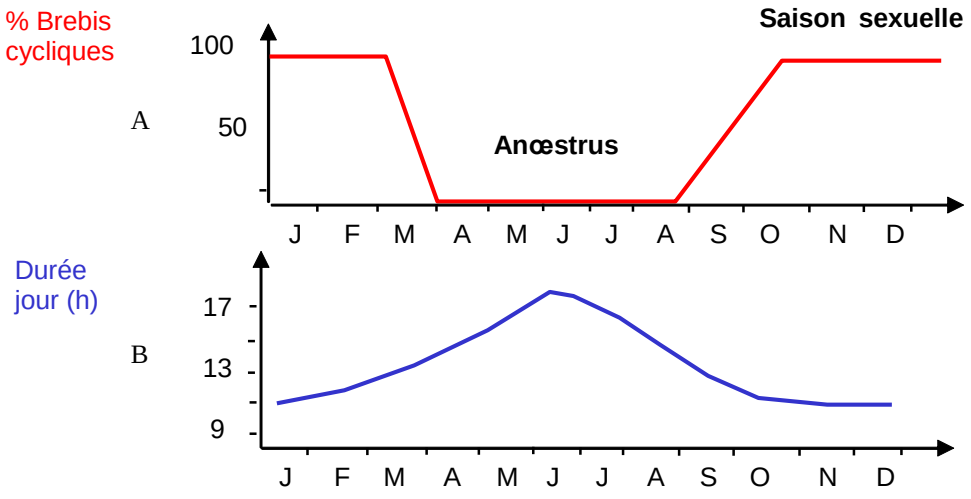


Figure 1.1 : Schéma de l'évolution au cours de l'année du pourcentage de brebis qui présentent une activité ovulatoire cyclique (A) et cycle naturel de la durée du jour (B)

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).

La 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 ».** Dans les conditions naturelles, les rongeurs du sous-ordre des myomorphes se reproduisent sous les latitudes tempérées pendant 6 mois (de la fin du printemps au début de l'automne). Le début de la saison de reproduction est contrôlé par la photopériode longue. De même, le furet se reproduit de mars à septembre dans les conditions sauvages et non en captivité (cycle lumineux alternant 12 ou 14 heures de lumière et 14 ou 12 heures d'obscurité).

La durée de gestation de la brebis, de la jument et des petits rongeurs étant respectivement, de 150, 330 jours et 16-46 jours, les naissances des jeunes ont lieu essentiellement au printemps. L'intervalle conception-naissance étant presque toujours constant pour une espèce donnée, la régulation de la saisonnalité porte sur le moment de la conception.

La pression de sélection a privilégié la conservation et la propagation des gènes qui couplent le moment de la naissance avec la période du cycle annuel la plus favorable au développement et à la croissance des jeunes.

L'activité de reproduction des ovins présente un ***rythme circannuel****, qui, par définition persiste dans les conditions constantes avec une période proche de un an.* De façon générale, le rythme circannuel de reproduction est une stratégie d'adaptation aux variations saisonnières de l'environnement climatique et trophique du milieux naturels chez les espèces mammifères sauvages.

D'autres stratégies reproductives ont été mises en place pour assurer le couplage du moment de la naissance avec la période du cycle annuel climatique et trophique la plus favorable pour le développement et la croissance des jeunes : le phénomène adaptatif d'ovo-implantation différée ou **diapause embryonnaire**, placé sous contrôle photopériodique chez les cervidés et le phénomène d'ovulation retardée couplée à la survie des spermatozoïdes dans les voies génitales de la chauve souris.

Le rôle de la photopériode serait de fournir à une horloge circannuelle une indication de la période de l'année, information qui serait utilisée pour synchroniser le cycle endogène de reproduction avec le cycle naturel de la photopériode.

Ce concept physiologique a une base anatomique : **la voie nerveuse rétino-hypothalamique** (figure 1.2) qui va de la rétine à la glande pinéale via un relais hypothalamique, les noyaux suprachiasmatiques, et qui transforme l'information photopériodique en un message neuroendocrinien : le rythme nycthéméral de sécrétion de mélatonine. Les travaux réalisés chez les ovins ont permis d'élaborer un modèle explicatif du rôle de la mélatonine dans l'organisation temporelle du cycle annuel de reproduction : la mélatonine assure la synchronisation saisonnière du cycle annuel de reproduction (figure 1.3). Des récepteurs à la mélatonine ont été identifiés dans l'hypothalamus. Une forte densité de récepteurs à la mélatonine a également été mise en évidence dans la *pars tuberalis* de l'hypophyse chez un grand nombre d'espèces.

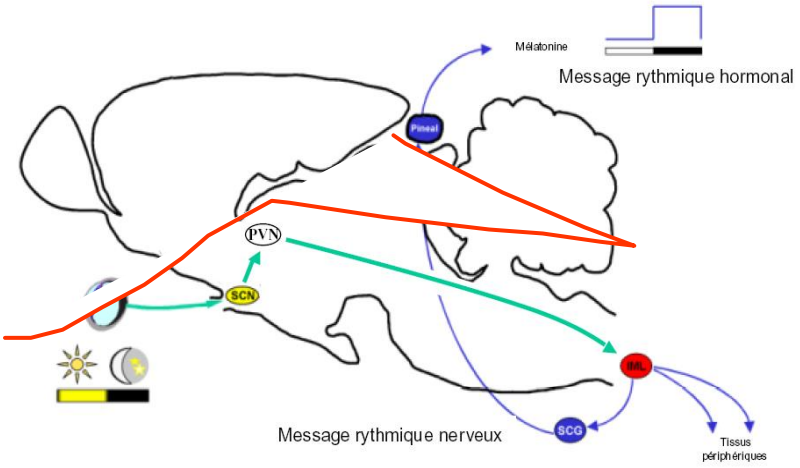


Figure 1.2: **Représentation schématique de la voie polysynaptique permettant aux NSC de contrôler la synthèse de mélatonine**. IML, colonne intermédiolatérale de la mœlle épinière ; PVN, noyaux paraventriculaires hypothalamiques ; SCG, ganglions cervicaux supérieurs

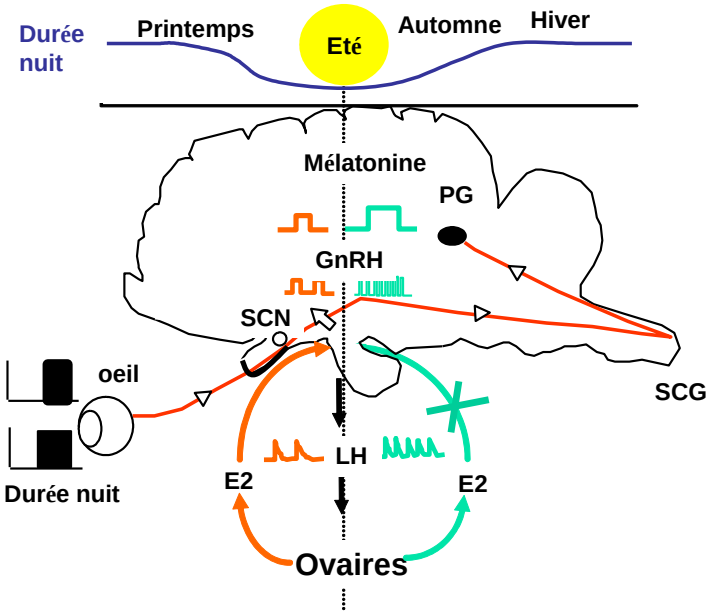


Figure 1.3 : Le contrôle neuroendocrinien de la reproduction saisonnière de la brebis. SCN, noyau suprachiasmatique. PG, glande pinéale. SCG, ganglions cervicaux supérieurs. E2, Œstradiol.

L'information lumineuse est reçue par les photorécepteurs rétiniens et transmise à la glande pinéale via les noyaux suprachiasmatiques et les ganglions cervicaux supérieurs. La glande pinéale traduit le message neuronal en un message endocrinien, le rythme nycthéméral de sécrétion de mélatonine. secretion. Pendant les jours courts, le profil de sécrétion de mélatonine (longue durée de presence de concentrations élevées de mélatonine) est associé à la stimulation de la sécrétion pulsatile de GnRH alors qu'au cours des jours longs, le profil de sécrétion de mélatonine (durée courte de présence de niveaux élevés de mélatonine) est responsable de l'inhibition des sécrétions de GnRH. L'hypophyse antérieure sécrète LH en réponse aux pulses de GnRH. La fréquence résultante des pulses de LH détermine la cyclicité ovarienne. Une variation saisonnière de la sensibilité du système nerveux au réttrocontrôle de l'œstradiol constitue le principal mécanisme responsable de l'inhibition des sécrétions de LH au cours des jours longs.

La nature a choisi d'employer une organisation temporelle complexe pour s'assurer de

la naissance des agneaux au moment de l'année le plus favorable à leur survie. C'est un système remarquable qui permet qu'un rythme circannuel de reproduction soit entraîné par un rythme circadien de sécrétion de mélatonine qui agit via un rythme circhoraire d'activité du système hypothalamohypophysaire pour réguler des cycles œstriens de 17 jours. Ces résultats ont des applications directes en élevage où la mélatonine est utilisée sous la forme d'un implant sous-cutané pour avancer l'activité ovulatoire cyclique des brebis et des chèvres.

La **gestation** fait normalement suite à l'ovulation. La gestation est donc la principale cause d'interruption des cycles. Chez beaucoup de mammifères, une période d'anovulation de durée variable suit la parturition: l'allaitement et la présence du jeune augmentent sa durée, l'*anœstrus de lactation*. Chez les espèces à reproduction saisonnière, il coïncide avec la période annuelle d'anœstrus.

II. EVENENEMENTS CELLULAIRES

<u>L'appareil génital femelle comprend</u>

- **Deux ovaires qui assurent les fonctions germinales (production d'ovocytes) et endocrines (sécrétions d'œstrogènes, progestérone).**
- **Deux trompes utérines qui constituent la partie initiale des voies génitales de la femelle.** Ce sont 2 organes tubulaires contournés et relativement longs qui vont de l'utérus aux ovaires. Chaque oviducte comprend le pavillon ou infundibulum (qui coiffe l'ovaire et capte les ovocytes émis au moment de l'ovulation), l'ampoule (site de la fécondation) et l'isthme (long conduit étroit aux parois musculeuses assurant le transfert des œufs vers l'utérus).
- **Un utérus qui est l'organe de la gestation.** Chez la plupart des espèces, on décrit deux cornes utérines, crâniales, qui s'unissent caudalement sur le plan médian pour se poursuivre par un corps impair qui se raccorde au vagin par l'intermédiaire d'un col. Les cornes constituent deux formations tubaires dont les deux faces sont réunies par deux bords et qui se terminent par deux extrémités (proximale et distale). Le bord mésométrial donne insertion au ligament large correspondant. Le bord libre est opposé au précédent. L'extrémité proximale constitue le sommet ou apex, voisin de l'ovaire qui reçoit la trompe utérine. L'extrémité distale forme la base qui se rattache au corps utérin. Le corps est un peu aplati dorso-ventralement, on lui reconnaît donc deux faces (dorsale et ventrale), deux bords (mésométrial et libre) et deux extrémités (crâniale et

caudale). L'extrémité caudale se rétrécît pour se continuer par le col. Le col aussi appelé cervix représente un rétrécissement entre le corps utérin et le vagin.

L'apex des cornes de l'utérus est voisin des ovaires. Suivant l'espèce, il sera donc placé plus ou moins caudalement dans la cavité abdominale. Pour des espèces dont les ovaires sont crâniaux (carnivores, rongeurs), les cornes et le corps de l'utérus seront étirés suivant l'axe longitudinal de l'organisme. Pour les espèces dont les ovaires sont caudaux (ongulés), l'utérus va s'enrouler sur lui-même en dessinant des spires à axe transversal.

Suivant les espèces, la séparation entre l'utérus gauche et droit est plus ou moins marquée (figure 1.4). Chez la lapine, la ratte et le cobaye, la division est complète (deux cornes, deux corps, deux cols utérins). Chez le Hamster les deux corps débouchent dans un col commun. Dans ces trois espèces l'utérus est dit "duplex". Chez la souris, les Carnivores, la truie, la chèvre et la jument, les deux cornes débouchent dans un corps puis dans un col communs. Les cornes et le corps sont d'une longueur équivalente chez la jument où l'utérus est qualifié de "bicorne". Les cornes sont beaucoup plus longues que le corps dans les autres espèces où l'utérus est qualifié de "bipartite", Chez les Primates, on ne trouve qu'une corne, un corps et un col avec deux trompes; l'utérus est dit "simplex".

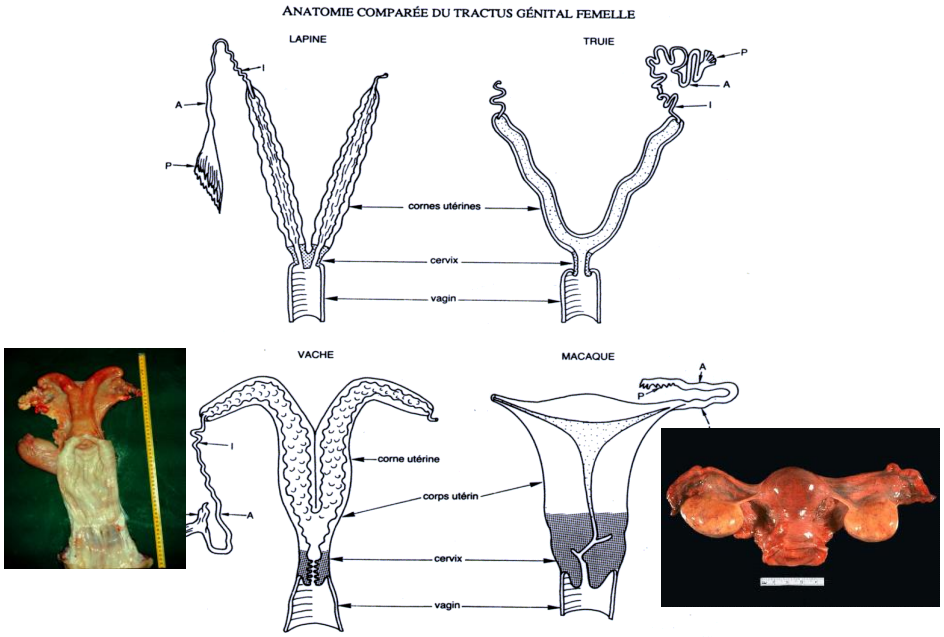


Figure 1.4 : Anatomie comparée du tractus génital femelle

- **Un col utérin ou cervix qui sépare l'utérus du vagin et isole ainsi en**

permanence la cavité utérine de la cavité vaginale.

- **Un vagin :** Avec le vestibule du vagin, le vagin correspond à la portion des voies génitales femelles qui va recevoir l'organe copulateur du mâle. Il est séparé du vestibule du vagin par une membrane: l'hymen, surtout développée chez les primates et le porc. Le vagin est logé dans la cavité pelvienne entre le rectum et la vessie. Le vestibule du vagin, qui correspond au trajet terminal commun des voies génitales et urinaires, est plus ou moins long suivant les espèces. Chez la truie, la chèvre et les Carnivores, le vestibule est long.

Les glandes vestibulaires qui déposent leur produit de sécrétion lubrifiant dans le vestibule du vagin sont conglomérées (glandes majeures) ou disséminées dans la paroi (glandes mineures). Les glandes vestibulaires majeures (glandes de Bartholin ou glandes bulbo-vestibulaires) existent chez la chatte, la lapine et les Primates, elles sont absentes chez la chienne, la chèvre, la truie et le hamster. Les glandes vestibulaires mineures (glandes urétrales ou glandes de Littré) sont présentes dans toutes les espèces.

L'appareil génital est appendu dans la cavité abdominale par le ligament suspenseur qui se divise en 3 parties : le mesovarium retient les ovaires, le mesosalpynx entoure les oviductes et le mesometrium ou ligament large auquel sont rattachées les cornes utérines et le cervix

1. Evénements cellulaires ovariens

Les ovaires sont des glandes se trouvant au nombre de 2. De forme, dimension et localisation variable selon l'espèce. Chez le chien et chat, les ovaires de forme ovale, sont situés caudalement au rein et dans la partie dorsale de l'abdomen. Chez la femme, les ovaires de forme ovale ou en forme d'amande sont situés dans la cavité pelvienne. Chez les rongeurs (cobaye, hamster, souris, rat), les ovaires de petite taille ovoïdes, jaunâtres ou rosés sont situés au pôle postérieur du rein et entourés d'un corps adipeux. Chez presque toutes les espèces, l'ovulation peut se faire sur toute la surface de l'ovaire. A titre d'exemple d'exception, la jument ovule dans une fosse ovulatoire centrale).

L'ovaire est constitué d'une medulla centrale par où pénètre l'innervation et la vascularisation sanguine et lymphatique et d'un cortex périphérique qui est le siège de l'activité folliculaire (figure 1.5). Une particularité de la jument est qu'à l'inverse des

autres espèces, le cortex est au centre et la médulla vers l'extérieur.
Au cours d'une grande partie de son développement, le gamète femelle (ovocyte) se trouve au sein d'un follicule ovarien et son évolution ne peut être distinguée de celle du follicule.

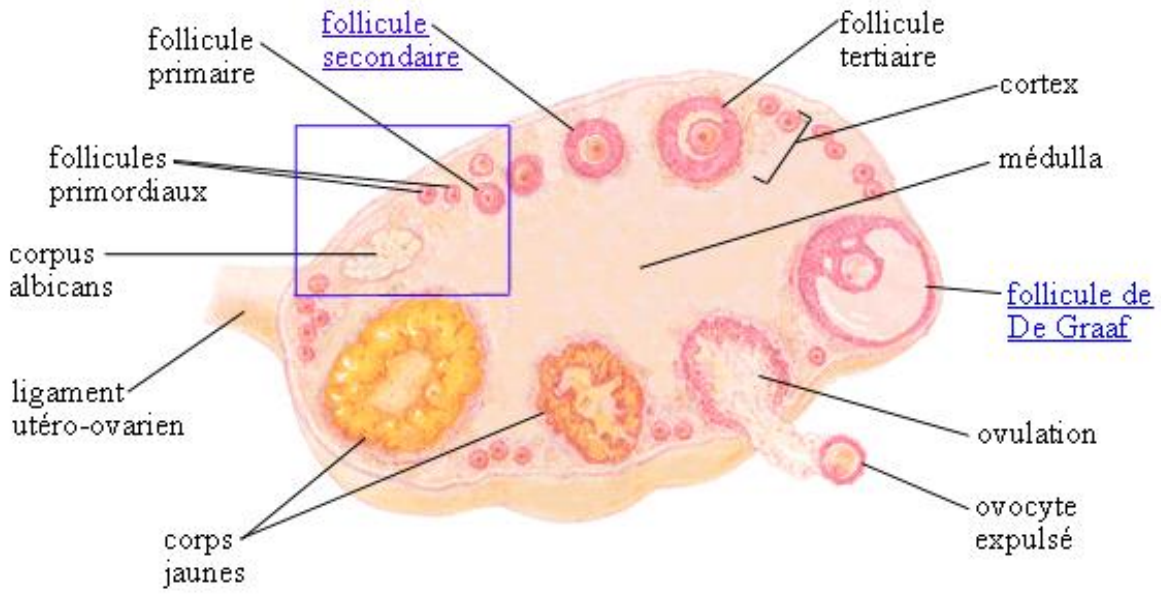


Figure 1.5 : Représentation schématique de l'ovaire humain

Les caractéristiques morphologiques du développement folliculaire (figure 1.5)

Le follicule en croissance passe par différents stades morphologiques. Schématiquement, la croissance folliculaire comporte une phase d'accroissement de la taille de l'ovocyte, tandis que les cellules somatiques qui l'entourent entrent en prolifération, constituant un tissu avasculaire particulier appelé granulosa.

L'étape finale de la croissance folliculaire est le **follicule préovulatoire ou follicule de de Graaf** dont les caractéristiques sont les suivantes : la thèque externe, la thèque interne séparée de la granulosa par la lame basale, l'ovocyte et son noyau ou vésicule germinative au sein d'un massif de cellules de la granulosa appelé cumulus oophorus.

L'ovulation

L'ovulation consiste en la libération d'un ou plusieurs ovocytes fécondables après rupture du ou des follicules ovulatoires.

L 'expulsion de l'ovocyte est suivie d'une reprise de la méiose. Aussitôt que le globule polaire est émis, l'ovulation a lieu. L'ovocyte haploïde est retrouvé dans le tiers supérieur de l'oviducte. La deuxième division a lieu si l'ovocyte est fécondé. En

l'absence de fécondation, il dégénère.

- **Evolution morphologique du corps jaune**

La formation du corps jaune résulte d'une transformation morphologique (lutéinisation) des cellules de la thèque interne et de la granulosa du follicule ovulant. Trois phases peuvent être distinguées dans l'évolution du corps jaune: une phase de croissance ou **lutéogenèse**, une phase de maintien ou **lutéotrophie**, et une phase de régression ou **lutéolyse**.

La mise en place progressive d'un corps jaune fonctionnel dans les jours qui suivent l'ovulation (metœstrus) implique d'importants remaniements morphologiques. la désorganisation de la lame basale qui sépare les cellules de la thèque de celles de la granulosa au cours de la période périovulatoire est suivie de la vascularisation rapide des couches cellulaires de la granulosa à partir des vaisseaux qui irriguaient la thèque. Après l'ovulation, la cavité folliculaire se remplit d'un caillot de sang. Les cellules de la granulosa encerclent le caillot, s'hypertrophient, leur noyau devient polyploïde tandis que le tissu formé se vascularise rapidement.

La présence d'un ou de plusieurs corps jaunes fonctionnels caractérise le diœstrus. En l'absence de fécondation, cette phase s'achève lors la régression rapide du corps jaune ou lutéolyse, les animaux retournent en proœstrus et ainsi débute un nouveau cycle. Le corps jaune régresse rapidement mais reste cependant présent pendant plusieurs semaines sous la forme d'un organite de petite taille.

La plupart des mammifères à ovulation spontanée ont une phase lutéale dont la durée, variable d'une espèce à l'autre, est généralement comprise entre 12 et 21 jours caractérisée par la présence d'un ou de plusieurs corps jaunes fonctionnels. Chez certains rongeurs comme la souris ou les mammifères à ovulation provoquée comme la lapine, une phase lutéale active est induite seulement lorsqu'une **pseudogestation** est induite par un accouplement stérile. La durée moyenne de la pseudogestation varie de 10-13 jours chez la souris à 10-23 jours chez la lapine.

Le cycle ovarien correspond à un ensemble d'événements cellulaires. La croissance terminale et la maturation des follicules au cours de la phase folliculaire conduisent à l'ovulation suivie de la formation des corps jaunes qui caractérise la phase lutéale du cycle. La régression du ou des corps jaunes à la fin de la phase lutéale est suivie d'un nouveau cycle ovarien. Ces transformations morphologiques sont accompagnées de

modifications des sécrétions endocrines et de manifestations comportementales.

2. Evolution cyclique des voies génitales

Au cours des cycles, l'épithélium des trompes et de l'endomètre, le stroma et les glandes utérines, l'activité sécrétoire du col utérin et la cytologie de la muqueuse vaginale évoluent. Ces changements ont 2 finalités : permettre le transport et la survie des spermatozoïdes et des œufs fécondés, leur développement et leur impantation.

- Au niveau du col utérin

Particulièrement chez la vache, la brebis et la femme, pendant la période péri-ovulatoire, le col utérin sécrète en abondance un mucus, libéré dans le vagin mais aussi dans l'utérus. Ce mucus joue un rôle important dans le transport des spermatozoïdes

- Au niveau de l'utérus (figure 1.6)

Pendant la phase lutéale, l'endomètre est l'objet d'une différenciation fonctionnelle concernant l'épithélium, les glandes et leur sécrétion et le système vasculaire. En l'absence de fécondation, un nouveau cycle débute et on assiste à un remodelage tissulaire, notamment par la multiplication des cellules de l'épithélium et des glandes de l'endomètre.

<u>Phase folliculaire</u>

L'endomètre est formé d'une lame basale (*basalis*) contenant ses cellules souches qui se multiplient, d'un stroma (zone *functionalis*= stroma +cellules déciduales en phase lutéale) et d'un épithélium composé de cellules sécrétrices et de cellules ciliées. Les mitoses sont stimulées pendant la première partie du cycle : phase proliférative; l'endomètre s'épaissit (3-5 mm d'épaisseur), les tubes glandulaires s'élargissent, les vaisseaux sanguins se développent.

<u>Phase lutéale (phase sécrétoire chez la femme) :</u>

Pendant cette phase, les mitoses sont peu nombreuses. L'endomètre ne s'épaissit plus, les glandes s'allongent encore et deviennent tortueuses; les vaisseaux sanguins se spiralisent (artérioles spiralées); des vésicules de glycogène apparaissent autour du noyau des cellules sécrétrices. Elles migrent vers l'apex cellulaire et déversent leur contenu dans la lumière glandulaire par exocytose.

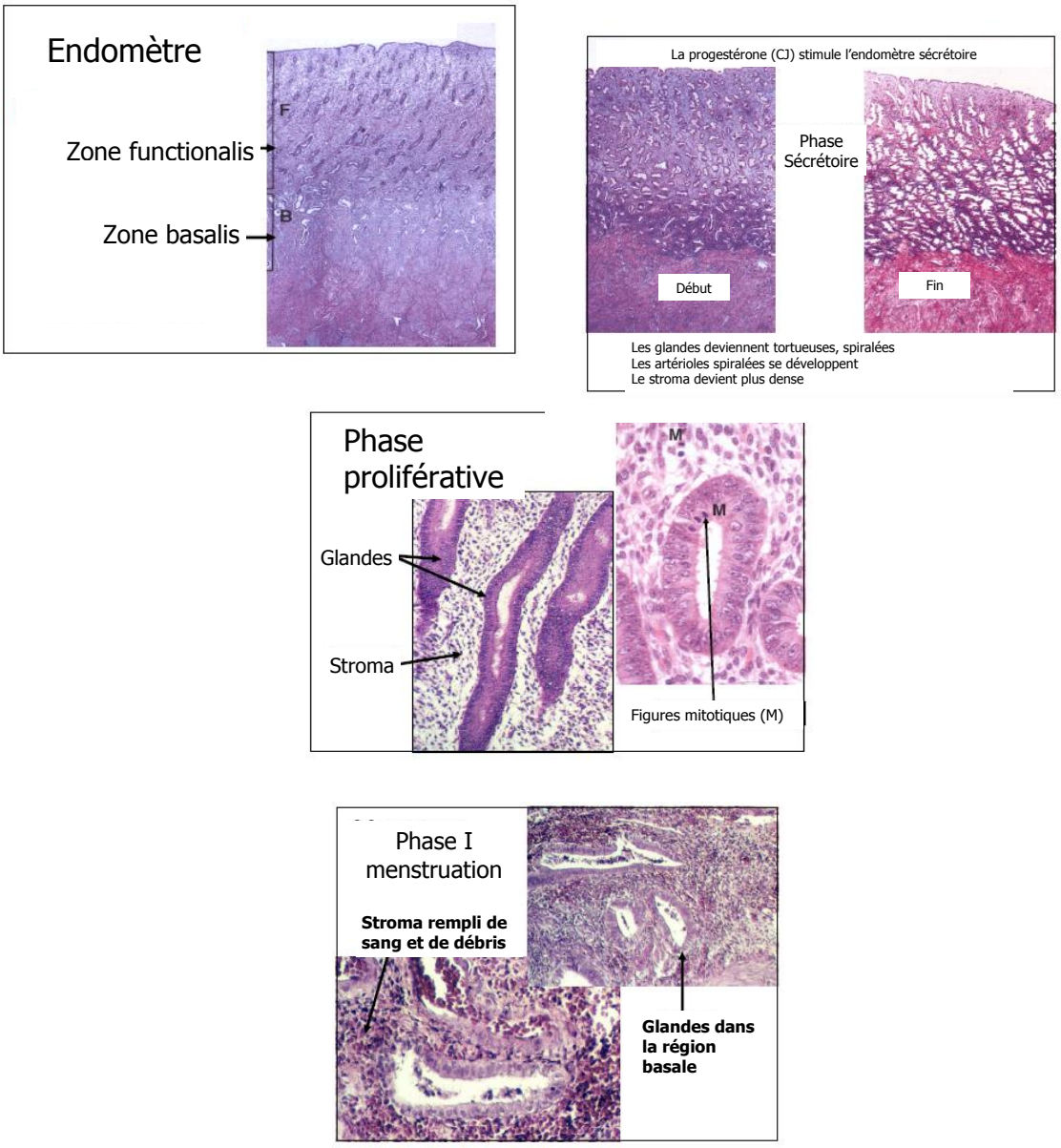


Figure 1.6 : Evolution de l'endomètre utérin au cours du cycle menstruel

La menstruation

Chez tous les mammifères à l'exception des primates de l'ancien monde, l'élimination des couches externes de l'endomètre n'entraîne pas de phénomènes vasculaires visibles, donc pas d'hémorragies bien que les cellules de l'endomètre se vacuolisent et qu'ait lieu le remodelage cellulaire et vasculaire. Chez les primates de l'ancien monde (macaque, babouin) et la femme, la régression de la muqueuse utérine s'accompagne d'un saignement utérin ou menstruation.

En l'absence de fécondation, on assiste à une déshydratation et une compaction endométriales. Les artérioles spiralisées ont des contractions vasomotrices intenses (spasmes de plus en plus intenses et prolongés). La surface endométriale blanchit.

L'ischémie entraîne la désintégration du stroma. A l'occasion des relâchements des spasmes vasculaires, une hémorragie interstitielle se produit. Toutes les couches superficielles de l'endomètre sont ainsi éliminées. L'épaisseur totale de l'endomètre est alors de 1-2 mm. Le flux menstruel s'arrête sous l'influence de l'hémostase physiologique, d'une vasoconstriction prolongée et de la réparation de l'endomètre qui commence dès le premier jour de la période menstruelle. Ces modifications se reproduisent de façon cyclique.

- **Les variations cycliques de la motricité utérine**

Le myomètre est la musculeuse de l'utérus, siège des contractions utérines. La motricité de l'utérus et du cervix peut être appréciée par des enregistrements de l'activité électrique du myomètre concomitante des contractions utérines (activité électromyographique).

Pendant la phase lutéale du cycle, l'utérus est quiescent. Pendant cette phase, la progestérone inhibe les contractions de l'utérus qui se prépare à une éventuelle gestation. *La phase folliculaire est caractérisée par une activité contractile importante de l'utérus et du cervix* qui joue un rôle dans le transport des spermatozoïdes. Les variations cycliques de l'activité contractile du myomètre résultent de l'alternance entre une imprégnation œstrogènique dominante pendant la phase folliculaire avec une imprégnation progestéronique dominante pendant la phase lutéale. En effet, l'œstradiol favorise la formation des jonctions perméables qui assurent un couplage électrique entre les cellules musculaires lisses et transforment le myomètre en un véritable syncytium fonctionnel. A l'inverse, la progestérone inhibe la synthèse des structures de couplage.

3. Les variations cycliques de l'épithélium vaginal

- **Anatomie microscopique du vagin**

La muqueuse vaginale des rongeurs présente 4 assises :

- Une couche unicellulaire la plus interne constituée de cellules cylindriques ou cuboïdales à noyaux ovales : couche basale ou ***stratum germinativum***

- Une couche moyenne constituée de cellules présentant des ponts intercellulaires : ***stratum spinosum****.*

- Une couche de cellules vacuolées ou se kératinisant : ***stratum granulosum***

- Une couche plus externe : ***stratum mucosum***

- **Le cycle vaginal**

La muqueuse vaginale se renouvelle à chaque cycle œstrien ou menstruel. Les modifications tissulaires reflètent les variations cycliques de l'activité de l'ovaire chez la ratte. L'état de la muqueuse vaginale est apprécié à partir de l'examen des frottis de la muqueuse qui représente chez cette espèce une technique de choix pour apprécier le moment du cycle.

Au cours du pro-oestrus, le stratum mucosum est bien développé, il est composé de cellules épithéliales contenant des vaculoles remplies de mucine. Une augmentation de l'éosinophilie et un aplatissement des cellules épithéliales immédiatement au-dessous de la couche de cellules mucifiées indique le début de la kératinisation qui a lieu au cours du pro-oestrus et qui forme une large bande éosiphophilique : le stratum corneum qui sépare le stratum mucosum des stratum granulosum et stratum germinativum. Au cours de ce stade, le stratum mucosum se détache.

Au moment de l'oestrus, les cellules kératinisées du stratum corneum devenues superficielles desquament au stade œstrus mettant à nu le *stratum granulosum*. Au cours du metoestrus, une complète déhiscence du stratum corneum a eu lieu et un petit nombre de cellules kératinisées persistent dans la lumière du vagin. Le stratum granulosum est absent; seul persiste le stratum germinativum. Une infiltration des couches superficielle épithéliales par des polynucléaires neutrophiles est à l'origine de la presence de polynucléaires neutrophiles dans la lumière du vagin.

Au cours du diestrus, les cellules épithéliales du stratum germinativum deviennent polygonales et se développent reflétant le début de la mucification, l'épithélium s'épaissit sous l'influence des oestrogènes.

Par conséquent, la composition cellulaire du frottis témoigne du stade du cycle (figure 1.7)

- <u>Stade diœstrus</u> : Présence de polynuclaires neutrophiles qui peuvent être en très grand nombre et de quelques cellules épithéliales rondes de grande taille

- Début du prœstrus : Disparition des polynuclaires neutrophiles, frottis composé seulement de cellules rondes nuclées (cellules épithéliales) qui proviennent du *stratum mucosum* qui se détache rapidement. Des cellules peuvent être regroupées en massif ou occasionnellement sous la forme de filaments.

- Début œstrus : Les cellules kératinisées anuclées remplacent les cellules épithéliales après la décharge ovulante de LH/FSH. Les cellules kératinisées sont sous la forme d'aiguille ou arrondies avec des bords dentelés.

- Œstrus : cellules kératinisées en gros paquets

- Metœstrus : présence de cellules épithéliales rondes, quelques cellules kératinisées en forme d'aiguille et quelques polynucléaires neutrophiles

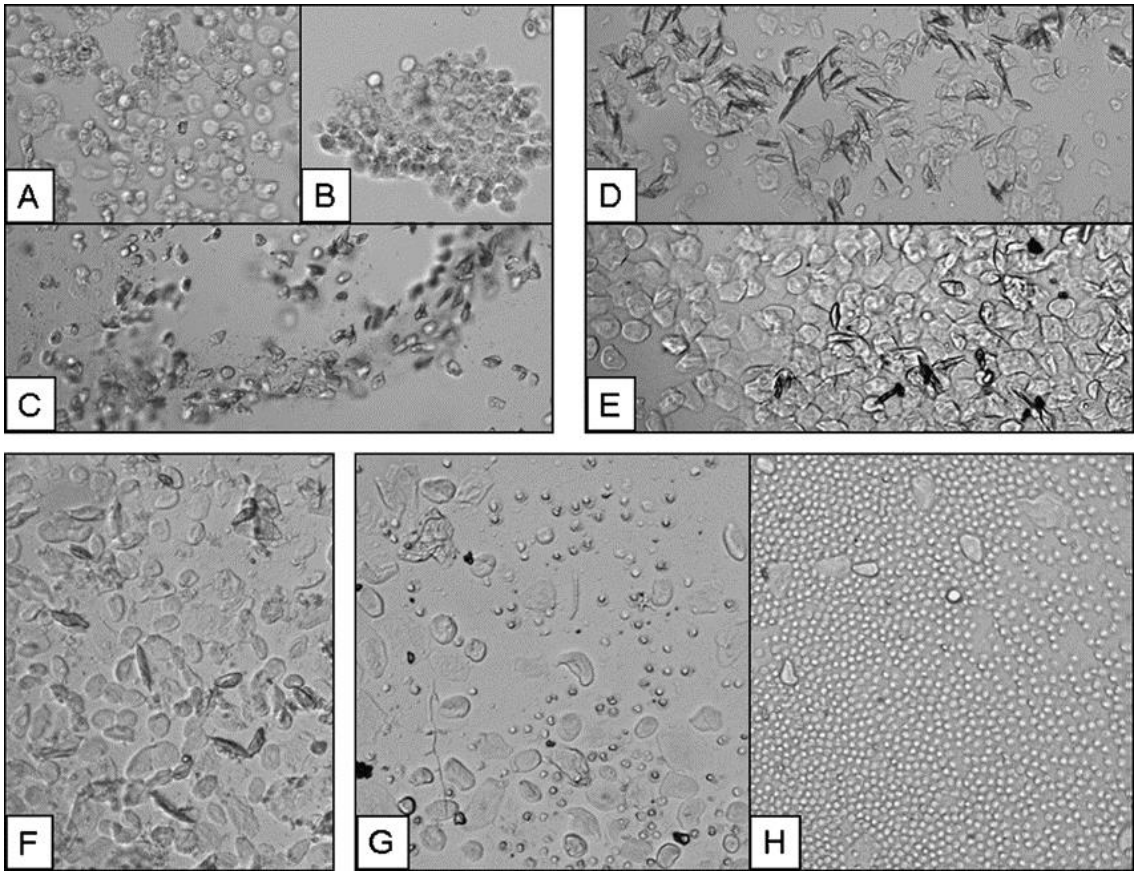


Figure 1.7 : Composition cellulaire du frottis de la ratte au cours des différentes phases du cycle œstral. A, B : Pro-eostrus.Les cellules apparaissent en massif et ont un aspect granuleux C : Les cellules peuvent apparaitre sous forme de filaments. D : oestrus : cellules kératinisées en forme d'aiguilles. E : alternativement, les cellules kératinisées apparaissent arrondies avec des bords irréguliers et edntelés. F : Metoestrus, combinaison de cellules rondes, quelques cellules en aiguille et un petit nombre ed polynuvléaires neutrophiles. G : Diostrus : Des polynucléaires neutrophiles et des cellules rondes plus larges. H : dioestrus : polynucléaires neutrophiles en grand nombre avec quelques cellules plus larges.

C'est seulement chez la ratte que ces changements sont suffisamment tranchés pour

permettre de reconnaître les périodes où ont eu lieu l'ovulation. Dans les frottis des autres espèces mammifères, il n'y a pas de populations cellulaires parfaitement homogènes pour identifier le stade du cycle. On peut observer une variation de la proportion des types cellulaires qui n'a qu'une valeur indicative grossière de l'activité ovarienne.

III-EVENEMENTS ENDOCRINIENS ET COMPORTEMENTAUX

1. Evénements endocriniens du cycle œstral

La vache est le modèle pédagogique développé pour expliquer les événements endocriniens du cycle oestral (figure 1.8).

Le début du cycle (J0) correspond au pic préovulatoire de LH, hormone gonadotrope hypohysaire, hormone lutéinisante. Ce pic a lieu peu après le début de l'œstrus (10 h après), il dure 6-7 h et déclenche l'ovulation au bout de 24 heures. Il coïncide avec le pic préovulatoire de FSH, la deuxième hormone gonadotrope hypohysaire, hormone folliculo-stimulante. L'ovulation est suivie d'une seconde élévation des concentrations plasmatiques en FSH.

Les sécrétions des hormones gonadotropes hypophysaires sont pulsatiles. Par définition, un pulse est un épisode de libération hormonale dans le sang intense mais bref. On désigne souvent par pulse, le résultat de l'événement du pulse sur les cinétiques hormonales. Un pulse se traduit ainsi par une montée rapide des concentrations sanguines suivie d'une diminution exponentielle liée à la demi-vie de l'hormone. Le pulse ainsi défini a une durée supérieure au temps réel de sécrétion.

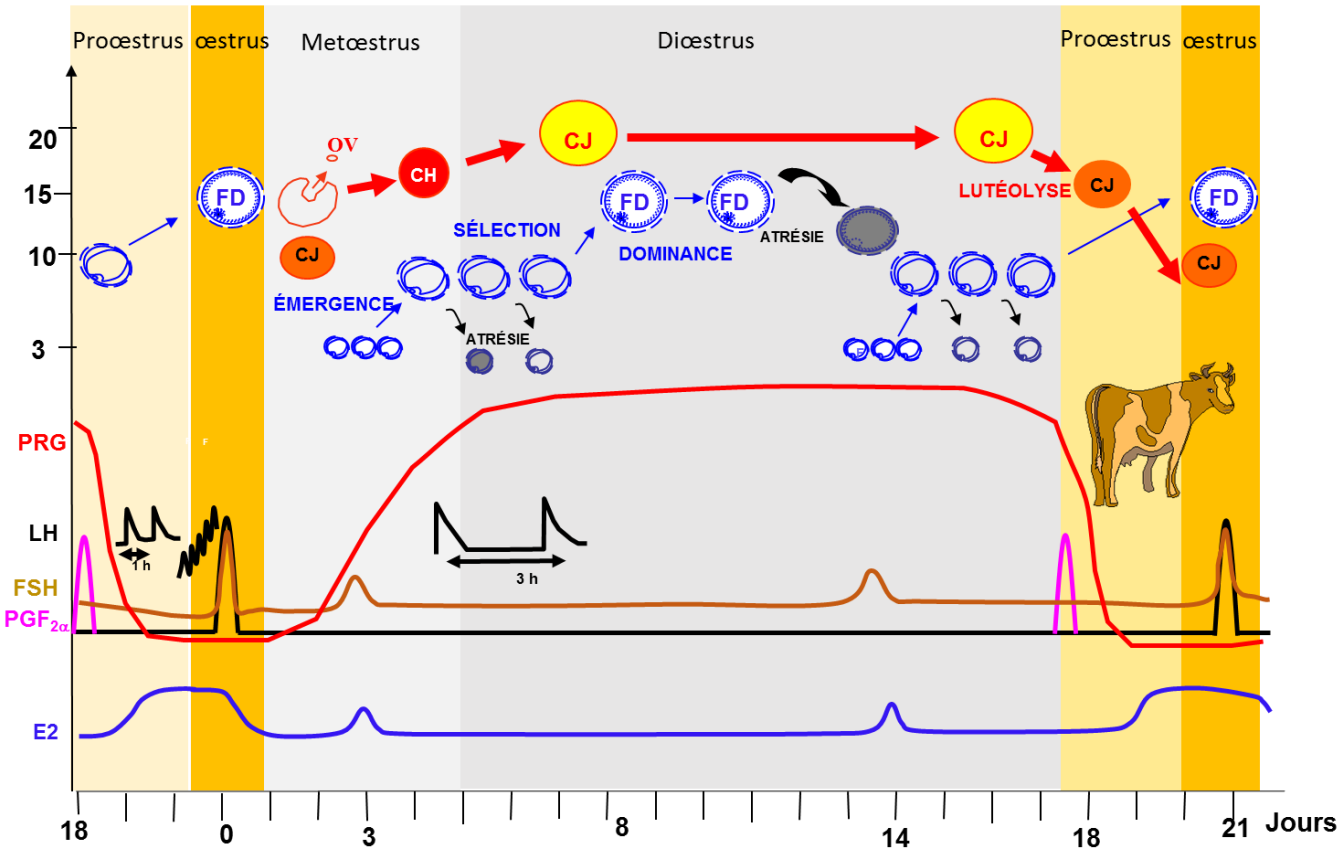


Figure 1.8 : Evénements cellulaires ovariens et endocriniens du cycle œstral de la vache.

Au début de la phase folliculaire, la fréquence des pulses de LH est faible (1 pulse toutes les 3 heures). Elle augmente pour atteindre un pulse d'amplitude faible par heure. Au moment de la décharge préovulatoire de LH, la fréquence élevée des pulses de LH masque le caractère pulsatile des sécrétions. Pendant la phase lutéale, la fréquence des pulses de LH est faible (1 pulse toutes les 6 heures) mais les pulses présentent une grande amplitude.

Les hormones gonadotropes jouent un rôle essentiel dans la régulation de la biosynthèse des stéroïdes sexuels par le follicule ovarien. Le follicule ovarien contient 2 types de cellules stéroïdogènes : cellules de la thèque interne et cellules de la granulosa. La sécrétion de stéroïdes nécessite une coopération entre ces deux types de cellule. En effet, les cellules de la thèque et les cellules de la granulosa diffèrent par leur équipement enzymatique. Les cellules de la thèque peuvent produire des androgènes à partir du cholestérol plasmatique. Ces cellules ont cependant peu d'activité aromatase et ne peuvent assurer la conversion des androgènes en œstradiol. Les cellules de la granulosa synthétisent de la progestérone à partir du cholestérol mais ne peuvent pas sécréter les androgènes. Elles importent les

androgènes thécaux pour synthétiser les œstrogènes.

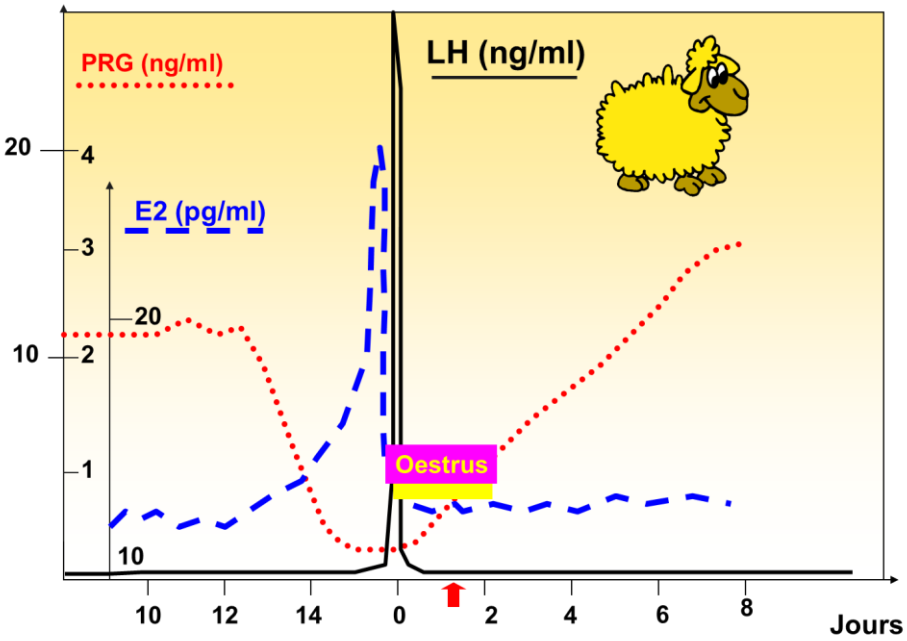
Les cellules de la thèque interne possèdent des récepteurs à LH. Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs à FSH. LH stimule la production d'androgènes par les cellules de la thèque interne. FSH stimule l'activité aromatase des cellules de la granulosa et donc la synthèse d'œstrogènes. FSH induit des récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa, LH stimule la synthèse de progestérone par les cellules de la granulosa.

Au début de la phase folliculaire du cycle, les concentrations plasmatiques en oestradiol sont faibles (quelques pg/mL). L'augmentation de la production d'oestradiol (multipliée par un facteur de 5 ou 10) résulte de la production accrue d'oestradiol par le follicule qui va ovuler. L'augmentation de la pulsatilité de LH est responsable de l'élévation des concentrations d'oestradiol. L'augmentation des taux plasmatiques d'oestradiol induit le comportement d'œstrus et est le signal initiateur de l'ovulation. En effet, lorsque les concentrations plasmatiques en oestradiol ont atteint un certain seuil, l'oestradiol déclenche par rétroaction positive le pic préovulatoire de LH et FSH qui induit l'ovulation 24 heures plus tard. La décharge ovulante de LH/FSH induit à la fois la rupture du follicule, l'ovulation et la maturation de l'ovocyte (reprise de la méiose). Pendant cette période, l'imprégnation oestrogénique du tractus génital femelle est favorable au développement des contractions utérines qui jouent un rôle dans le transport des spermatozoïdes dans l'utérus.

Après l'ovulation, la lutéinisation est une transformation à la fois morphologique et fonctionnelle du follicule qui a ovulé. Les cellules lutéales dérivées des cellules de la granulosa et des cellules de la thèque synthétisent de la progestérone sous l'influence de LH (hormone lutéotrope). La présence d'un corps jaune coïncide donc avec une augmentation importante des sécrétions de progestérone accompagnée de l'inhibition des sécrétions d'œstradiol. L'évolution du taux plasmatique de progestérone reflète les étapes de croissance, maintien (niveaux maximum vers J8 chez la brebis) et régression du corps jaune. La progestérone par rétroaction négative inhibe les sécrétions de LH. La dominance des sécrétions de progestérone pendant la phase lutéale induit une inhibition des contractions utérines et favorise l'implantation de l'œuf. L'action hyperthermisante de la progestérone alterne avec l'action hypothermisante des œstrogènes et explique l'aspect biphasique de la courbe de température.

Il y a une différence majeure entre la jument et les autres espèces (brebis, truie, figure

1.9) en ce qui concerne le profil de sécrétion de LH au cours du cycle. Alors que le pic préovulatoire de LH est de courte durée chez les autres espèces, chez la jument on observe une augmentation et une diminution progressive des concentrations de LH sur une durée de plusieurs jours. Le fait que des concentrations élevées en LH soient observées chez la plupart des juments pendant 4 jours après l'ovulation expliquent l'incidence d'ovulations silencieuses au cours de l'œstrus et l'incidence élevée d'ovulations multiples avec des intervalles entre l'ovulation initiale et l'ovulation du dioestrus allant de 2 à 12 jours. Bien que la fertilité au cours de cette phase soit limitée, elles pourraient expliquer l'incidence de gémellité alors qu'un seul follicule préovulatoire avait été détecté lors de l'accouplement.



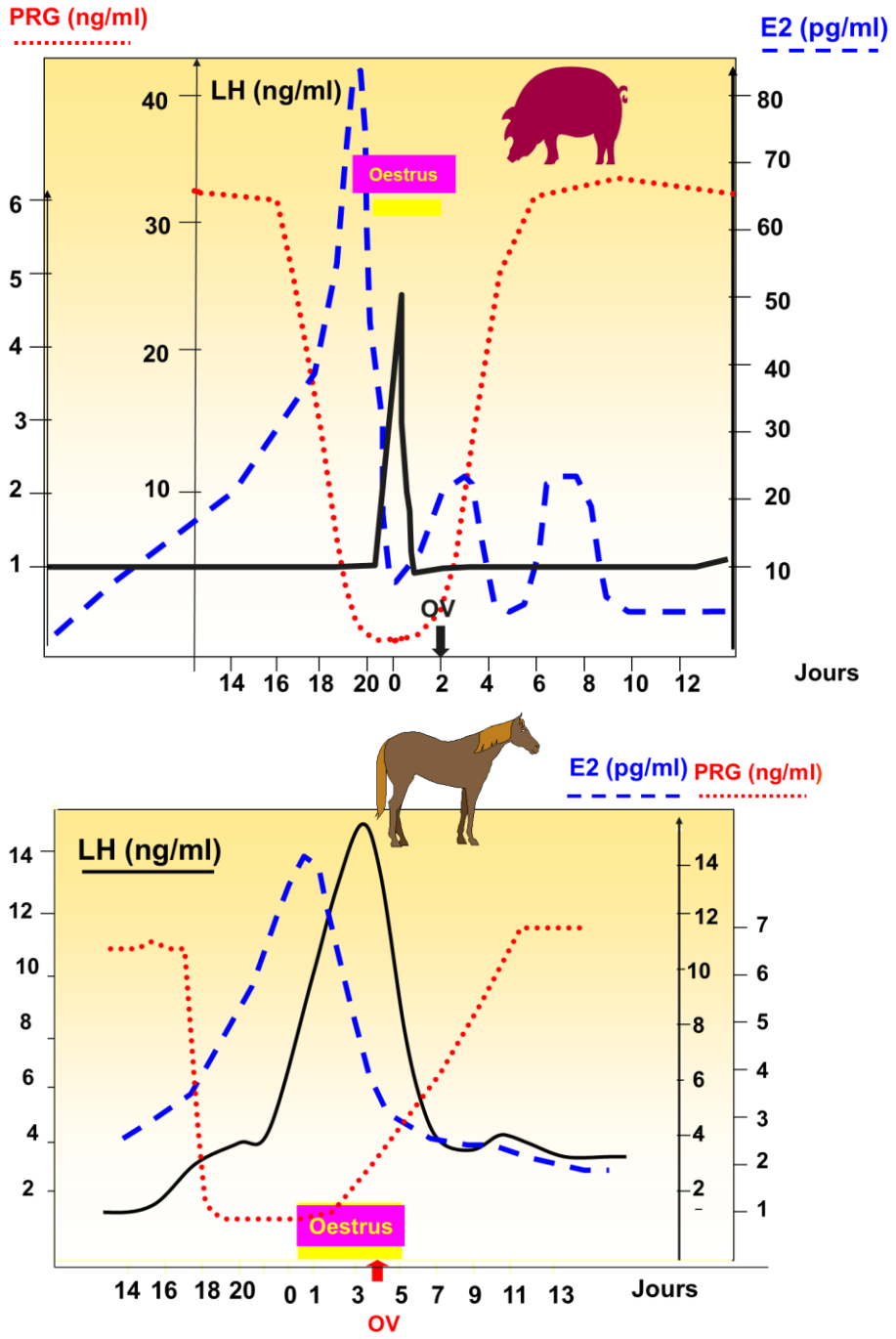


Figure 1.9. Profils hormonaux au cours du cycle œstral de la brebis, de la truie et de la jument

2. L'Œstrus

L'œstrus est défini comme la période où l'accouplement est accepté. Les changements comportementaux de la brebis sont difficiles à détecter. Les brebis en œstrus peuvent rechercher le bélier mais en général, elles sont passives. Les manifestations extérieures de l'œstrus sont un gonflement de la vulve et un écoulement de mucus. La durée de l'œstrus est influencée par la photopériode, l'âge

et la présence du bélier. La durée de l'œstrus est plus courte et peut durer 3-6 h au début ou à la fin de la saison sexuelle. Les premiers œstrus après la puberté ont une durée inférieure à ceux des adultes. Les béliers ont un effet synchronisateur des œstrus.

Au cours de l'œstrus, la jument recherche l'étalon ou d'autres juments et urine fréquemment. L'œstrus est de courte durée chez la vache mais intense. La vache accepte le chevauchement. Le chevauchement de la vache en œstrus par d'autres vaches permet la détection des chaleurs. Le taureau détecte l'œstrus grâce à la libération de phéromones à partir des sécrétions vaginales, la communication auditive et visuelle (observation d'une augmentation de l'activité de la vache en œstrus).

La truie manifeste un réflexe d'immobilisation à une stimulation tactile. Les cris et l'odeur du mâle facilitent l'adoption de cette attitude. Cette posture déclenche la monte.

La connaissance du moment de l'ovulation est très importante chez la vache pour déterminer le moment optimum de l'accouplement ou de l'insémination artificielle, les chaleurs étant la seule manifestation extérieure du cycle sexuel, il est commode de situer l'ovulation par rapport aux chaleurs (tableau 1).

La détection des chaleurs est donc très importante chez cette espèce. En effet, la fertilité diminue rapidement après la fin des chaleurs, la fertilité maximale est obtenue lorsque l'insémination est pratiquée 13-18h avant l'ovulation (figure 1.10). L'ovocyte doit être fécondé au cours des 8 à 12 h qui suivent l'ovulation (durée de vie courte ou production d'embryons non viables). Les spermatozoïdes peuvent survivre 24 à 48 h dans les voies génitales. La figure 1.11 résume les événements cellulaires, endocriniens et comportementaux du cycle œstral de la vache.

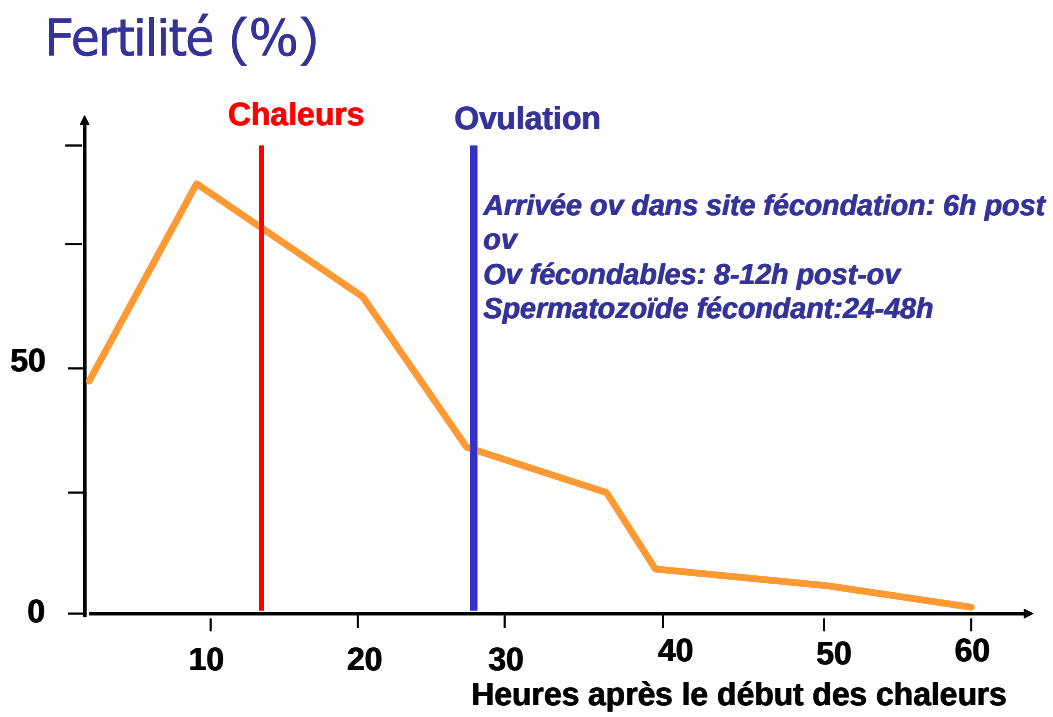


Figure 1.10: Influence du moment de l'insémination sur la fertilité de la vache

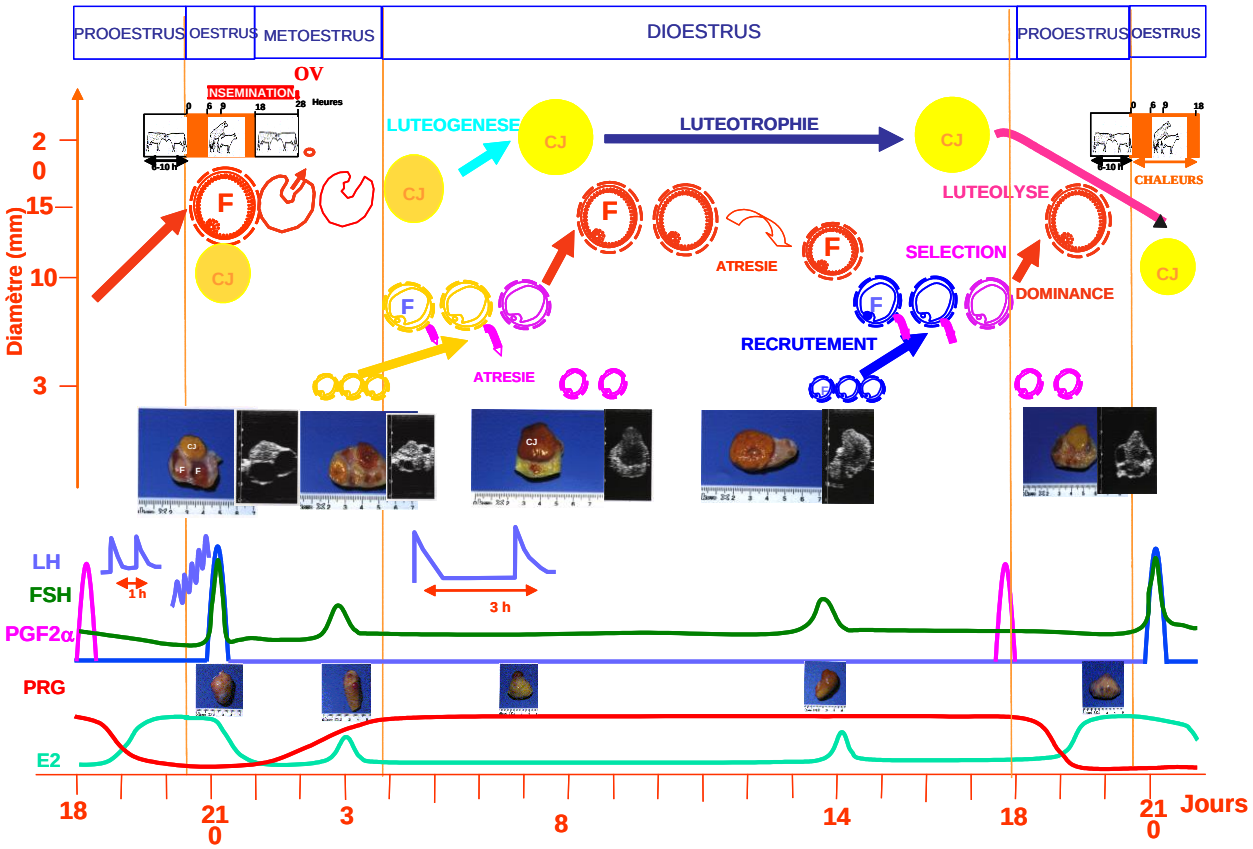


Figure 1.11 : Evénements cellulaires, endocriniens et comportementaux du cycle œstral de la vache.

3. Cas particuliers

- **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, variable selon les races, est situé entre 6 et 14 mois.

- Le cycle œstral de la chienne présente des particularités qui justifient sa présentation sous la forme d'un cas particulier.

- **Les différentes phases du cycle**

- Le proœstrus dure en moyenne 9 jours (5-25 jours) et il est caractérisé par la manifestation des effets des oestrogènes produits par les follicules en croissance terminale. Le début du prooestrus se manifeste par un œdème de la vulve souvent accompagné d'un écoulement vulvaire sérosanguin, fluide contenant des érythrocytes intacts et lysés et leur hémoglobine et qui résulte de la diapédèse dans l'utérus des érythrocytes. Au cours du prooestrus, la taille et la turgescence de la vulve augmentent. La muqueuse vaginale, lisse et rose (œdème) devient blanche avec un fluide sérosanguin à la surface et présente des plis vaginaux qui ont une apparence de pavés lisses. Les œstrogènes sont responsables de la prolifération des cellules épithéliales de la muqueuse vaginale, de sa kératinisation et de l'œdème.

- La composition du frottis vaginal évolue au cours du prooestrus avec des cellules parabasales majoritaires au début (accompagnées d'un nombre variable de polynucléaires neutrophiles) puis successivement des petites cellules intermédiaires, de grandes cellules intermédiaires et de grandes cellules kératinisées qui prédominent (98-100%), à la fin du prooestrus. Les polynucléaires neutrophiles qui en peuvent plus traverser la muqueuse épaissie ne sont plus présents dans le frottis vaginal. On assiste à une diminution progressive du comportement agressif vis-à-vis des mâles et à l'apparition d'un comportement ambivalent et joueur. Le prooestrus s'achève avec le début du comportement de réceptivité qui a lieu 0.5-3 jours après le pic d'oestradiol et au cours de la journée

jour qui suit la décharge préovulatoire de LH.

- L'œstrus (acceptation de la saillie) dure en moyenne 9 jours (5-15 jours) mais peut se prolonger au-delà de de J8, soit au-delà de la période dite de l' « oestrus fertile ». Au sens clinique du terme, l'oestrus dure jusqu'à ce que la cytologie vaginale, caractérisée par des cellules kératinisées en amas, évolue vers le frottis caractéristique du dioestrus, avec l'apparition de cellules non kératinisées, un amincissement de l'épithélium vaginal et une migration de neutrophiles dans la lumière du vagin. Ces changements sont normalement observés 6-11 jours (en moyenne 8 jours) après la décharge de LH. L'oestrus ainsi défini s'achève 8 jours après la décharge de LH. Le début de l'oestrus n'est pas caractérisé par un profil cytologique distinct mais est reflétée anatomiquement par l'état de la muqueuse vaginale, examinée par endoscopie, qui devient ridée et crénelée, de 1 jour avant à 1 jour après la décharge de LH, en réponse à la diminution du ratio œstradiol/progestérone. Le pic de crénulation de la muqueuse est observé aux alentours de J4-J5. Dans certains cas, des cycles fertiles avec un profil endocrinien normal peuvent avoir lieu avec un début de comportement d'oestrus observé 2 jours avant la décharge de LH ou 6 jours après.

- Le dioestrus a été défini initialement par l'arrêt du comportement d'oestrus (J6-J11). Avec les critères morphologiques, le dioestrus commence quand on détecte un frottis vaginal caractéristique de cette phase, avec des cellules parabasales et intermédiaires et des neutrophiles. La muqueuse vaginale a un aspect en « patchwork » : une partie de la muqueuse est légèrement épaissie et blanchâtre avec des plages plus fines et rosées. La fin du dioestrus est caractérisée par la régression du tissu mammaire.

- L'anoestrus est associée à l'absence d'activité ovarienne et il dure au minimum 7 semaines après la chute de la progestéronémie. Il permet la réparation de l'endomètre qui est terminée à J120-J130. La cytologie vaginale fait apparaitre quelques cellules parabasales et des squames ainsi qu'un nombre faible de neutrophiles. La muqueuse vaginale est fine et rouge avec des capillaires visibles. Sa surface est facilement traumatisée et il est difficile de réaliser cet examen sans induire des saignements. Les niveaux de FSH sont élevés.

- **Endocrinologie du cycle**

- L'augmentation de de la production d'oestradiol au cours du prooestrus par la cohorte de follicules entrés en croissance terminale (2-8 follicules de 3mm, 6-10 jours avant la décharge de LH) induit des changements au niveau de l'appareil génital caractéristiques de cette phase. L'entrée en croissance terminale des follicules est initiée par une augmentation de la fréquence des pulses de LH de 1pulse toutes les 7h à un pulse toutes les 2h, accompagnée d'une augmentation moins importante de la sécrétion de FSH. La sécrétion de LH est ainsi élevée pendant 6-10 jours au cours des 1-3 semaines précédant le prooestrus. L'augmentation de la sécrétion de LH est critique pour sélectionner la vague de follicules ovulatoires et un prooestrus fertile peut être induit l'administration de LH porcine purifiée et non de FSH. Une sécrétion pulsatile n'est pas nécessaire et une élévation des sécrétions de LH maintenue pendant 7 à 9 jours résultant de la libération d'un agoniste de la GnRH via un implant sous-cutané induit un prooestrus fertile. La taille des follicules augmente de 6-9mm avant la décharge de LH à 9-12mm entre la décharge de LH et les ovulations. La sécrétion d'oestradiol par les follicules en fin de prooestrus apparait semi-autonome L'augmentation des concentrations plasmatiques en androstenedione et testostérone est expliquée par la présence en excès de de ces précurseurs de l'oestradiol. Les niveaux de LH et FSH sont faibles en raison du rétrocontrôle négatif exercé par l'oestradiol et l'inhibine.

- La décharge de LH qui correspond à une élévation des concentrations au-dessus de 2ng/ml pendant en moyenne 2 jours (1-3 jours) accompagnée d'un pic de FSH a lieu 1-2 jours après le pic d'oestradiol. Les valeurs maximales des concentrations en LH varient de 3 à 40ng/ml. Les concentrations plasmatiques en progestérone qui reflètent la lutéinisation des follicules préovulatoires augmentent de 0.5-0.8ng/ml à 0.9-2.2ng/ml quelques heures avant ou au cours de la décharge de LH, cette augmentation associée à la diminution des sécrétions d'oestradiol a un effet positif sur l'amplitude de la décharge de LH.

- Le profil des concentrations plasmatiques en progestérone au cours du dioestrus reflète la croissance des corps jaunes et leur lente régression. Cette dernière s'explique par l'absence de mécanismes lutéolytiques utérins. La régression des corps jaunes est liée à une perte progressive de la fonction lutéale associée à un processus d'apoptose et n'implique pas une diminution de la sécrétion de LH et de

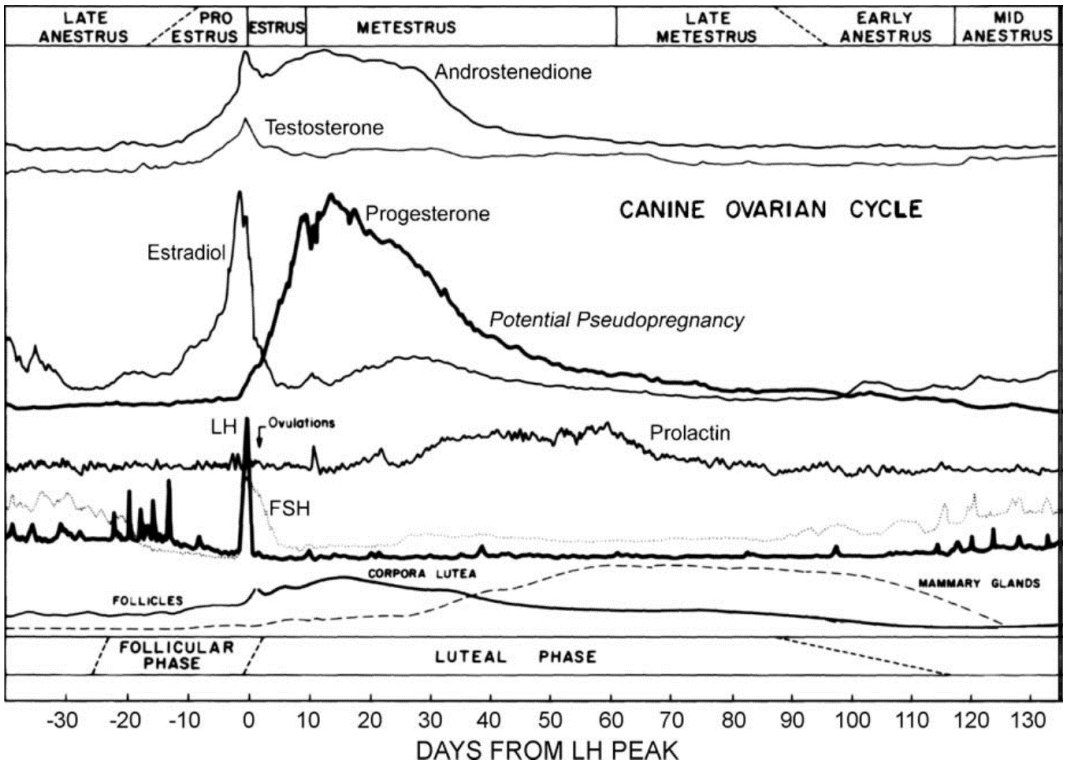
prolactine qui exercent un effet lutéotrope à partir de la 2ème semaine.

- La progestérone exerce des effets puissants chez la chienne et peut induire la prolifération de l'endomètre et une hyperplasie mammaire sans prétraitement aux oestrogènes. La progestérone au cours du cycle de chiennes âgées peut entrainer une hypertrophie de la peau et de certains os en raison d'une stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance. L'élévation des sécrétions de progestérone peut également ainsi être responsable d'une résistance à l'insuline. Des doses excessives de progestérone peuvent induire des adénocarcinomes mammaires.

- **La fertilité de la chienne**

- Les ovulations surviennent environ 48-60 heures après le pic de LH et durent environ 12h (J2-J2.5 post LH) alors que le taux circulant de progestérone est déjà élevé (figure 1.12). La maturation des ovocytes I ovulés dure 48h (J4-J4.5 post-LH), les ovocytes II sont viables pendant 24-48h (J5-J6) chez la plupart des chiennes. A l'extrême, les ovocytes II peuvent être viables jusqu'à J9-J10. Les spermatozoïdes conservant leur pouvoir fécondant pendant 7 jours et un accouplement réalisé 5 jours avant les ovulations est souvent fertile et une superfécondation peut avoir lieu. La fertilité optimale de la chienne se situe entre le pic de LH et J5 post LH, elle diminue ensuite rapidement en raison de la fermeture du col de l'utérus à J7-J8. Une insémination avec du sperme congelé doit être réalisée J5-6 post décharge de LH et après la maturation ovocytaire.

-



- Figure 1.12 : Evolution des concentrations hormonales au cours du cycle œstral de la chienne (Concannon et al., 2011. Anim Reprod Science 124 : 200).

La gestation

La progestérone est uniquement d'origine lutéale. Les profils hormonaux observés durant la gestation ne sont pas réellement différents de ceux observés en l'absence de gestation. D'un point de vue de la sécrétion de progestérone, la phase de dioestrus est équivalente à une gestation. Le dosage de progestérone ne peut donc être utilisé pour établir un diagnostic de gestation. La progestérone d'origine ovarienne est indispensable au maintien de la gestation pendant toute sa durée. Les concentrations plasmatiques d'œstradiol augmentent en fin de gestation ou de **pseudogestation**.

Suivant l'implantation à J21, la parturition a lieu 64-66 jours après la décharge de LH, soit 55 à 68 jours après la saillie. Un accouplement ayant lieu 5 jours avant l'ovulation peut être fertile et une super fécondation peut être observée. L'insémination artificielle réalisée avec de la semence congelée a plus de succès si elle est réalisée à J5-6 et après la maturation des ovocytes.

La pseudogestation clinique chez la chienne est un syndrome observé chez la chienne non gravide et qui est caractérisé par des signes cliniques dont la perte de poids, l'apparition de comportements qui évoquent l'imminence de la mise-bas, le

développement des glandes mammaires et la lactation. Ces signes apparaissent 2 mois après l'œstrus au moment où les concentrations plasmatiques de progestérone déclinent. L'étiologie de ce syndrome n'est pas connue avec précision. Certaines études suggèrent que les concentrations plasmatiques de prolactine des chiennes sont supérieures à celles des chiennes en dioestrus qui ne sont pas affectées par ce syndrome ou bien que des différences interindividuelles de sensibilité à la prolactine pourraient contribuer à expliquer les variations interindividuelles et/ou raciales de l'incidence des pseudogestations. C'est l'exposition à la progestérone et la chute de la progestéronémie, caractérisant respectivement le dioestrus et la fin du dioestrus, qui seraient suivies d'une augmentation de la prolactinémie et/ou de la sensibilité à la prolactine, responsables de l'induction d'une pseudogestation.

La prolactine et la relaxine s'élèvent à partir de la deuxième moitié de cette phase seulement s'il y a gestation (figure 1.13). C'est la seule différence notoire entre une gestation et un dioestrus non gravide. Le maintien du corps jaune dépend des actions lutéotropes de LH et de la prolactine. La sécrétion de prolactine par l'hypophyse est sous le contrôle inhibiteur des systèmes dopaminergiques. L'administration d'un agoniste des récepteurs dopaminergiques inhibe la synthèse de prolactine et induit une diminution de la sécrétion de progestérone. Des études cliniques ont démontré qu'une telle administration pouvait induire un avortement chez la chienne gestante à partir de la deuxième moitié de la gestation.

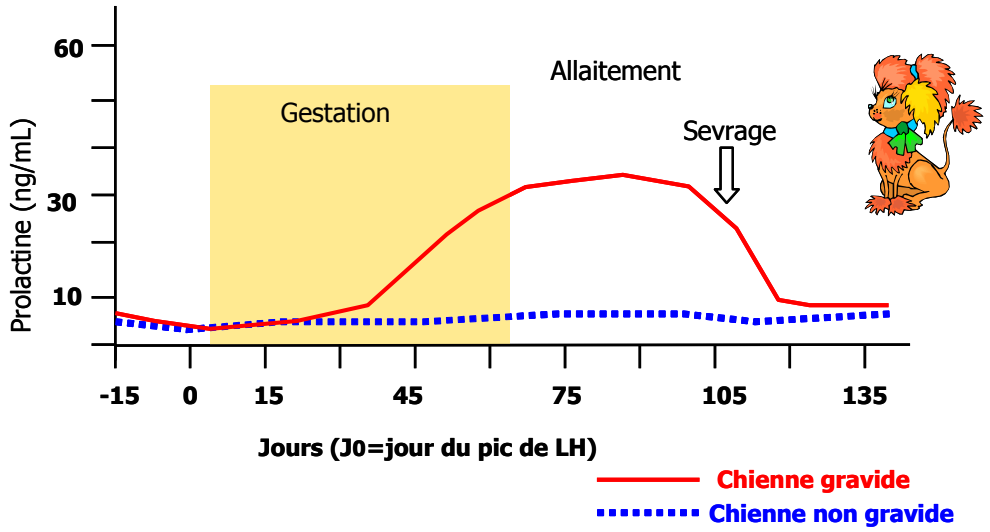


Figure 1.13 : Evolution des concentrations plasmatiques en prolactine au cours de la gestation de la chienne

La chienne présente également des périodes d'anœstrus prolongé (durée : de 2-8

mois) qui augmentent l'intervalle interœstrus.

- **Exemple de mammifères à ovulation provoquée : la chatte**

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 (figure 1.14).

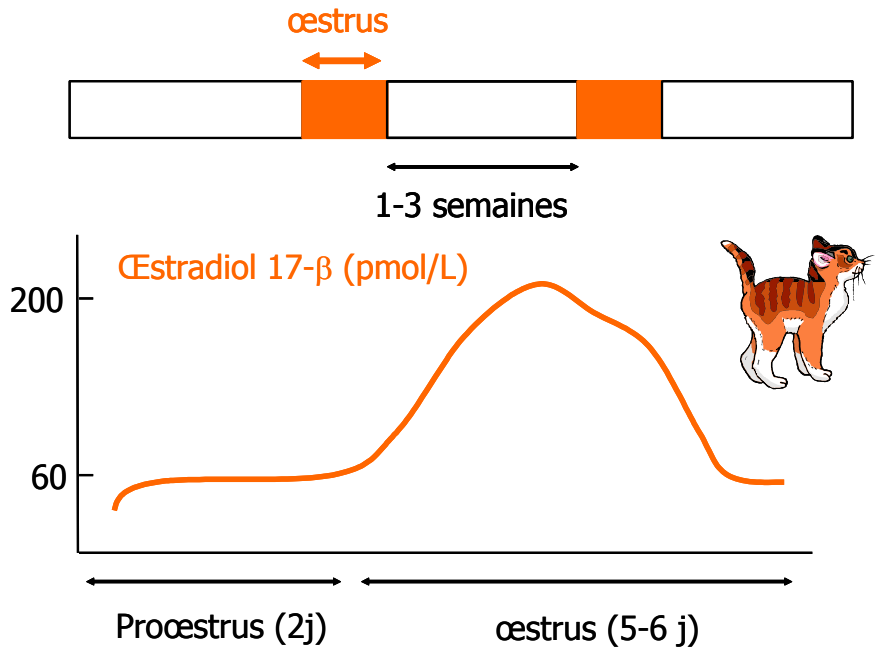


Figure 1.14: Evolution des concentrations plasmatiques en œstradiol au cours de l'œstrus de la chatte

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 (figure 1.15). La durée de l'imprégnation œstrogénique préalable est importante : des

copulations trop précoces sont ainsi souvent accompagnées d'échecs de fécondation. L'ovulation se produit entre 24-52 h après le pic de LH, les chattes ovulent 2-11 ovocytes. L'activité lutéale n'a lieu que si l'ovulation s'est produite. Elle ne débute que 24-72h après l'ovulation.

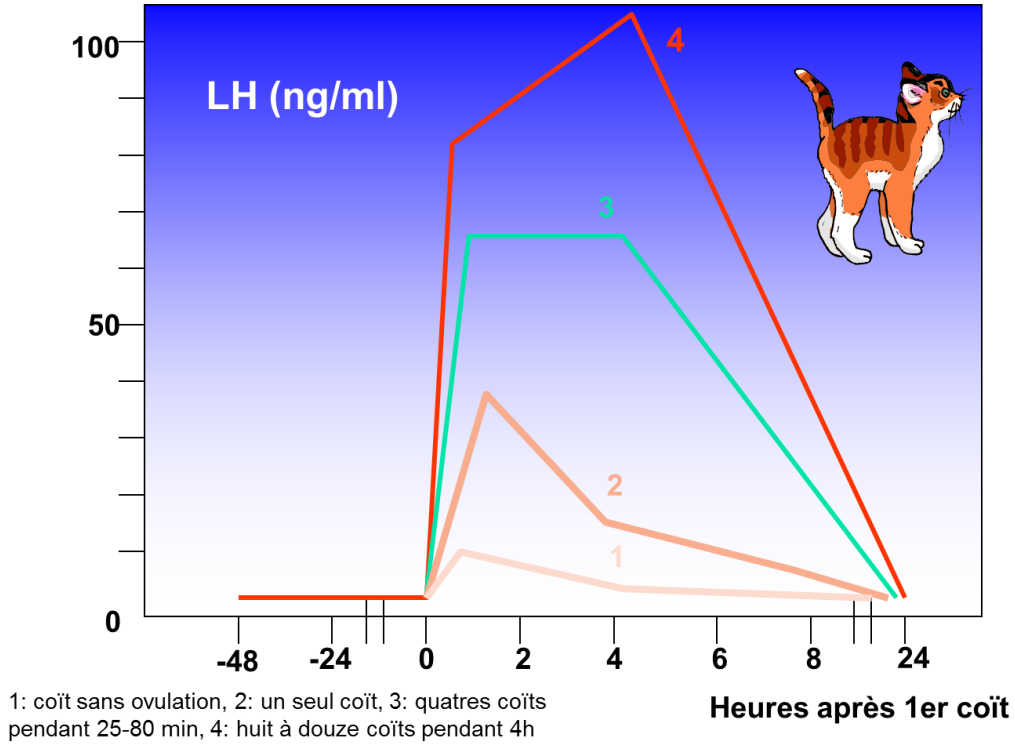


Figure 1.15. Influence du nombre de coïts sur la sécrétion de LH chez la chatte

Une pseudogestation est observée après une saillie non fécondante. Le terme « pseudogestation » est impropre puisqu'aucune manifestation clinique de pseudogestation n'a lieu dans cette espèce. Dans ce cas, le corps jaune sécrète de la progestérone pendant 35-40 jours. Les œstrus suivants réapparaissent 7-10 jours après la fin de cette phase de sécrétion lutéale.

La durée de la gestation varie entre 52-74 jours avec une moyenne de 66 jours. Le dosage de la progestérone ne permet pas d'établir un diagnostic de gestation mais un diagnostic à posteriori d'ovulation. Si la progestéronémie est élevée, la chatte est gestante ou pseudogestante (figure 1.16). La sécrétion de prolactine augmente pendant la dernière moitié de la gestation (dés 35 jours) atteint un plateau au 50ème jour et diminue brusquement avant le part La prolactine serait un facteur lutéotrope

majeur après le 20ème jour de gestation, ce qui explique l'effet abortif des agonistes des récepteurs dopaminergiques après le 30° jour de gestation. La relaxine est produite par l'unité fœtoplacentaire dès le 20ème jour de gestation. Sa sécrétion chute avant la parturition.

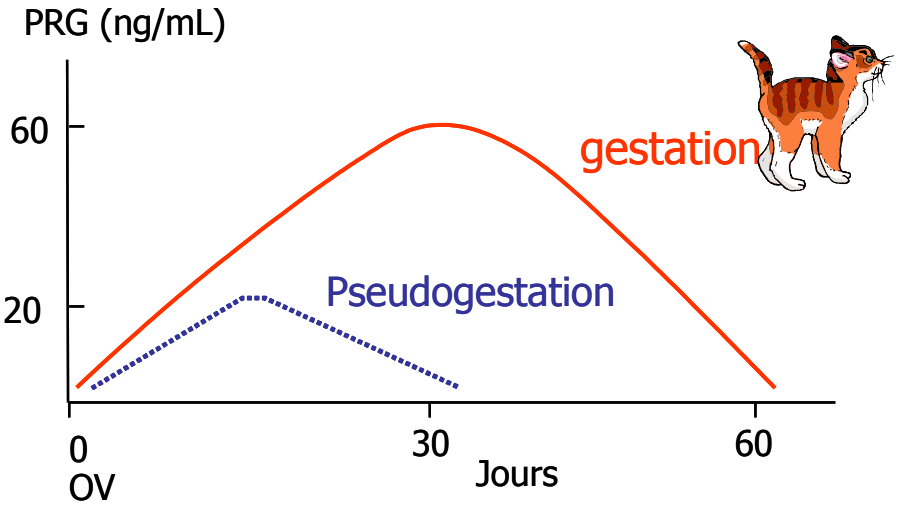


Figure 1.16 : Evolution des concentrations plasmatiques en progestérone au cours de la pseudogestation et de la gestation de la chatte

CHAPITRE II: ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION : L'AXE GONADOTROPE

Les **stéroïdes sexuels** sont les principales hormones produites par les gonades qui sécrètent également des hormones de nature peptidergique. L'activité endocrine des gonades dépend des **sécrétions hormonales hypophysaires gonadotropes ou gonadotropines**. La synthèse et la libération des hormones gonadotropes est elle même contrôlée par les sécrétions hypothalamiques de **gonadolibérines**. Les gonadotropines stimulent la sécrétion de stéroïdes gonadiques qui à leur tour exercent un rétrocontrôle sur leur propre sécrétion par une action au niveau de l'hypophyse (contrôle des sécrétions des hormones gonadotropes) et au niveau hypothalamique (contrôle des sécrétions des gonadolibérines).

Les gonadotropines hypophysaires jouent donc un rôle central dans la régulation de la fonction de reproduction comme intermédiaires essentiels entre le système nerveux central et les gonades. Pour cette raison, l'hypophyse est souvent qualifiée de « chef d'orchestre » de la reproduction. Le niveau d'activité de reproduction dépend de l'activité de l'axe gonadotrope ou axe hypothalamus-hypophyse-gonades.

Les effets des hormones sont connus depuis très longtemps. A titre d'exemple, la castration des hommes gardiens des gynécées a été associée à des modifications morphologiques : embonpoint, voix aiguë, absence de pilosité..). Au 19ème siècle, les effets ont été observés par de nombreuses expériences d'ablation de glandes sexuelles et de greffes. Par exemple, l'ablation des testicules d'un poulet (chaponnage) permet de produire des animaux gras à la chair mœlleuse et ne présentant aucun caractère sexuel secondaire du coq (crête, barbillon, plumage…). La purification et la détermination de la structure des hormones stéroïdes et des hormones protidiques datent respectivement des années 1930 et 1950.

Une hormone est une substance chimique spécifique élaborée par des tissus spécialisés (glandes endocrines ou systèmes endocrines diffus) agissant souvent à distance (transfert par voie sanguine ou lymphatique) et à de très faibles concentrations (ordre nmol/l) sur des tissus déterminés pour y produire des effets spécifiques.

Trois modes d'action sont distingués :

- Action endocrine : la glande synthétise, stocke et libère un messager chimique qui atteint la structure cible par la voie sanguine ou lymphatique.

- Action paracrine : diffusion directe du messager d'une cellule vers une autre cellule sans passer par la circulation.

- Action autocrine : le messager produit par une cellule agit sur les récepteurs de cette même cellule (récepteurs membranaires ou intracellulaires).

Les récepteurs hormonaux sont des molécules protéiques, présentes dans les cellules cibles ou à leur surface, qui permettent à l'hormone de se concentrer dans les cellules cibles et d'y exercer leurs effets. Ils possèdent une forte affinité et une forte spécificité pour l'hormone dont ils initient l'action cellulaire. La fixation de l'hormone est réversible, d'où la possibilité de compétitions sur ces récepteurs par des agonistes ou des antagonistes. Ces effets sont très recherchés en thérapeutique (ex : effets abortifs des compétiteurs de la progestérone). Le nombre et l'affinité des récepteurs caractérisent la sensibilité d'un tissu à une hormone donnée. Dans les cas d'anomalie structurale ou d'absence du récepteur, il n'y a pas d'effet hormonal.

On distingue les récepteurs membranaires qui lient les hormones polaires, ces hormones ne peuvent pas diffuser à travers le feuillet phospholipidique membranaire qui est apolaire des récepteurs intracellulaires (très majoritairement nucléaires) qui lient les hormones apolaires comme les stéroïdes.

I. LES HORMONES STEROÏDIENNES

1. Définition et classification

Les hormones stéroidiennes constituent une famille de molécules apolaires dérivées du cholestérol. Tous les stéroïdes hormonaux naturels ont une structure de base formée de l'accolement de 3 cycles à 6 atomes de carbone A, B et C et d'un cycle D à 5 carbones, formant un ensemble à 17 carbones, dont les valences libres sont saturées par des hydrogènes, généralement non représentés (figure 2.1). Ce noyau de base à 17C n'existe pas libre à l'état naturel : **noyau sterane** ou cyclopentanoperhydrophenantrène. L'adjonction en C13 d'un 18ème atome de C donne le **cycle œstrane** (C18). L'adjonction supplémentaire en C10 d'un 19ème atome C donne le **cycle androstane** (C19). L'adjonction supplémentaire en C17 d'une chaîne à 2 atomes (C20-C21) donne le **cycle pregnane** (C21).

Les groupements méthylés en C18,19 et la chaîne latérale peuvent être au-dessus du plan de la molécule (β) ou au-dessous (α). Pour les hormones naturelles, la chaîne latérale est en position β. Les rapports des noyaux entre eux varient lorsque l'hydrogène du C5 est en α, l'articulation A/B est plane (Cis). En revanche, si l'hydrogène est en α, l'articulation A/B forme un angle (trans). Lorsqu'il y a une double liaison en C4-C5, on retrouve le caractère plan de la structure. Les jonctions B/C et C/D forment une angulation.

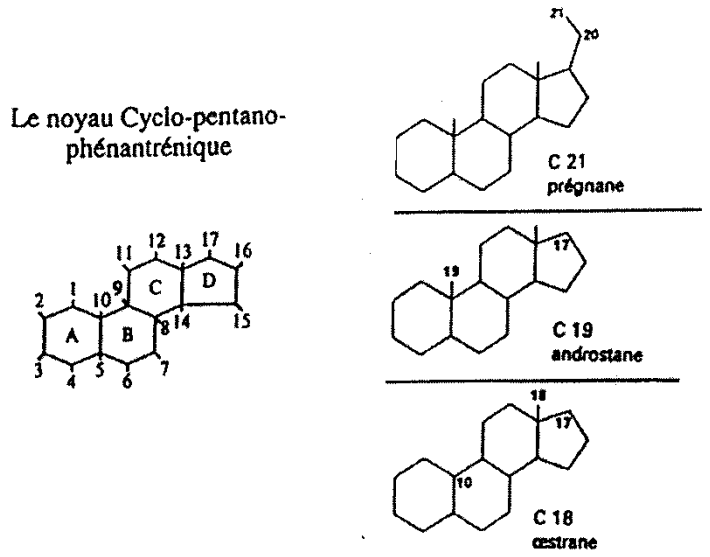


Figure 2.1: Principaux noyaux constituant le squelette carboné des hormones stéroïdes

Nomenclature

- ***Les insaturations*** : la localisation de la double liaison est indiquée par le numéro du premier carbone qui porte la double liaison, et par la terminaison « ène » qui remplace la terminaison « ane »

Exemple : une double liaison entre C4 et C5 sera annoncée par -4-ène. Si il y a une ambiguité, le n° du 2ème carbone est annoncé entre parenthèses.

5 (10)-ène
7,9 (11)-diène

- ***Les substituants :*** Ils sont précisés par un suffixe ou un préfixe ; lorsqu'il y a plusieurs substituants, le plus important est signalé par un suffixe et les autres par un préfixe. La hiérarchie des fonctions est la suivante : acide> lactone> ester> aldehyde> cétone> alcool> amine> ester. Epi ou iso désigne l'inversion d'un substituant. L'élimination d'un CH3 est indiquée par le préfixe Nor.

Exemples :

17β-œstradiol : Estr-1,3,5 (10)-triéne-3-17β-diol
Testostérone : Androst-4-éne-17βol-3-one
Progestérone : Pregn-4-ène-3,20-dione

Les formules chimiques des 3 principaux stéroïdes sexuels sont données dans la figure 2.2.

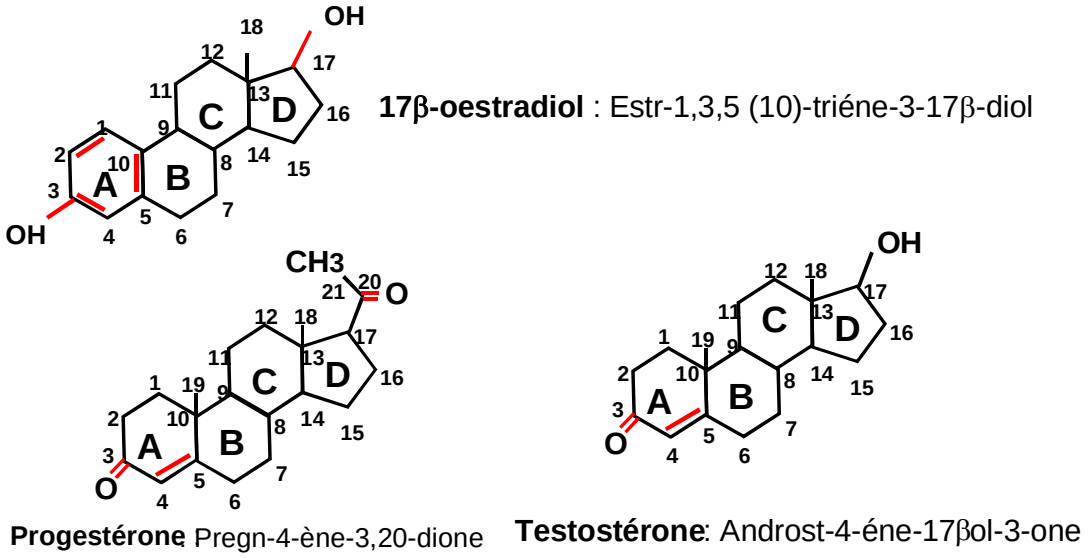


Figure 2.2 : Formule chimique des 3 principaux stéroïdes sexuels

2. Les voies de la stéroïdogenèse sexuelle

- **Origine du cholestérol**

Le cholestérol (27C), synthétisé *in situ* (à partir de l'acétate) ou d'origine plasmatique (transporté par les lipoproteines de basse densité ou LDL) est le précurseur des stéroïdes. Les cellules stéroïdogènes sont capables d'effectuer la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-cœnzyme A (CoA). Cependant cette capacité est limitée et les besoins de la cellule en cholestérol sont assurés par les esters du cholestérol véhiculés par les lipoprotéines de basse densité (LDL). Les lipoprotéines de haute densité jouent un rôle mineur sauf chez le rat.

Le cholestérol synthétisé *in situ* ou d'origine plasmatique est, soit estérifié à des acides gras par l'acyl cholestérol acyl transférase (ACAT) et stocké dans les globules lipidiques (liposomes) des cellules stéroïdogéniques, soit transporté jusqu'à la membrane interne des mitochondries où va avoir lieu la première étape de la stéroïdogenèse (figure 2.3).

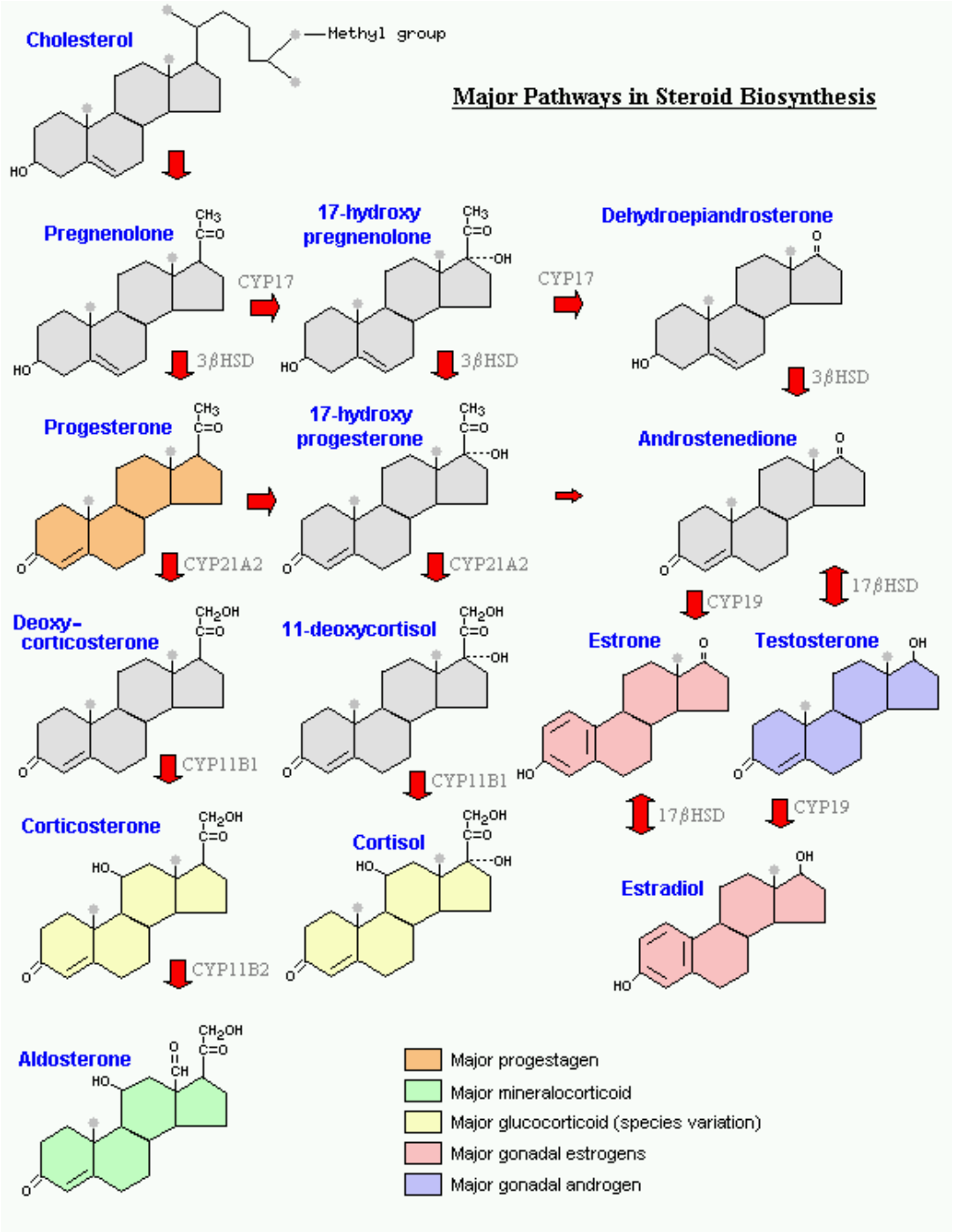


Figure 2.3 : Les voies de la stéroïdogenèse

- **Transformation du cholestérol en prégnénolone par coupure de la chaîne latérale du cholestérol**

Le cholestérol est d'abord transformé en **prégnénolone** (21C) dans la mitochondrie.

les autres étapes ont lieu dans le réticulum endoplasmique. La transformation du cholestérol en prégnénolone est assurée par un complexe enzymatique comportant un cytochrome spécifique, le P-450scc. Elle procède par l'introduction de deux groupements hydoxyl (OH, hydroxylation) en 20α et 22 sur la chaîne latérale du cholestérol qui est alors accessible à une 20-22 desmolase qui rompt la chaîne latérale et libère la prégnènolone.

- **Biosynthèse des androgènes**

La prégnénolone va donner de la progestérone par la déshydrogénation du 3β-hydroxyl et l'isomérisation de la double liaison du cycle B (C5-C6, voie des stéroïdes Δ5) vers le cycle A (C4-C5, voie des stéroïdes Δ4) qui sont assurés par une enzyme : la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3β-HSD).

La biosynthèse des androgènes est assurée par un complexe enzymatique qui comporte un cytochrome spécifique, le P450-17α (17α-hydroxylase/C17-20 lyase) : l'hydroxylation en C17 de la prégnénolone par la 17α-hydroxylase va donner la 17α-hydroxyprégnènolone.

La **déhydroépiandrostérone** (DHA) est l'androgène obtenu à partir de la 17α-hydroxyprégnénolone qui est découpée entre C17 et C20 et dont la fonction OH en C17 est oxydée pour donner une cétone (voie des stéroïdes Δ5).

La 17α-hydroxyprogestérone formée, soit à partir de la progestérone par hydroxylation en C17, soit par la déshydrogénation du 3β-hydroxyl et l'isomérisation de la double liaison C5-6 en C4-5 de la 17α-hydroxyprégnènolone, est le précurseur du **cortisol** (glucocorticoïde).

La DHA est oxydée et isomérisée en C4-5 pour donner de l'**androstènedione**. L'androstènedione est convertie en testostérone par l'action d'un enzyme : la 17β-HSD (17β-hydroxystéroïde déshydrogénase).

- **Biosynthèse des œstrogènes**

L'aromatisation des androgènes en œstrogènes est assurée par le cytochrome P-450aro. Elle comporte 2 hydroxylations du groupement méthyl en C19 et une hydroxylation sur le C3 suivies de la perte du carbone 19 et du réarrangement phénolique du cycle A.

Les différentes glandes endocrines (cortico-surrénales, ovaires, testicules) conduisent à des sécrétions hormonales différentes. Elles possèdent l'équipement enzymatique qui leur permet par des étapes analogues de réaliser la synthèse de stéroïdes actifs à partir de l'acétate (2C) en passant par le cholestérol.

L'étape initiale, la transformation du cholestérol en prégnélonone, est commune à tous les tissus stéroïdogéniques. C'est un déficit physiologique relatif de certains systèmes enzymatiques qui explique les voies quantitativement prédominantes. Cette conception uniciste permet de comprendre des déviations pathologiques éventuelles, comme la production exagérée d'androgènes par l'ovaire.

3. Compartimentation de la stéroïdogenèse sexuelle

- **Le testicule**

Les **cellules de Sertoli** sont de grandes cellules pyramidales qui établissent des jonctions avec les cellules adjacentes et avec les cellules germinales. Les cellules de Sertoli ont des potentialités multiples : rôle protecteur contre les réactions immunitaires secondaires à la présence de cellules germinales portant des molécules antigéniques, contrôle de la maturation et de la migration des cellules germinales, phagocytose des cellules germinales dégénérescentes, synthèses stéroïdienne et protéiques (protéines spécifiques : inhibine, ABP: androgen binding protein).

Les cellules de Leydig sont des cellules polygonales soit isolées, soit groupées en amas autour des capillaires sanguins. Elles synthétisent et libèrent des androgènes à partir du cholestérol apporté sous la forme de lipoprotéines et même à partir d'acétate. Quatre vingt quinze pour cent de la testostérone sanguine provient du testicule, le reste résulte d'une production surrénalienne ou d'une conversion périphérique de l'androstènedione. Chez le rat jeune, la testostérone est principalement aromatisée par la cellule de Sertoli. Chez l'adulte, l'aromatisation des androgènes a essentiellement lieu dans les cellules de Leydig. Moins de 0.4% de la testostérone est aromatisée en œstradiol

La stéroïdogenèse testiculaire est assurée par les cellules de Leydig. Outre la testostérone, celles-ci sécrètent de l'œstradiol. La testostérone peut également être aromatisée par les cellules de Sertoli (figure 2.4).

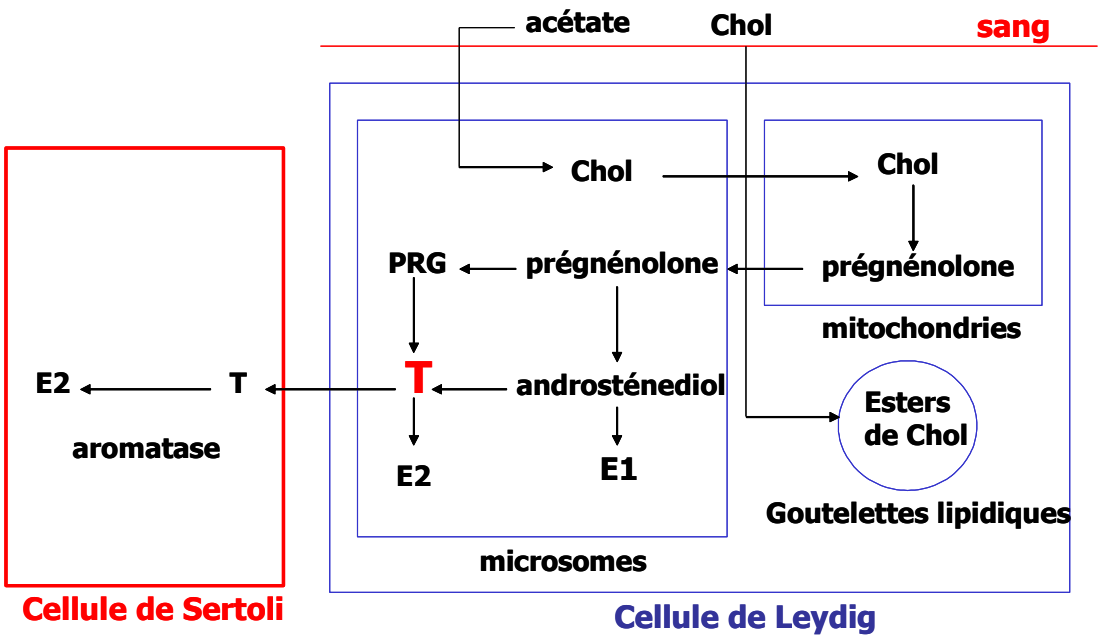


Figure 2.4 : Stéroïdogenèse dans les cellules de Leydig et aromatisation dans les cellules de Sertoli. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E2 : œstradiol, E1 : œstrone

- **L'ovaire**

Le follicule ovarien contient 2 types de cellules stéroïdogènes : les **cellules de la thèque interne** et les **cellules de la Granulosa.** Elles diffèrent par leur équipement enzymatique. Les cellules de la granulosa sont dépourvues de cytochromes P-$450_{17\alpha}$, elles synthétisent de la progestérone mais ne peuvent donc pas synthétiser des androgènes, précurseurs des œstrogènes. Les cellules de la thèque peuvent assurer la conversion du cholestérol en progestérone et en testostérone. Les cellules de la granulosa importent les androgènes thécaux pour synthétiser les œstrogènes (figure 2.5).

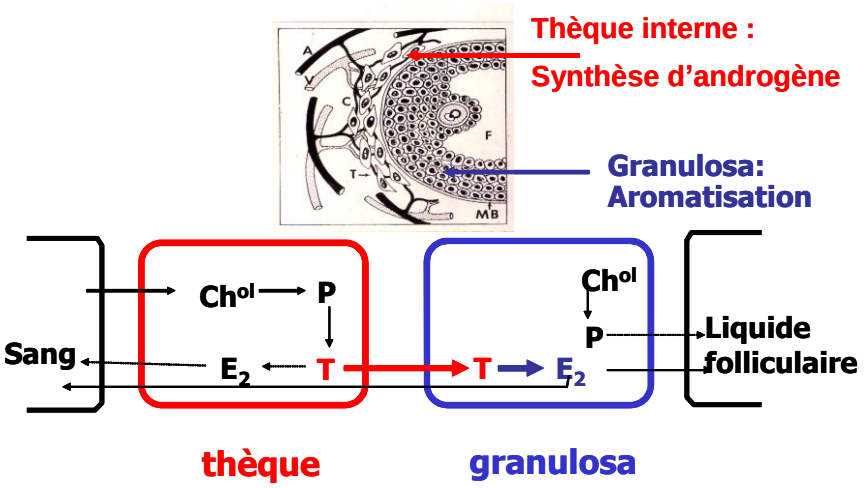


Figure 2.5: La stéroïdogenèse dans les 2 types de cellules stéroïdogènes de l'ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E2 : œstradiol

- **L'unité fœto-placentaire**

Les interrelations fœto-placentaires sont complexes. La surrénale fœtale est dépourvue d'activité 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase. Elle ne peut donc synthétiser la 17α-hydroxyprogestérone, précurseur du cortisol qu'à partir de la progestérone d'origine placentaire. Par contre, elle possède une forte activité sulfokinase et sécrète principalement des esters sulfates de stéroïdes. La surrénale fœtale sécrète du sulfate de déhydroépiandrostérone (DHA-S) à partir de la prégnénolone (Δ5-P) d'origine placentaire (figure 2.6).

Le placenta est dépourvu de P-$450_{17\alpha}$. Il importe le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHA-S) d'origine maternelle et fœtale pour assurer sa production d'œstradiol (E_2). Le DHA-S subit une 16-α hydroxylation dans le *foie* fœtal. Le produit de la réaction est le 16-α hydroxy-DHAS, précurseur de l'œstriol (E3) sécrété par le placenta. C'est pour cette raison que ce stéroïde constitue un excellent indicateur de la vitalité fœtale. Le placenta importe le DHA-S d'origine maternelle et fœtale pour assurer sa production d'œstradiol.

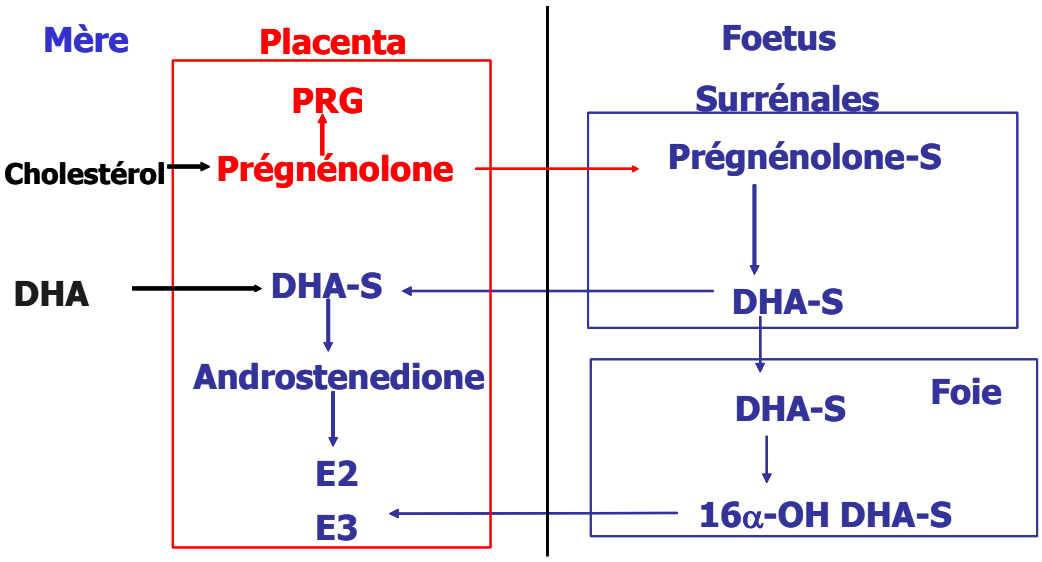


Figure 2.6: Stéroïdogenèse dans l'unité fœto-placentaire. DHA : Déhydroépiandrostérone, E2 : œstradiol, E3 : œstriol,

4. Rôle physiologique des stéroïdes sexuels

- **Les androgènes**

Ce sont des hormones sexuelles mâles en C19, produites essentiellement par les testicules mais également par les surrénales et les ovaires. Les représentants naturels sont la **testostérone**, la déhydroépiandrostérone ou DHEA et l'androstènedione.

Les androgènes jouent un rôle essentiel dans l'apparition et le développement des caractères sexuels secondaires du mâle (développement du pénis, de la prostate, des vésicules séminales, de la pilosité, modification de la voix), l'apparition et le maintien de la spermatogenèse.

Au cours du développement, le testicule fœtal a un rôle morphogène et exerce un contrôle sur la différenciation des conduits génitaux. Le développement des canaux de Wolff et la régression des voies génitales femelles dérivées des canaux de Müller sont induits par les androgènes.

Aux premiers stades de développement, le phénotype de l'appareil reproducteur du fœtus est bipotent car les ébauches génitales peuvent se différencier en testicules ou ovaires sous l'influence de différents gènes. Le fœtus est programmé pour être de sexe féminin. Ce n'est pas complètement une voie par défaut mais elle a lieu de telle

façon que les organes génitaux interne et externe femelles se développent sans qu'un processus spécifique intervienne (figure 2.7).

La masculinisation implique une modification du programme femelle. Elle est initiée par l'activation du gène Sry (cloné en 1990) situé sur le chromosome Y et qui code pour un facteur de transcription dont l'expression dans les ébauches génitales est importante au moment de leur différenciation sexuelle.

La différenciation du système reproducteur femelle dépend des sécrétions hormonales du testicule fœtal, c'est un processus hormono-dépendant. Pour cette raison, le développement du mâle est plus sensible à une perturbation endocrinienne que le développement femelle. Toutes les substances qui sont capables d'interférer avec la production et l'action des hormones testiculaires fœtales sont potentiellement capables de perturber la différenciation sexuelle. La période de différenciation sexuelle est une période de grande susceptibilité à une perturbation endocrine.

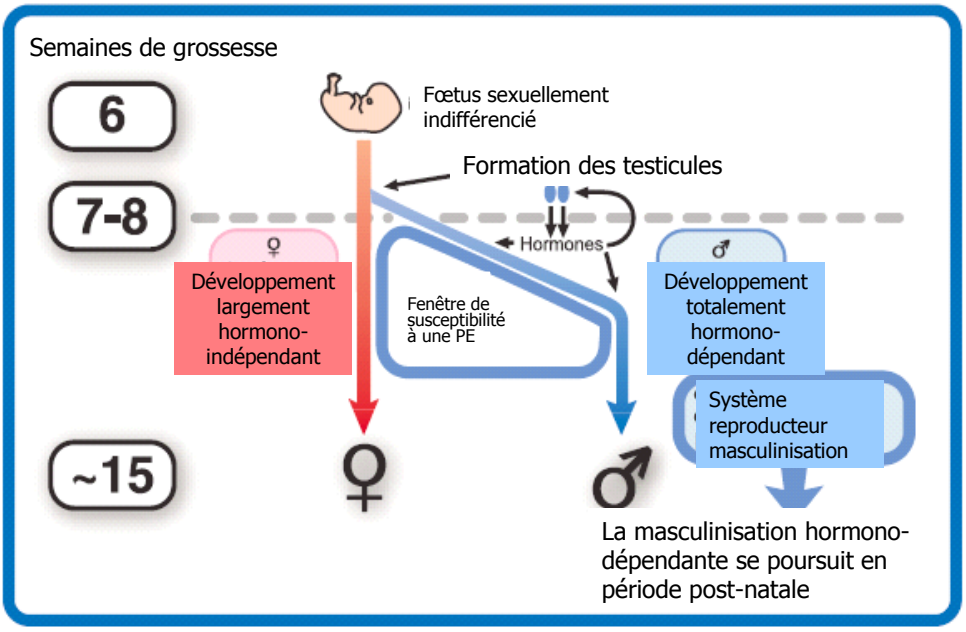


Figure 2.7: Différenciation sexuelle chez l'homme. Le programme pré-sélectionné pour le fœtus sexuellement indifférencié est de se développer en femelle et ce programme est modifié par la formation des testicules. Les hormones produites par les testicules sont responsables des processus de masculinisation. En conséquence, le développement mâle est totalement hormono-dépendant et de façon inhérente plus sensible aux perturbations endocrines.

Les ébauches gonadiques de l'embryon XY se différencient en testicules en formant les cordons séminifères qui contiennent les cellules germinales et les cellules de

Sertoli, suivie par la différenciation des cellules de Leydig et finalement l'arrondissement du testicule.

Le processus hormonal de la masculinisation implique d'abord la sécrétion de AMH (hormone anti-mullerienne par les cellules de Sertoli. L'AMH induit la régression des canaux de Müller au cours de la période critique de 8-9 semaines chez l'homme (figure 2.8). Les canaux de Müller sont les précurseurs des voies génitales femelles: trompe utérine, utérus, partie supérieure du vagin. Ces effets sont médiés par des récepteurs AMH type II présents seulement pendant la période critique et ainsi malgré la persistance de la sécrétion de AMH ces effets cessent à la fin de la période critique.

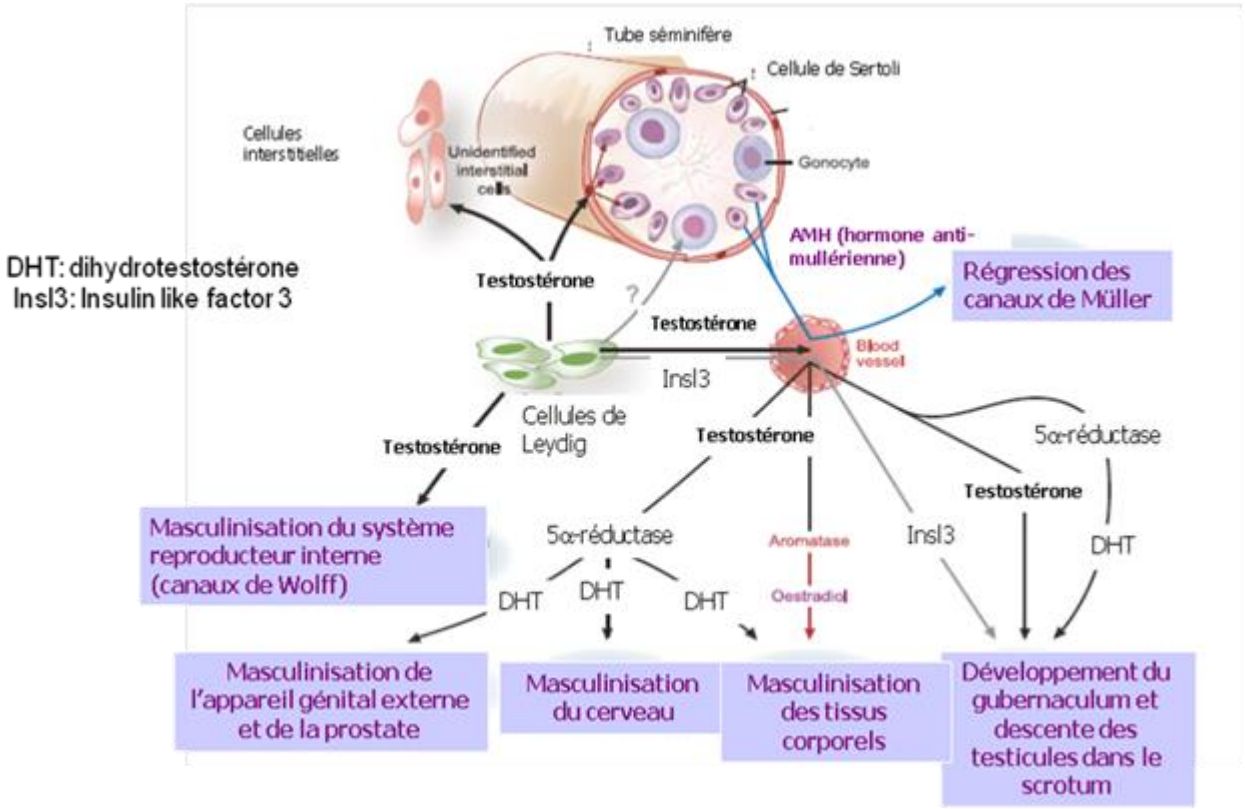


Figure 2.8 : Le processus hormonal impliqué dans la masculinisation. La figure illustre les sites de production et les tissus cibles des 3 hormones, testostérone, Insl3 et AMH responsables du processus de masculinisation. On peut noter que la majeure partie des effets hormonaux s'exercent de façon systémique. Une exception est l'effet local de la testostérone sur les canaux de Wolff.

Le deuxième et plus important événement hormonal de la masculinisation est la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig des testicules (12-17 semaines) chez l'homme.

La testostérone est essentielle pour la différenciation morphologique du tractus génital mâle. Elle est délivrée localement aux canaux de Wolf et empêche leur régression. Les canaux de Wolf sont les précurseurs des voies génitales mâles: épidydyme, canal déférent et vésicules séminales.

Parallèlement à cet effet local, la testostérone agit de façon systémique sur le reste de l'organisme en particulier sur les organes génitaux externes pour induire la formation du pénis et du scrotum. Si les concentrations plasmatiques en T sont faibles, ses effets sont amplifiés par sa conversion en dihydro-testostérone par la 5α réductase localement dans les tissus cibles des androgènes. Ainsi, la dihydrotestostérone (DHT), androgène 10 fois plus puissant que la testostérone pour activer les récepteurs aux androgènes permet leur masculinisation. Le cerveau, la peau et le tractus génital sont les tissus qui expriment la 5α réductase. La DHT est essentielle pour le développement de l'urèthre, de la prostate, du pénis et du scrotum ainsi que pour la croissance du tissu entre l'orifice génital et l'anus. La distance ano-génitale supérieure chez le mâle est utilisée comme marqueur morphologique de la différenciation sexuelle du rongeur nouveau-né.

Une alternative est la conversion de testostérone en estradiol par l'aromatase qui a lieu dans certains tissus comme certaines régions du cerveau et qui contribue au processus de masculinisation chez le rat.

La 3ème hormone testiculaire impliquée dans la masculinisation du mâle est l'Insl3 ou insulin-like factor-3, produit par les cellules fœtales de Leydig. Son importance a été montrée chez chez la souris mâle KO pour le gène Insl3 qui présente un défaut de descente des testicules due au défaut de développement du gubernaculum. Chez le fœtus mâle, le développement du gubernaculum est un événement clé qui guide les testicules vers le scrotum et les y fixe; or la descente des testicules est nécessaire au déroulement de la spermatogenèse chez l'adulte. Il est également évident que la testostérone et/ou la DHT jouent un rôle dans le développement du gubernaculum. La descente des testicules est un processus qui dépend des hormones des testicules fœtaux.

La descente des testicules est un processus hormono-dépendant et susceptible à l'effet des perturbateurs endocriniens. Quand la descente est incomplète, il y a cryptchorchidisme. Ce syndrome est souvent lié à un autre désordre, l'hypospadias (anomalie de la position de l'ouverture de l'urètre sur le pénis)

Les androgènes ont également une action anabolisante: augmentation de la synthèse de protéines et donc de la masse musculaire, rétention azotée par diminution de l'excrétion de l'azote urinaire. Des dérivés de synthèse (19-nortestostérone, trenbolone), essentiellement des anabolisants sont commercialisés. Leur utilisation à des fins zootechniques ou d'amélioration des performances sportives est interdite mais leur emploi thérapeutique est autorisé.

- **Les gestagènes**

Ce sont des hormones sexuelles femelles en C21 produites par les ovaires, le placenta et les surrénales. ***Le représentant unique des gestagènes naturels est la progestérone.*** La progestérone exerce différents effets biologiques qui sont nécessaires à la mise en place et au maintien de la gestation.

(1) La sécrétion de progestérone est indispensable à la progression du zygote dans les trompes utérines et à sa descente dans l'utérus.

(2) La muqueuse utérine comprend un épithélium simple qui recouvre l'endomètre formé d'un chorion conjonctif richement vascularisé qui contient des glandes utérines. La progestérone stimule les sécrétions utérines qui vont servir de nutriment pour le conceptus avant son implantation et permettre sa survie dans le tractus génital.

(3) La progestérone agit sur les cellules du myomètre pour inhiber leur activité contractile. L'inhibition des contractions utérines n'est cependant pas totale.

(4) Sous l'influence de la progestérone, le mucus cervical peu abondant change de consistance: il devient visqueux, opaque et épais, il forme un bouchon qui obstrue le canal cervical et protège le contenu utérin du milieu extérieur.

(5) La progestérone stimule la mammogenèse. La croissance et le développement des glandes mammaires permettent le démarrage de la lactation immédiatement après la parturition.

L'inhibition des divisions cellulaires par la progestérone induit un amincissement de l'épithélium vaginal. L'action contraceptive de la progestérone résulte l'inhibition de l'activité ovulatoire cyclique et de la modification des caractères de la glaire cervicale dont la viscosité s'oppose à la progression des spermatozoïdes. L'imprégnation

progestéronique joue également un rôle essentiel dans la préparation à la parturition et l'établissemant du comportement maternel.

La progestérone a d'autres actions : rétention sodée et action hyperthermisante chez les femelles primates à l'origine de l'aspect biphasique de la courbe de température.

- **Les œstrogènes :**

Ce sont des hormones sexuelles femelles en C18 produites essentiellement par les ovaires***.***

Les œstrogènes naturels ont plusieurs représentants œstradiol 17-β, œstrone, œstriol. Le plus représenté est l' œstradiol 17-β.

Les œstrogènes déterminent l'apparition des caractères sexuels secondaires femelles. Au cours du cycle ovarien, les œstrogènes sont responsables du comportement d'œstrus et induisent la prolifération de la muqueuse vaginale et de l'endomètre. Sous l'influence des œstrogènes, le cervix sécrète un mucus riche en glycoprotéine qui s'aligne en filaments. Ce mucus sécrété en grande quantité devient clair et filant. Une de ses caractéristiques qui a été utilisé à des fins diagnostiques est sa cristallisation sous la forme de feuilles de fougères. Chez la vache , le mucus cervical peut s'écouler par la vulve au moment de l'œstrus. Cette consistance du mucus cervical faciliterait la progression des spermatozoïdes dans le canal cervical. Pendant cette période qui précède l'ovulation, la stimulation de l'activité contractile du myomètre (musculeuse de l'utérus) par les œstrogènes joue un rôle important dans le transport des spermatozoïdes dans l'utérus. Le rétrocontrôle positif de l'œstradiol qui s'exerce sur l'hypophyse et l'hypothalamus lorsque les concentrations plasmatiques ont atteint un certain seuil est responsable du pic préovulatoire de LH qui induit l'ovulation. Pendant la gestation, les œstrogènes stimulent le développement de la glande mammaire et la multiplication des canaux galactophores.

Les œstrogènes ont également une action abortive qui résulte de l'induction de la lutéolyse (vache, brebis, chèvre) ou de l'inhibition de la descente du zygote (chienne) et des actions diverses : rétention osseuse du calcium, rétention d'eau et de sodium, action hypothermisante.

II- LES GONADOTROPINES HYPOPHYSAIRES

1. L'hypophyse : anatomie et sécrétions hypophysaires

- **Anatomie**

L'hypophyse est localisée dans la selle turcique: une dépression osseuse à la base du cerveau. Elle est divisée en 2 zones anatomiquement distinctes : une zone glandulaire, l'**adénohypophyse** et une zone « nerveuse » : la **neurohypophyse** (figure 2.9).

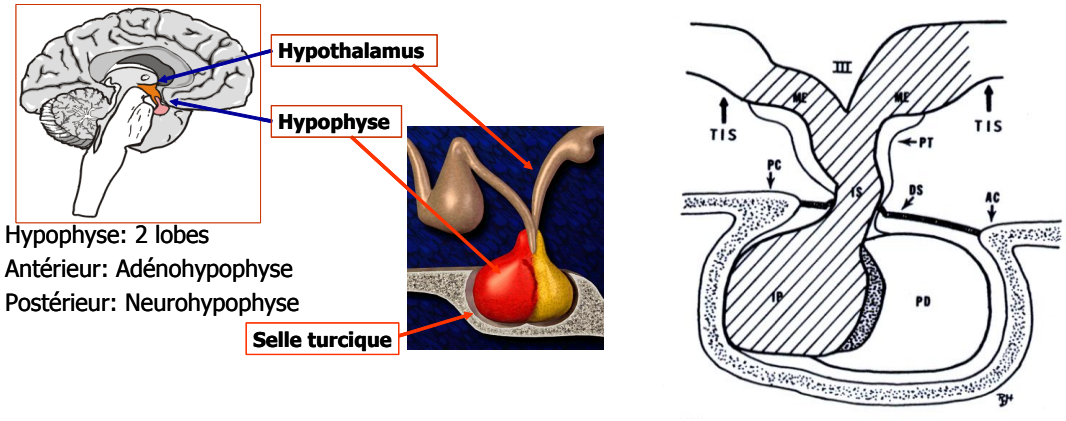


Figure 2.9 : Localisation et anatomie de l'adénohypophyse
PD : pars distalis, PT : pars tuberalis, IS : tige infundibulaire, ME : éminence médiane

L'adénohypophyse comprend la *pars tuberalis* appliquée à la tige infundibulaire et à l'éminence médiane, la *pars intermedia* appliquée contre la tige infundibulaire et la neurohypophyse et la *pars distalis* ou lobe antérieur de l'hypophyse (figure 21). Cette classification reconnaît une localisation de l'hypophyse non seulement dans la selle turcique mais à la base du système nerveux.

La ***pars distalis*** comprend des cellules épithéliales glandulaires, un tissu connectif ou stroma et de nombreux capillaires. Il n'y a pas de terminaisons nerveuses au niveau de la p*ars distalis*. Les cellules épithéliales sont alignées et les cellules adjacentes établissent des jonctions communicantes. La ***pars intermedia*** comprend des cellules épithéliales glandulaires, des terminaisons nerveuses qui établissent des contacts « synaptoïdes » avec les cellules épithéliales. Elle est moins vascularisée que la *pars distalis*. La ***pars tuberalis*** contient des cellules épithéliales glandulaires et peu de terminaisons nerveuses.

La neurohypophyse comprend l'éminence médiance (organe neurohémal), la tige

infundibulaire et le lobe nerveux. Le lobe nerveux de l'hypophyse contient des terminaisons axonales au contact de capillaires fenestrés (terminaisons neuro-hémales). Elles sont entourées de cellules de type glial pituicytes.

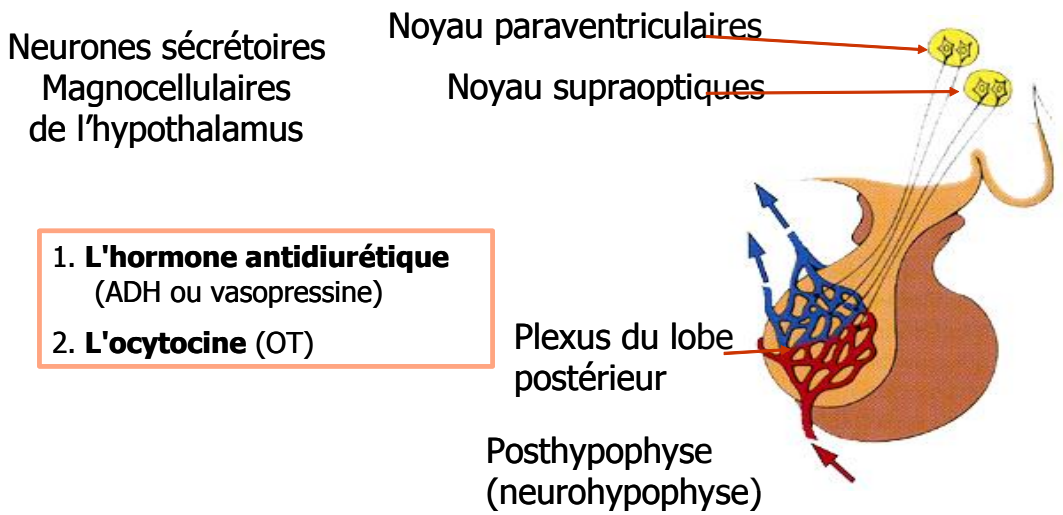
L'hypophyse n'est pas une glande homogène, c'est un organe bilobé. Le lobe antérieur renferme des cellules glandulaires alors que le lobe postérieur est constitué de fibres nerveuses.

- **Sécrétions hypophysaires**

Les hormones de la neurohypophyse :

Les hormones neurohypophysaires sont des neuropeptides: l'**ocytocine** (OT, OXT), et la **vasopressine** (AVP). L'ocytocine agit sur l'utérus pour stimuler les contractions utérines et sur la glande mammaire pour induire l'éjection de lait. L'ocytocine a également des effets comportementaux. L'ocytocine est également produite par l'ovaire (corps jaune des ruminants) et le testicule. Elle exerce des effets paracrines sur la lutéolyse chez certaines espèces et stimule la contractilité des voies vectrices des spermatozoïdes. La vasopressine, également appelée hormone antidiurétique ou ADH agit sur le néphron et contrôle la réabsorption de l'eau.

Historiquement, ces hormones furent à l'origine du concept de neurosécrétion et de neurohormone, substance élaborée dans les neurones, véhiculée le long des axones dont les extrémités sont au contact des vaisseaux sanguins (figure 2.10). Ces hormones libérées dans la neurohypophyse ne sont pas synthétisées des neurones magnocellulaires distincts des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Les fibres destinées à la neurohypophyse forment le tractus supra-optico hypophysaire. Les hormones sont transportées le long des axones du tractus supraoptico-hypophysaire au niveau des terminaisons dans la neurohypophyse où elles sont libérées dans la circulation en réponse à une stimulation appropriée. Ainsi, l'ocytocine est sécrétée en réponse à une dilatation du vagin ou réflexe de Ferguson, au moment de l'expulsion du fœtus ou en réponse à la succion ou la traite. La vasopressine est libérée en réponse à une augmentation de la pression osmotique ou une hypovolémie (hémorragie).



Plexus : jonctions entre système artériel et veineux, lieu de libération des hormones

Figure 2.10 : Le système hypothalamo-neurohypophysaire

Hormones de l'adénohypophyse

L'adénohypophyse est une glande qui produit des substances libérées dans la circulation générale. La *pars distalis* contient 5 types différents de cellules qui sécrètent 6 hormones.

- Les cellules somatotropes sécrètent l'**hormone de croissance** ou **somatotropine** (GH, « growth hormone »). Un des tissus cibles de l'hormone de croissance est le tissu osseux. Elle est indispensable à la croissance du jeune.

- Les cellules corticotropes sécrètent la **corticotropine** (ACTH, adrenocorticotropic hormone). Le tissu cible de ACTH est la surrénale : stimulation de la sécrétion des glucocorticoïdes par les corticosurrénales. Les glucocorticoïdes jouent un rôle anti-inflammatoire et participent à la mobilisation des réserves glucidiques. On voit ici apparaître une deuxième étage de régulation.

- Les cellules mammotropes sécrètent la **prolactine** (PRL, hormone lutéotrope, hormone lactogène, hormone galactogène). La prolactine agit sur le tissu mammaire pour stimuler la production de lait, et a une action lutéotrope chez certaines espèces.

- Les cellules thyréotropes sécrètent la **thyrotropine** (TSH). Cette hormone agit sur la thyroïde pour stimuler la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (thyroxine) qui stimule le métabolisme intermédiaire.

- Les cellules gonadotropes sécrètent la **lutotropine (**LH, « luteinizing hormone »,

hormone lutéinisante, la **follitropine** (FSH, « follicle-stimulating hormone », hormone folliculo-stimulante. Il y a colocalisation des les 2 hormones gonadotropes LH et FSH dans la même cellule. Ces 2 hormones agissent sur les gonades et contrôlent leurs activités germinale et endocrine.

Les hormones de la *pars intermedia* sont la **α-melanostimulating hormone** (αMSH et β-MSH ou mélanotropine.

L'adénohyphyse est une glande qui sécrète des hormones indispensables à la vie: maintien de l'homéostasie, croissance, reproduction. Ces hormones agissent directement sur les tissus ou via des glandes périphériques en stimulant leur activité sécrétoire.

2. Relation structure-activité des gonadotropines

Les gonadotropines appartiennent à la famille des hormones glycoprotéiques qui sont constituées de 2 sous-unités différentes appelées α et β et qui sont associées de manière non covalente. Chez tous les vertébrés supérieurs, cette famille comprend **3 hormones hypophysaires : LH, FSH, TSH (thyrotropine)**

Chez 2 familles de mammifères, les primates et les équidés, il existe une gonadotropine placentaire : **la choriodogonadotropine ou CG** (hCG, eCG appelée PMSG, « Pregnant Mare Serum Gonadotropin »). L'espèce d'origine de ces hormones est indiquée par une minuscule qui précède les initiales de l'hormone.

- **Structure des gonadotropines**

Les gonadotropines sont constituées de 2 chaînes polypeptidiques associées de manière non covalente : les sous unités α et β. A l'intérieur d'une espèce la sous unité α est identique pour toutes les hormones glycoprotéiques hypophysaires et placentaires : FSH, LH, TSH et CG. Elle est le produit d'un seul gène. A l'opposé, la sous unité β est spécifique de chaque hormone. Les sous unités β de ces hormones sont codées par des gènes différents.

Chacune des sous unités prises isolément n'a pas d'activité biologique. Par conséquent, il faut que les 2 sous unités soient associées pour acquérir une activité. L'association des sous unités s'accompagne donc de changements de conformation du dimère nécessaires à l'acquisition de l'activité biologique.

- **Relation structure-activité**

In vivo, la structure des hormones intervient à 3 niveaux dans l'efficacité de leur activité biologique : demie-vie dans la circulation, liaison aux récepteurs, et stimulation de la réponse des cellules cibles.

Demi-vie : La demi-vie des gonadotropines hypophysaires est très courte : elle varie de 20-120 min selon les hormones et selon les espèces. Les demi vie moyennes de LH et de FSH sont respectivement de 30 min et de 2-4 h. A l'opposé, les gonadotropines chorioniques ont une demi-vie qui varie de plusieurs heures à plusieurs jours. Cette particularité des gonadotropines chorioniques est mise à profit dans les traitements à base d'hCG, eCG (PMSG) réalisés pour induire la superovulation chez les mammifères domestiques ou les espèces de laboratoire. L'élimination des résidus terminaux d'acides sialiques des chaînes polysaccharidiques de CG induit la perte de l'activité biologique *in vivo* et non pas *in vitro*. Par conséquent, l'élimination des résidus sialiques est responsable de la diminution du temps de demi-vie. La diminution de la demi-vie après l'élimination des résidus sialiques chargés négativement pourrait être due à une augmentation de la filtration glomérulaire consécutive à la diminution de l'encombrement moléculaire et de la répulsion électrostatique avec la membrane basale glomérulaire chargée négativement. *La forte teneur en acide sialique des chaînes polysaccharidiques des gonadotropines chorioniques explique l'allongement de leur temps de demi-vie.*

La faible taille des gonadotropines conduit à leur élimination rapide par filtration glomérulaire. C'est pour cette raison que des quantités importantes d'hormones gonadotropes actives sont présentes dans les urines au cours des périodes où ces sécrétions sont augmentées : augmentation de hCG pendant la grossesse (diagnostic de grossesse), et augmentation de hFSH au moment du pic préovulatoire.

Liaison aux récepteurs : Les gonadotropines ont un récepteur spécifique transmembranaire. La spécificité l'action des gonadotropines indispensable à l'expression de leur activité biologique est liée à la spécificité de l'interaction hormone-récepteur.

Après déglycosylation complète, les gonadotropines peuvent se lier aux récepteurs. La déglycosylation s'accompagne cependant de la perte de leur activité biologique. C'est donc la partie polypeptidique qui est impliquée dans l'association hormone-

récepteur. La sous unité α étant identique pour toutes les hormones glycoprotéiques pour une espèce donnée, la sous unité β détermine l'activité biologique du dimère.

Une hypothèse a été émise pour expliquer les mécanismes responsables de la spécificité de l'interaction de l'hormone avec son récepteur : **« le modèle de spécificité négative »** (figure 2.11). Dans ce modèle, la sous unité α est responsable de la haute affinité de l'association des différentes hormones aux récepteurs sans discrimination de liaison. La sous unité β est responsable de la spécificité de la liaison en inhibant la liaison de chaque hormone aux récepteurs des autres hormones. Cette hypothèse suppose l'existence d'un site spécifique inhibiteur à la fois sur la sous unité β et sur le récepteur.

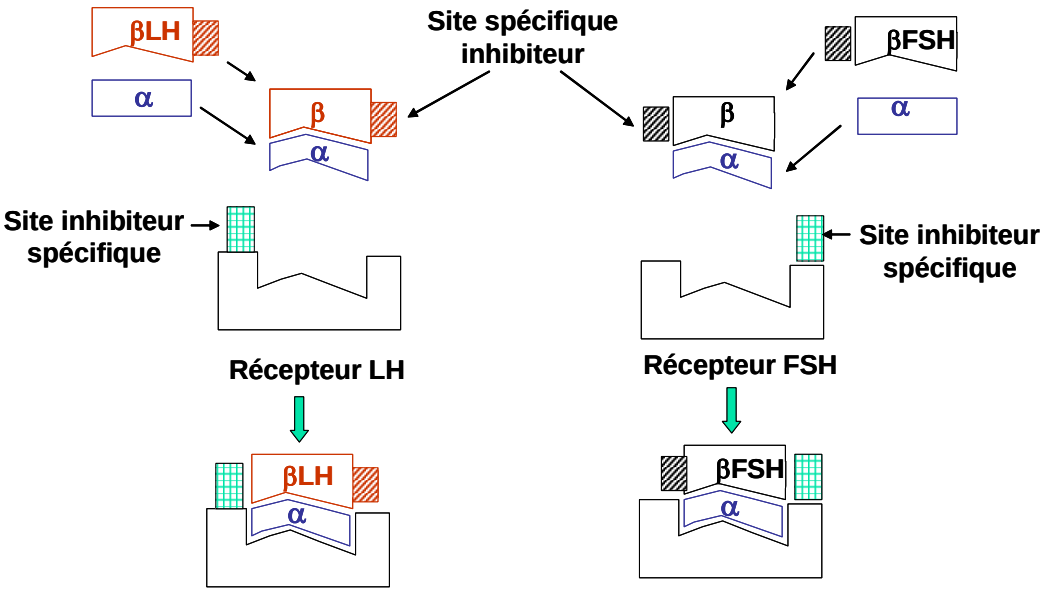


Figure 2.11: La liaison des gonadotropines aux récepteurs : le modèle de spécificité négative. La sous-unité α est responsable de la haute affinité de la liaison des différentes hormones aux récepteurs sans discrimination de liaison. La sous-unité β est responsable de la spécificité de la liaison en inhibant la liaison de chaque hormone aux récepteurs des autres hormones

L'interaction des sous unités α et β aurait deux rôles :

- Induction d'une conformation active de la sous unité α qui ne se lie pas aux récepteurs lorsqu'elle est sous la forme libre.

- Discrimination par inhibition spécifique des types de récepteurs sur lesquels la fixation de la sous unité α activée est autorisée.

La double activité (LH-FSH) de eCG et eLH dans les systèmes hétérologues (chez des espèces différentes de l'espèce d'origine) et la spécificité stricte de eLH dans les systèmes homologues équins pourrait s'expliquer par le fait que les sites inhibiteurs spécifiques peuvent différer d'une espèce à l'autre.

Stimulation de la réponse des cellules cibles : La déglycosylation ne modifie pas la liaison de l'hormone à son récepteur. Par contre l'hormone déglycosylée n'est plus capable de stimuler la réponse des cellules cibles. Par conséquent les chaînes saccharidiques interviennent dans la transmission du message hormonal.

La structure de la chaîne sucrée interviendrait dans le maintien du complexe hormone-récepteur dans l'état fonctionnel, évitant ainsi sa dissociation ou son internalisation.

3. Rôle physiologique et sécrétion pulsatile des gonadotropines hypophysaires

Les gonadotropines contrôlent les fonctions germinales (voir chapître III) et endocrines des gonades (synthèse de stéroïdes sexuels). Les gonadotropines exercent 2 types d'effets sur la stéroïdogenèse :

- Effets rapides : mobilisation du cholestérol (Chol) à partir des goutelettes lipidiques, entrée du cholestérol dans la mitochondrie et formation du complexe P450-Chol.

- -Effets lents : Stimulation de la transcription des gènes qui codent pour des enzymes de la stéroïdogenèse.

- **Contrôle de la stéroïdogenèse ovarienne :**

Le follicule est la principale cellule stéroïdogène de l'ovaire. Son activité de biosynthèse et la nature des facteurs qui la régulent évoluent au cours de ses différents stades de développement et de différenciation qui vont aboutir à l'ovulation et la lutéinisation du follicule. L'activité stéroïdogène du follicule dépend de l'action concertée de 2 types de cellules : les cellules de la thèque et les cellules de la granulosa dont les profils stéroïdogéniques diffèrent pour plusieurs raisons :

- *Différence de la nature des récepteurs membranaires*
- *Différence des activités enzymatiques stéroïdogènes*
- *Compartimentalisation cellulaire qui restreint la vascularisation aux cellules de*

bordure de la thèque et qui crée ainsi un micro-environnement différent des 2 types cellulaires.

L'activité stéroïdogène des 2 types de cellules folliculaires est sous le contrôle des sécrétions des hormones gonadotropes hypophysaires : FSH, LH d'où le **concept « 2 cellules-2 hormones » pour le contrôle des sécrétions d'œstrogènes par le follicule** (figure 2.12). L'action de FSH est restreinte aux cellules de la granulosa, tous les autres types cellulaires ovariens n'ont pas de récepteurs à FSH. A l'opposé, LH exerce son action sur les 2 types de cellules folliculaires et sur le corps jaune. Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs à FSH à tous les stades de développement alors que les récepteurs à LH sont présents seulement au cours des derniers stades de développement, en partie sous l'influence de FSH. Les cellules de la thèque ont des récepteurs à LH dés les premiers stades de développement folliculaire.

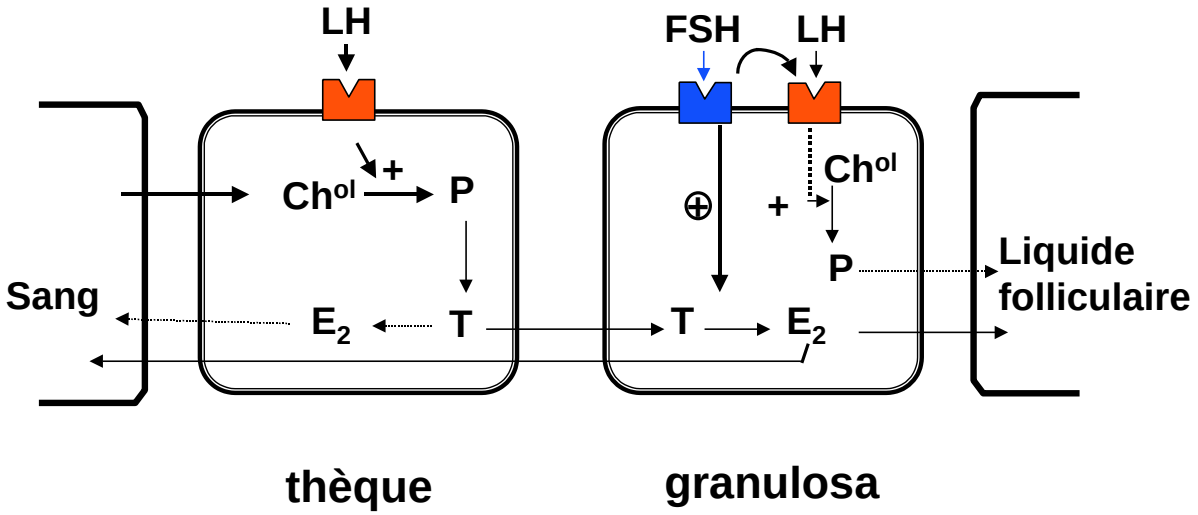


Figure 2.12: Effets des hormones gonadotropes sur les 2 types de cellules stéroïdogènes de l'ovaire : les cellules de la thèque et les cellules de la Granulosa. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E2 : œstradiol

La réponse des cellules folliculaires aux gonadotropines va dépendre de l'équipement enzymatique des cellules cibles. La première réponse stéroïdogène des cellules de la granulosa à l'action de FSH au stade préantral du développement folliculaire est une augmentation de l'activité du complexe enzymatique aromatase. En l'absence d'enzymes de biosynthèse des androgènes (complexe 17α hydroxylase-C17,20 lyase) des cellules de la granulosa, la sécrétion d'œstrogènes par les cellules de la granulosa va dépendre de la fourniture en androgènes exogènes par les cellules de la thèque.

FSH augmente aussi la capacité des cellules de la granulosa à produire de la progestérone à travers l'induction de 2 étapes limitantes de la chaîne de biosynthèse des stéroïdes : les complexes enzymatiques P450scc et 3βHSD. L'absence de vascularisation des cellules de la granulosa limite la production de progestérone qui nécessite un apport de cholestérol véhiculé par les LDL. Au cours du développement folliculaire, les cellules de la granulosa vont acquérir des récepteurs à LH induits par l'action de FSH.

La principale fonction stéroïdogène des cellules de la thèque est la production d'androgènes stimulée par l'action de LH. Cette action couplée à l'induction de l'activité aromatase des cellules de la granulosa via FSH est à l'origine du concept « 2 cellules, 2 hormones gonadotropes » pour le contrôle de la sécrétion d'œstrogènes par le follicule.

- **Contrôle de la stéroïdogenèse testiculaire**

LH stimule la production de testostérone en se fixant aux récepteurs membranaires des cellules de Leydig (figure 2.13). En l'absence de LH (hypophysectomie ou utilisation d'agonistes), la production de testostérone s'effondre. D'autres hormones modulent les effets de LH. La FSH potentialise les effets de LH par une action indirecte : stimulation de la sécrétion d'une parahormone par les cellules de Sertoli qui via le liquide interstitiel module l'activité des cellules de Leydig. La prolactine stimule la formation des récepteurs à LH. Les hormones surrénaliennes (le cortisol abaisse le taux de testostérone plasmatique) et pancréatiques (l'insuline stimule la stéroïdogenèse) interviennent également dans le contrôle de la stéroïdogenèse. Par conséquent, les pathologies de ces systèmes endocrines sont régulièrement associées à des altérations de la spermatogenèse.

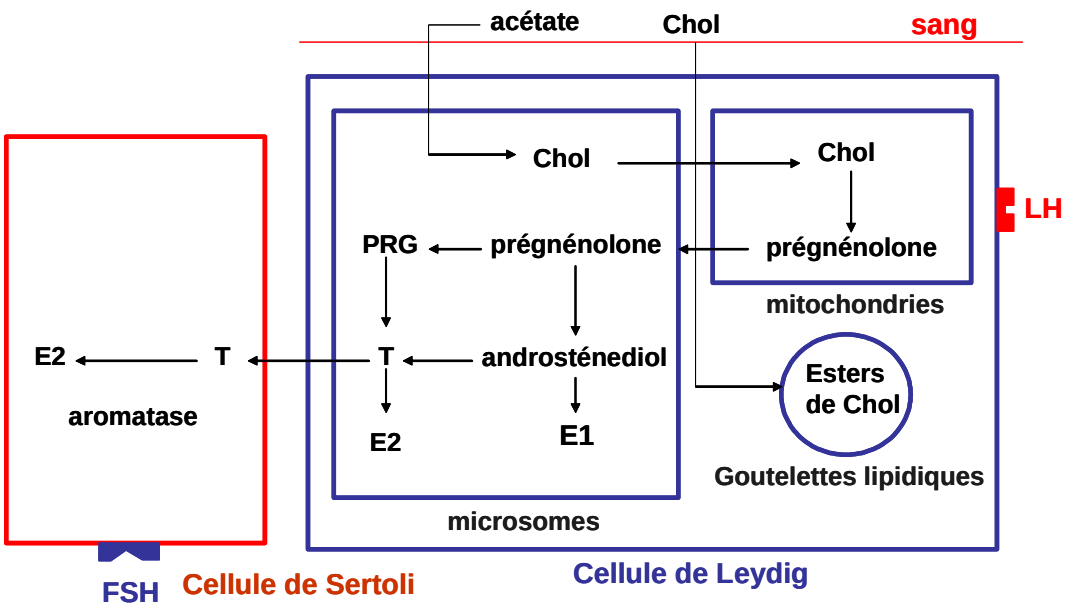


Figure 2.13 : Effets des hormones gonadotropes sur la stéroïdogenèse dans les cellules de Leydig et l'aromatisation dans les cellules de Sertoli. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E2 : œstradiol, E1 : œstrone

- **Modulation de l'action des gonadotropines sur la stéroïdogenèse : désensibilisation, action locale des stéroïdes**

Lorsque le follicule a une activité de biosynthèse importante, les stéroïdes peuvent moduler l'action des hormones gonadotropes sur la production de stéroïdes ou exercer un contrôle direct sur l'activité des enzymes de la stéroïdogenèse.

Les désensibilisations homologues sont des pertes de la sensibilité à l'action des hormones gonadotropes. Elles sont dues à des actions modulatrices inhibitrices des gonadotropines sur leurs cellules cibles. Les effets diffèrent en fonction des concentrations hormonales:

Par conséquent, des concentrations en gonadotropines faibles (de l'ordre des concentrations basales circulantes) exercent un contrôle permanent sur leurs cellules cibles en amortissant la réponse de ces cellules à une augmentation de leur propre sécrétion.

En plus de leurs actions spécifiques sur la stéroïdogenèse des cellules cibles, les gonadotropines ont des propriétés trophiques permettant d'une part la sécrétion de protéines spécifiques (inhibine, peptide gonadique) et d'autre part, le maintien de leur état différencié et/ou leur multiplication.

La sécrétion pulsatile des hormones gonadotropes hypophysaires

Par définition, un pulse est un épisode de libération hormonale dans le sang intense mais bref.

On désigne souvent par pulse, le résultat de l'événement du pulse sur les cinétiques hormonales. Un pulse se traduit ainsi par une montée rapide des concentrations sanguines suivie d'une diminution exponentielle liée à la demi-vie de l'hormone. Le pulse ainsi défini a une durée supérieure au temps réel de sécrétion (figure 2.14).

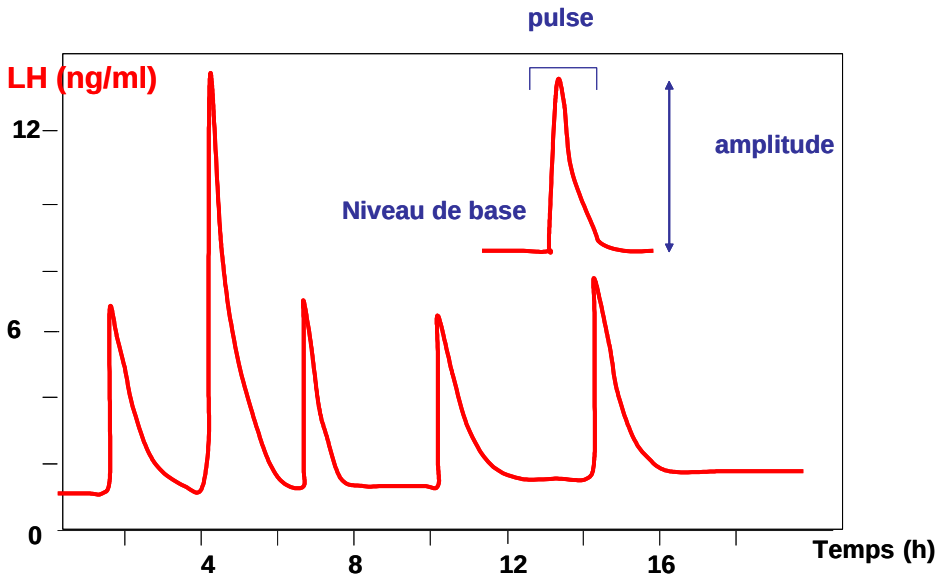


Figure 2.14 : Profil des concentrations plasmatiques de LH chez un bélier. Un pulse se traduit par une montée rapide des concentrations plasmatiques suivie d'une diminution exponentielle liée à la demi-vie de l'hormone

Deux paramètres caractérisent la sécrétion pulsatile:

- La **fréquence** d'apparition des pulses qui varie selon l'espèce , la situation physiologique

- L'**amplitude** des pulses qui est défini comme le taux maximum d'hormone détecté duquel on soustrait le niveau hormonal observé entre les pulses ou « niveau de base ».

La fréquence et l'amplitude peuvent être intégrées en un paramètre unique : surface sous la courbe.

Le phénomène pulsatile n'est pas figé. La fréquence des pulses de LH varie pour coder l'état physiologique. Ainsi, l'ovulation est déclenchée par le pic préovulatoire

de LH qui implique une augmentation de la fréquence des pulses de LH. De même, le passage de la période prépubère à la puberté se traduit par une augmentation de la fréquence des pulses de LH. Inversément, un ralentissement de l'activité sexuelle (anœstrus saisonnier) est associé à une réduction de la fréquence des pulses de LH. Il est important de comprendre l'origine et les mécanismes de régulation de la fréquence des pulses de LH puisque l'activité des gonades et, de façon plus générale, la reproduction dépend de la fréquence d'apparition des pulses de LH.

La sécrétion des hormones gonadotropes n'est pas spontanément pulsatile. Elle dépend de la libération pulsatile des gonadolibérines.

III. LES GONADOLIBERINES

1. L'hypothalamus: données anatomiques et hormones hypothalamiques

L'**hypothalamus** est la région de l'encéphale localisée sous le thalamus. Dans le sens antéro-postérieur, il s'étend entre le chiasma optique et la commissure antérieure vers l'avant, et les corps mamillaires vers l'arrière. Latéralement, l'hypothalamus est limité par un plan passant par la capsule interne et en haut par un plan passant par le sillon de Monro et les segments antérieurs du corps strié (figure 2.15).

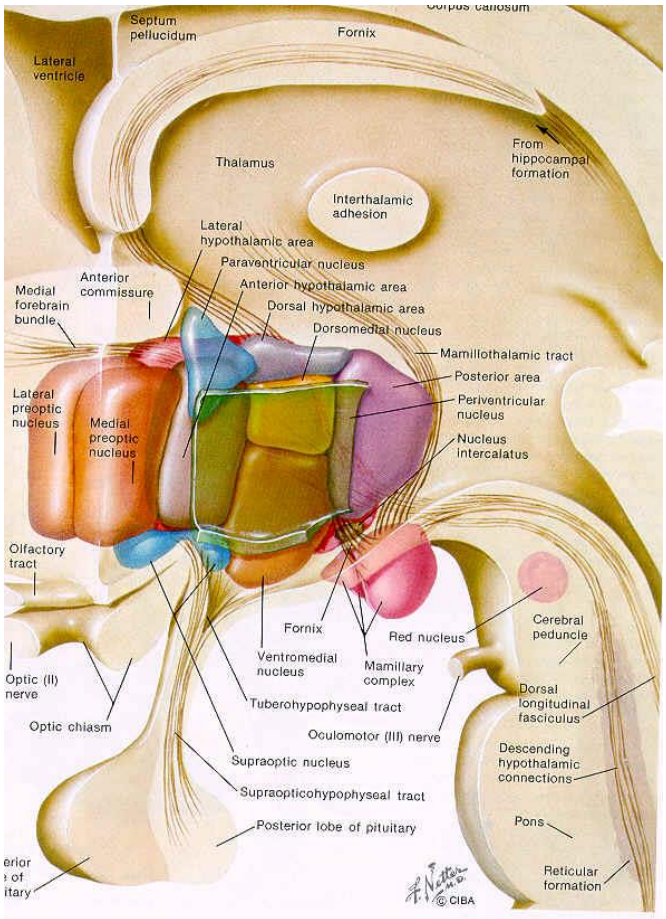


Figure 2.15: Les l'hypothalamus de rat en coupe para-axiale

L'hypothalamus est ainsi constitué d'un amas de neurones dont les corps cellulaires constituent des **noyaux hypothalamiques disposés autour du 3ème ventricule**. Les principaux sont:

- Les noyaux supraoptiques et paraventriculaires (hypothalamus antérieur)

- Les noyaux dorso et ventro-médians et, le long du troisième ventricule les noyaux arqués ou infundibulaires (hypothalamus médian)

- Les noyaux prémamillaires (hypothalamus postérieur)

Les greffes d'hypophyse dans l'hypothalamus d'animaux hypophysectomisés ont permis de préciser l'existence d'une zone privilégiée dans l'hypothalamus médio-basal qui a été appelée « aire hypophysiotrope ». En effet c'est seulement lorsque l'hypophyse est greffée dans cette région qu'elle conserve une fonction et une structure à peu près normale. Le contrôle de l'activité adénohypophysaire par l'hypothalamus s'exerce via les hormones hypothalamiques.

- **Les hormones hypothalamiques**

Le terme d'hormones hypothalamiques est réservé à une famille de molécules agissant pour régler la sécrétion de l'adénohypophyse. On distingue des molécules favorisant la libération des hormones antéhypophysaires : ce sont des RH (« Releasing Hormone ») dont le nom trivial doit porter la terminaison « libérine » ou des molécules inhibant la libération des hormones antéhypophysaires : ce sont des IH (« Inhibiting Hormone ») dont le nom trivial doit porter la terminaison « statine ».

- Gonadolibérine : Gonadotropin-Releasing Factor (hormone): LH/FSH-RF, GnRH ou LHRH.

- Prolactolibérine : Prolactin-Releasing Factor (Hormone), PRF, PRH

- Prolactostatine : Prolactin-Inhibiting Factor (Hormone), PIF, PIH

- Thyrolibérine : Thyrotropin-Releasing factor (Hormone), TRF, TRH

- Corticolibérine : Corticotropin-Releasing factor (Hormone), CRF

- Somatolibérine : Growth-Hormone Releasing Factor, GRF

- Somatostatine : Growth Hormone Inhibiting Factor, SRIF

- Mélanolibérine : MSH-RH

La structure de la thyrolibérine (TRH) a été la première élucidée en 1969 par Guillemin. Isoler la TRH pour l'analyser ensuite est une entreprise d'une difficulté extrême. En effet, les concentrations de TRH sont de l'ordre de quelques dizaines de nanogrammes par gramme d'hypothalamus : c'est dire l'énorme quantité de matière première nécessaire à la préparation de très faibles masses d'hormone pure (hypothalamus de mouton : 1.5 g). Si l'on estime à 20 ng la quantité de TRH renfermée par un hypothalamus, il faut 100 000 hypothalamus pour obtenir 2 mg de substance pure, en supposant un rendement de 100%. Les premiers travaux de Guillemin ont porté sur 80000 encéphales de mouton et ont conduit à l'obtention de 400µg de TRH pure.

Harris (1937) a induit l'ovulation chez la lapine, espèce chez laquelle l'ovulation est provoquée par l'accouplement, en stimulant l'hypothalamus et non l'hypophyse. Le mécanisme impliqué ne peut résulter de l'innervation directe des cellules glandulaires car il n'y a pas de terminaisons nerveuses au niveau des cellules de la *pars distalis*.

Les neurones hypothalamiques se projettent au niveau de l'éminence médiane, organe neurohémal situé à la base de l'hypothalamus, d'où l'hypothèse d'une liaison neurovasculaire entre les terminaisons nerveuses de l'éminence médiane et les cellules glandulaires de la *pars distalis*. Les corps cellulaires des neurones à GnRH ont été localisés par immunocytochimie chez le rat dans les aires septopréoptiques et dans l'hypothalamus médiobasal. Les axones de ces neurones se projettent dans la zone externe de l'éminence médiane.

- **Le système porte hypothalamo-hypophysaire**

C'est dans les années 50 qu'a été mis en évidence le système porte hypothalamo-hypophysaire qui est le support anatomique du contrôle hypothalamique des sécrétions hypophysaires (figure 2.16).

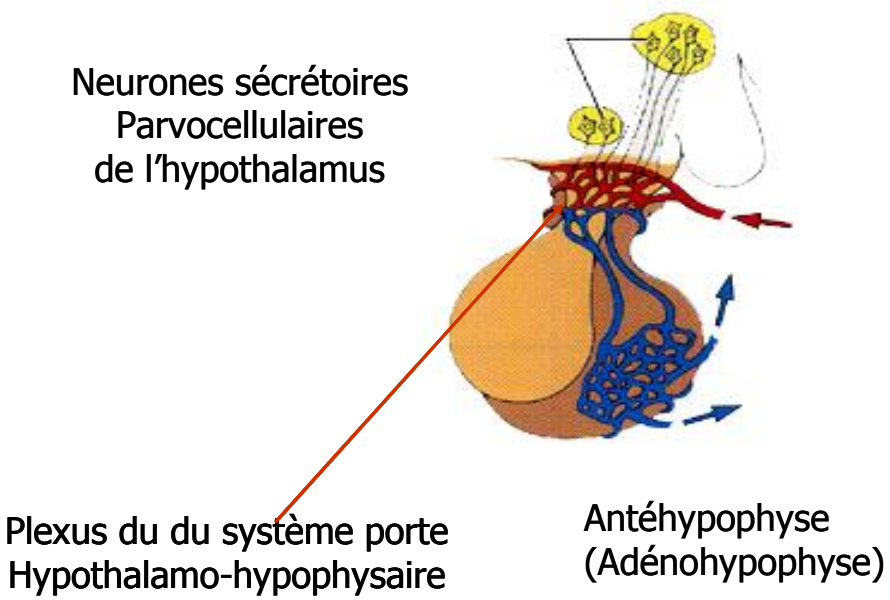


Figure 2.16: Le système porte hypothalamo-hypophysaire

La connexion vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse est unique. Le sang artériel pénètre dans l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige hypophysaire par l'intermédiaire de l'artère hypophysaire supérieure

L'artère hypophysaire supérieure forme une boucle de capillaires au niveau de l'éminence médiane. A partir de ces capillaires, le sang est drainé dans les vaisseaux porte hypothalamo-hypophysaires qui déchargent leur contenu dans les capillaires de l'adénohypophyse. Ces vaisseaux sont qualifiés de **vaisseaux portes** car ils apportent

à l'hypophyse du sang veineux en provenance de l'hypothalamus. Lors de son passage au niveau de l'hypothalamus, le sang s'est appauvri en oxygène, nutriments et enrichi des hormones hypothalamiques libérées au niveau de l'éminence médiane. Ainsi, les hormones hypothalamiques libérées dans les capillaires de l'éminence médiane sont transportées directement jusqu'à l'adénohypophyse.

Le système porte hypothalamo-hypophysaire permet donc l'arrivée directe des hormones hypothalamiques sur leurs cellules cibles adénohypophysaires à des concentrations bien plus élevées que dans la circulation générale et sans que des dégradations/inactivations aient eu le temps d'intervenir.

L'adénohypophyse, à son tour, draine le sang dans le sinus caverneux via la veine hypophysaire latérale.

2. Rôle physiologique et sécrétion pulsatile du GnRH

Les effets du GnRH sur la sécrétion de FSH sont moins aigus que ceux sur la sécrétion de LH. Ainsi, alors que **la sécrétion de GnRH est le modulateur essentiel de la sécrétion de LH, le GnRH serait indispensable au maintien d'un niveau suffisant de la biosynthèse de FSH par l'hypophyse qui est modulée par différents facteurs gonadiques, stéroidiens ou protéiques**. Ainsi la sécrétion de FSH est inhibée par l'inhibine, les follistatines (peptides sécrétés par les cellules de la granulosa).

Le GnRH n'est pas détecté dans la circulation générale. La mesure des concentrations plasmatiques en GnRH n'est possible que dans le sang hypophysaire ou le sang porte hypothalamo-hypophysaire. Dans le cadre expérimental, le prélèvement de sang porte hypothalamo-hypophysaire nécessite donc une approche chirurgicale délicate trans-nasale. Une partie de la vascularisation du système porte est sectionnée. Le sang est prélevé avec une canule (canulation portale) ou bien à l'aide de la technique de « push pull », c'est à dire perfusion et drainage *in vivo* des tissus à l'aide de 2 canules.

Cette technique a permis de caractériser simultanément la pulsatilité de la libération du GnRH dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire et celle de LH dans la circulation générale chez la brebis. Ainsi, l'émission de GnRH est très brève, en 5 minutes il disparaît de la circulation. Les pulses de LH sont caractérisés par une augmentation rapide (en moins de 5 mn) des concentrations plasmatiques. Dans la

majorité des cas il y a une coïncidence parfaite entre le signal hypothalamique (pulse de GnRH) et la réponse hypophysaire : un pulse de LH qui induit un pulse de stéroïde. Lorsque la fréquence des pulses de GnRH devient trop élevée, comme lors de manipulations pharmacologiques : injection de naloxone, un inhibiteur des opiacés, le caractère pulsatile des sécrétions de LH est masqué.

La fréquence des pulses de GnRH est l'élément clé determinant l'intensité et la qualité de la réponse gonadotrope. Il est important de comprendre l'origine et les mécanismes de régulation de la fréquence des pulses de GnRH.

- **La sécrétion pulsatile de GnRH : origine et mécanismes de régulation**

Pourquoi la sécrétion de GnRH est-elle pulsatile ?

D'un point de vue théorique, un changement de fréquence d'un signal périodique est une méthode plus efficace pour envoyer une information qu'une variation d'amplitude d'un signal monotone. Cela évite un effet bruit de fond créé par d'autres hormones ou des métabolites des hormones qui ont une structure similaire.

Une sécrétion pulsatile adéquate est nécessaire pour le maintien de la fonction reproductive. La sécrétion de GnRH doit être pulsatile. En effet, une infusion continue de GnRH n'entraîne pas une libération constante de LH (diminution puis augmentation). Elle est responsable au contraire d'un phénomène de désensibilisation. Le problème fondamental est l'origine et les mécanismes de régulation de la pulsatilité des sécrétions du GnRH.

Origine de la pulsatilité des sécrétions de GnRH

Un pulse de GnRH correspond à la somme de petites quantités d'hormone libérées de façon synchrone chacune par un neurone. Il est admis qu'il existe un rythme endogène qui a une période de 15 à 30 minutes. Ce rythme endogène implique la conjugaison d'une rythmicité et donc l'existence d'un « pacemaker » et d'un synchronisateur, dont la nature, la structure, la localisation et le mode de fonctionnement sont mal connus.

Plusieurs hypothèses ont été émises. Les neurones à GnRH pourraient participer aux processus de rythmicité neuronale et de synchronisation ou à uniquement l'un des 2 processus ou bien être de simples effecteurs soumis à des systèmes neuronaux extérieurs.

La libération synchrone de GnRH par les neurones est le résultat du fonctionnement intégré du générateur de pulses de GnRH, un réseau hypothalamique proposé par Knobill (1980), un réseau hypothalamique qui comprend les neurones à GnRH et les systèmes neuronaux afférents qui contribuent au caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH. Des études basées sur des déafférentations suggèrent que le profil de sécrétion pulsatile des neurones à GnRH n'est pas seulement le résultat de leur activité intrinsèque mais nécessite la contribution d'afférences hypothalamiques qui proviennent de l'hypohalamus médiobasal.

Néammoins des études *in vitro* et ex vivo documentent également les propriétés intrinsèques des neurones GnRH à générer des pulses (rythme) et des analyses neuronanatomiques ont révélé l'existence de connections dendro-dendritiques et synaptiques entre les neurones à GnRH qui pourraient contribuer à synchroniser les sécrétions rythmiques.

Les différentes aires de l'hypothalamus (ventromédian, paraventriculaire, noyau arqué) qui gouvernent la sécrétion du GnRH sont au carrefour de nombreux systèmes de contrôle de l'homéostasie, tels que le contrôle du poids corporel, du comportement alimentaire et de la thermogenèse. Elles sont donc capables d'intégrer toute perturbation du bilan énergétique au niveau périphérique et de réagir en modifiant un ensemble de fonctions physiologiques.

Au cours des 20 dernières années, il a été établi que les neurones à GnRH sont contrôlés par des systèmes neuronaux qui établissent des afférences avec les neurones à GnRH.

Parmi les neurotransmetteurs impliqués, la noradrénaline exercerait un effet stimulateur alors que le GABA et les opiacés (β-endorphine) seraient principalement des facteurs inhibiteurs.

Des données plus récentes ont documenté le rôle des neuropeptides métaboliques comme le NPY, les tachynines dont la neurokinine B et des membres de la superfamille RF-amide qui inclue les kisspeptines.

La genèse des pulses de LH n'est pas déterminée par l'action isolée de molécules mais par un équilibre dynamique entre des influences inhibitrices et stimulatrices.

Au sein de ce réseau, l'importance relative des signaux régulateurs diffère considérablement et de nombreuses données confortent le rôle pivot des neurones à kisspeptine.

Le système KISS1/GPR54

Les kisspeptines sont une famille de peptides codés par le gène Kiss1 qui agissent en activant un récepteur couplé à une protéine G (GPR54.). Les éléments de ce sytème ont été identifiés entre 1996 et 2001 et le potentiel anti-métastasique des transcrits a été caractérisé.

L'équipe qui a cloné kiss-1 est était basée à Hershey aux Etats-Unis, où il y a une célèbre chocolaterie qui porte le même nom que la ville, et dont les plus fameux chocolats s'appellent " Hershey kisses ", littéralement " Baisers de Hershey ". Les auteurs de ce travail ont nommé le gène ainsi pour faire référence à la ville où il a été découvert ! C'est assez ironique étant donné que le gène s'est trouvé par la suite être impliqué dans le contrôle de la reproduction

Chez l'homme, le gène Kiss est composé de 4 exons, les deux premiers étant non codants. La prepro-kisspeptine contient 145 aa avec un peptide signal de 19 aa et un un polypeptide central de 54aa (Kp54=metastatine, en raison de sa capacité à inhiber les métastases tumorales, produit majeur de Kiss1, figure 2.17).

Les autres fragments identifiés du polypeptide précurseur sont kisspeptin-14, kisspeptin-13, and kisspeptin-10 qui ont une région COOH terminale commune qui contient le motif Arg-Phe-NH2 suffisant pour activer le récepteur GPR54, ce motif caractérise les peptides de la famille des RF-amide (neuropeptides FF and AF, prolactin-releasing peptide (PrRP), 26/43RFa et RF-related peptides (RFRP-1 et RFRP-3).

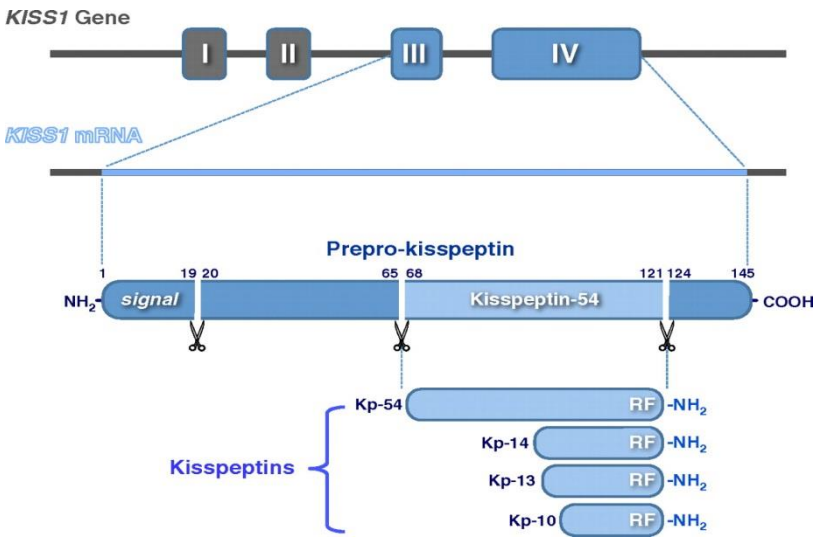


Figure 2.17 : Le gène Kiss

3. Régulation de la sécrétion du couple GnRH-LH

3.1. Le rétrocontrôle stéroidien :

La fréquence des pulses de GnRH d'un animal castré est supérieure à celle d'un animal entier. Par conséquent, les stéroïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH. Au cours du cycle, la sécrétion de gonadotropines et de GnRH est régulée par la rétroaction négative des œstrogènes. Le pic préovulatoire de LH est un événement endocrinien unique qui implique un « flip-flop » entre un effet de rétroaction négative des œstrogènes et un effet de rétroaction positive qui s'exerce à la fois au niveau hypothalamique et au niveau hypophysaire et qui est observé quand les concentrations en œstrogènes atteignent un certain seuil.

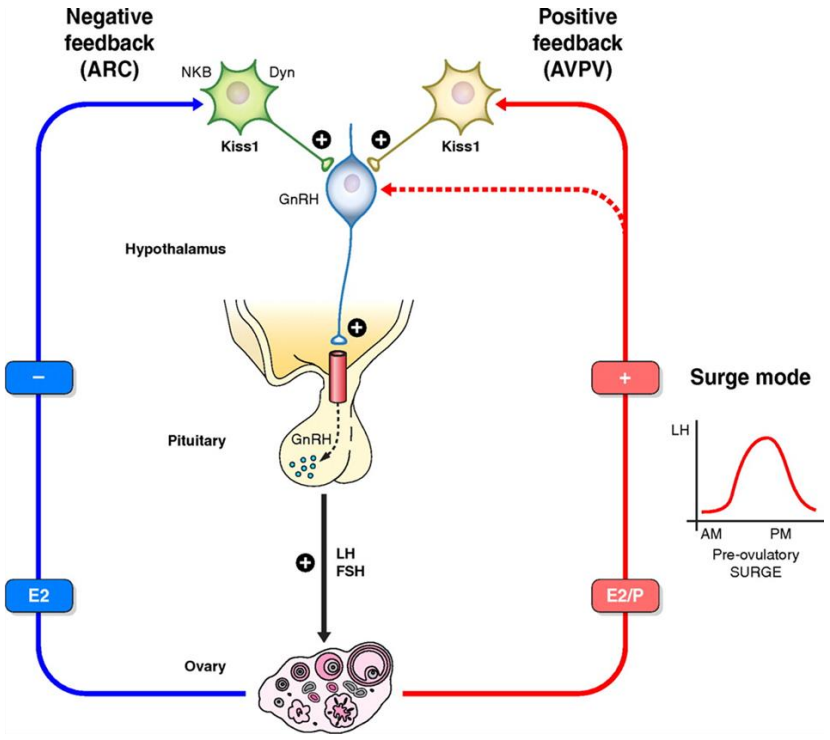
L'ovulation a pour origine le pic préovulatoire de GnRH qui induit une libération massive de LH par l'hypophyse. L'initiation du signal est l'augmentation de la sécrétion d'œstrogènes par le follicule préovulatoire.

Kiss est actuellement décrit comme un puissant stimulateur de la sécrétion de la LH chez plusieurs espèces dont les rongeurs et l'Homme. Les neurones à Kiss qui expriment les récepteurs à l'oestradiol seraient les médiateurs des effets stimulateurs et inhibiteurs de la sécrétion de GnRH par l'oestradiol.

La figure 2.18 illustre les rôles des neurones à kisspeptine du noyau arqué (ARC) et de l'aire ventrale périventriculaire (AVPV) dans la médiation des rétrocontrôles positifs et négatifs de l'oestradiol sur les sécrétions de GnRH et de LH sur la base des données

obtenues chez les rongeurs.

L'oestradiol exerce un effet inhibiteur prédominant sur l'expression de Kiss1 par les neurones du noyau arqué, cet effet contribue au rétrocontrôle négatif de l'oestradiol sur la sécrétion de GnRH (LH, gauche). Cette population de neurones coexprime NKB and Dyn, qui sont également régulés négativement par l'oestradiol chez les rongeurs. Le rôle des neurones à Kiss1 du noyau arqué dans le rétrocontrôle négatif de l'oestradiol a également été montré chez d'autres espèces que les rongeurs, dont la brebis et les primates. A l'opposé, les données obtenues chez les rongeurs suggèrent que l'augmentation de la sécrétion d'oestradiol au cours de la période préovulatoire stimule l'expression de Kiss1 par les neurones de l'aire ventrale périventriculaire de l'hypothalamus et, en présence de récepteurs à la progestérone activés (P), contribue à l'induction du pic préovulatoire de LH (rétrocontrôle positif) au cours de l'après-midi qui précède l'ovulation. En plus de son effet transcriptionnel, l'œstradiol augmente la réponse des neurones à GnRH aux kisspeptines au cours de la période préovulatoire.



Pinilla L et al. Physiol Rev 2012;92:1235-1316

Figure 2.18: Rôle des neurones à kisspeptine du noyau arqué (ARC) et de l'aire ventral périventriculaire (AVPV) dans le contrôle de la sécrétion de GnRH chez les rongeurs.

3.2. Les régulations d'origine extérieure à l'axe gonadotrope

Le *stress* entraîne l'activation de la fonction corticotrope qui induit une inhibition des sécrétions gonadotropes. Les corticoïdes inhibent les sécrétions hypophysaires (GH, LH, ACTH). Le sport de haut niveau inhibe la sécrétion de LH par l'intermédiaire de la libération de β-endorphines induite par l'exercice. La lactation inhibe la sécrétion de LH par l'intermédiaire de la prolactine (ex: truie, synchronisation de l'oestrus à l'issue du sevrage.

Chez l'Homme comme chez les autres mammifères, **la nutrition et plus particulièrement le métabolisme énergétique influence la fonction de reproduction**. En effet, lorsque les besoins énergétiques de l'organisme ne sont pas couverts comme dans le cas d'une sous-nutrition, il apparaît un retard dans l'âge de l'apparition de la puberté, des troubles de l'ovulation (cas de l'aménorrhée chez la femme anorexique et des sportives de haut niveau), mais également une augmentation de la mortalité embryonnaire.

Chez la femelle, les conséquences d'une modification de la couverture des besoins nutritionnels vont dans le sens d'une diminution du taux d'ovulation chez les espèces polyovulantes ou d'une irrégularité des cycles chez les espèces mono-ovulantes à un arrêt total de la cyclicité. Ces deux phénomènes ne sont pas forcément sous-tendus par les mêmes mécanismes. En effet, la décision d'ovuler engage l'organisme à assurer le développement du ou des fœtus in utero ainsi que leur allaitement après la naissance, période de vie de la femelle extrèmement gourmandes en énergie. Cette décision à risques doit être prise lorsque la femelle juge ses réserves énergétiques suffisantes pour assurer une gestation et une lactation. En revanche, une modification du taux d'ovulation chez les espèces polyovulantes aura uniquement des conséquences sur l'intensité du risque, la décision d'ovuler ayant été prise. Cette distinction est basée sur les connaissances actuelles de la régulation de la folliculogenèse ovarienne. En effet, dans toutes les espèces, il existe deux grandes classes de follicules ovariens (selon taille > vs < seuil 2-5mm chez femme). La croissance des gros follicules (>seuil) est strictement dépendante de la présence des gonadotropines hypophysairesalors que celle des petits follicules sensible aux gonadotropines semble plus dépendante des facteurs de croissance ou de l'insuline. Pour schématiser, la décision d'ovuler semble plutôt concerner la croissance terminale

des gros follicules alors que le taux d'ovulation semble plus affecter la croissance des petits folicules.

La reproduction est affectée par lors de perturbations alimentaires, aussi bien par excès que par défaut. Une alimentation pléthorique affecte également les capacités de reproduction. Cependant, les mécanismes qui sous-tendent les relations entre la nutrition, le métabolisme énergétique et la fonction de reproduction sont mal connus.

Ces changements du statut nutritionnel et métabolique se traduisent par des variations des signaux hormonaux (facteurs de croissance comme l'Insulin-like Growth factor-I (IGF-1) ou les adipocytokines comme la leptine, la résistine et l'adiponectine) et de flux de nutriments énergétiques (glucose, acides aminés et acides gras). Ces facteurs hormonaux et nutritionnels agissent directement ou indirectement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

3.3. Régulation métabolique de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Régulation hormonale

- <u>L'insuline et l'IGF-I (Insulin-like Growth Factor 1)</u>

L'IGF-I, synthétisé principalement par le foie en réponse à l'hormone de croissance (GH) et l'insuline produite exclusivement par le pancrés jouent un rôle clé dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Leur sécrétion est régulée par la nutrition. Une restriction alimentaire entraine une diminution de la sécrétion d'insuline et par conséquent, une réduction du nombre de récepteurs à GH. Les tissus deviennent réfractaires à l'action de GH sur la production d'OIGF-I dont les taux diminuent fortement. Contrairement à l'insuline, l'IGF-I circulante est liée à des protéines de liaison appelées IGF-BP (Insulin-like Growth Factor Binding Proteins). L'insuline et l'IGF-I agissent au niveau cellulaire en se fixant à leur propre récepteur à activité tyrosine kinase et activent différentes voies de signalisation. La majorité des compsants su système IGF-I/insuline (ligands, récepteurs, voies de signalisation et certaines protéines de liaison) sont exprimés dans l'hypothalamus et l'hypophyse. Ces éléments sont régulés lors d'un changement de l'équilibre énergétique : le nombre de récepteurs à l'insuline de l'hypothalamus chute lors d'une restriction alimentaire.

Au niveau central, l'insuline et l'IGF-I régulent la sécrétion de GnRH, l'expression du kisspeptide (Kiss1), et la sécrétion de gonadotropines et stimulent aux niveaux

hypothalamique et hypophysaire la sécrétion des gonadotropines. Des souris dont le gène du récepteur à l'insuline a été inactivé spécifiquement dans le cerveau ont des niveaux sériques de LH effondrés, une spermatogenèse et une folliculogenèse très altérées. Chez le rat, des injections d'IGF-I par voie intracérébrale sont capables de stimuler la sécrétion de LH et d'avancer l'âge de la puberté des femelles. De même, des injections d'insuline sans le troisième ventricule chez le bélier et le rat stimulent la sécrétion de GnRH.

- Les adipocytokines

Jusqu'à récemment, on considérait le tissu adipeux comme un organe passif qui permet le stockage des triglycérides. Or, nous savons aujourd'hui que cet organe peut être considéré comme une glande endocrine capable de secréter des hormones appelées « adipocytokines » qui sont impliquées dans les interactions métabolisme/reproduction. Celles-ci sont au moins au nombre de trois: la leptine, l'adiponectine et la résistine.

La leptine découverte en 1994 a été la première adipocytokine identifiée. La leptine est avant tout un adipostat. Elle agit de concert avec l'insuline pour que l'hypothalamus adapte le comportement alimentaire et la thermogenèse en fonction des réserves de tissu adipeux et de la balance énergétique de l'organisme. La leptine constitue le signal nécessaire au système nerveux central pour déclencher, en fonction des réserves adipeuses, la puberté et les premières ovulations. L'injection de leptine à des souris femelles ob/obqui ont un déficit congénital en leptine et sont infertiles, augmente le niveau des hormones gonadotropes et restaure la fertilité. Par ailleurs, une injection d'anticorps anti-leptine dans les ventricules latéraux de la rate conduit à une diminution de la pulsatilité de LH et un arrêt des cycles oestriens.

L'adiponectine, appelée au moment de sa découverte en 1995, est l'adipokine la plus importante puisqu'elle s'élève à 0,01% des protéines plasmatiques totales. L'adiponectine sensibilise les cellules à l'action de l'insuline alors que la résistine favorise la résistance à l'insuline. En 2003, deux récepteurs de l'adiponectine ont été clonés chez l'homme et la souris, AdipoR1 et AdipoR2.. Ceux-ci appartiennent à une nouvelle famille de récepteurs qui comprennent sept domaines transmembranaires, mais sont fonctionnellement et structurellement différents des récepteurs couplés aux protéines G. Ils présentent une topologie inversée par rapport aux récepteurs couplés

aux protéines G (GPCR) avec une extrémité N-terminale intracellulaire et une extrémité C-terminale extracellulaire. D'un point de vue fonctionnel, ils ne sont pas couplés aux protéines G, et n'ont pas les seconds messagers de ces derniers (AMPc). AdipoR1 et adipoR2 sont exprimés dans de nombreux tissus mais l'expression de AdipoR1 est surtout abondante dans le muscle squelettique alors que celle d'AdipoR2 est majoritaire dans le foie. Les principaux récepteurs à l'adiponectine sont dans l'hypothalamus et l'hypophyse. L'adiponectine inhibe la libération basale de LH ou obtenue en réponse au GnRH dans la lignée murine gonadotrope LβT2.

- La ghréline

La ghréline, sécrétée par l'estomac et le duodénum, est le seul peptide orexigène périphérique connu à ce jour. La ghréline est impliquée dans la régulation de la sécrétion de GH, del 'adiposité, de la prise alimentaire et du métabolisme énergétique. La ghréline régule la sécrétion des gonadotropines en modulant la sécrétion de GnRH et en diminuant la fréquence des pulses de LH.

Régulation nutritionnelle : le glucose, les acides gras et les acides aminés

Des travaux réalisés chez les rongeurs montrent que la sécrétion de GnRH est très dépendante de la disponibilité en énergie métabolisable.

Deux types de substrats, le 2-deoxyglucose (2-DG) et le methyl palmoxyrate (MP) sont couramment utilisés à titre expérimental pour étudier les conséquences du blocage de l'oxydation respectivement du glucose et des acides gras, respectivement sur la fonction gonadotrope. Le blocage de la glycolyse par l'administration intraveineuse de 2-DG ou de l'oxydation des acides gras par l'administration intraveineuse de MP induisent une chute brutale de la sécrétion de GnRH et de LH. Chez les rongeurs (rat, hamster), une glucoprivation induite par le 2-DG ainsi qu'une lipoprivation induite par le MP provoquent l'arrêt des cycles chez les femelles et la perte de leur comportement sexuel. Un apport minimal de glucides, de lipides ou de protéines est donc nécessaire au maintien de la sécrétion pulsatile de GnRH. Chez les rongeurs, l'injection de ces deux drogues mime parfaitement les effets d'une privation alimentaire ou d'un diabète insulino-dépendant.

Les sites d'action des nutriments sur la fonction de reproduction se situent essentiellement au niveau du système nerveux central, plus particulièrement dans l'area post-trema (AP) et le noyau du tractus solitaire (NTS), zones hypothalamiques où sont présentes les cellules sensibles au glucose. . L'AP située au niveau des parois

latérales du 4ème ventricule est une région peu protégée de la circulation par la barrière hémato-encéphalique et dons susceptible d'être soumise à l'influence des nutriments circulants. La destruction chirurgicale de cette zone lève tout ou partie du blocage de la fonction de reproduction induit par l'administration de 2-DG et de MP chez la ratte.

Une partie des effets des signaux nutritionnels peut être expliquée par leur action sur la sécrétion de GnRH et de kisspeptine. Une action directe sur l'hypophyse n'est pas exclue. In vitro, les acides oléiques et linoléiques augmentent la sécrétion de LH dans les cellules primaires hypophysaires. Même si le mécanisme d'action n'est pas connue, plusieurs récepteurs ont été ont été découverts, comme les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et un récepteur aux acides gras polyinsaturés PPARγ.

3.4. Facteurs externes de régulation de la sécrétion de GnRH/LH

Les stimuli olfactifs : Les phéromones sexuelles mâle et femelle sont capables de moduler l'activité ovarienne (déclenchement et synchronisation de l'œstrus, démarrage de la puberté).

La photopériode : Chez la ratte, une variation circadienne de sensibilité aux stéroïdes du système générateur de pulse a été mise en évidence. Chez les mammifères sauvages et certaines espèces de mammifères domestiques, la saisonnalité de la reproduction est contrôlée par la photopériode.

Ces régulations ne sont pas indépendantes. En effet chez la brebis, le contrôle de la libération du GnRH par la photopériode ou le stress nécessite la présence de stéroïdes.

En définitive, le système nerveux central élabore un message : la libération de GnRH qui par les variations de sa fréquence module la fonction gonadotrope. Ce message est élaboré après l'intégration de nombreuses données qui parviennent au système nerveux central : celles relatives à la fonction de reproduction aux composantes fonctionnelles de l'organisme et celles qui proviennent de l'environnement de l'animal. C'est par l'intermédiaire des hormones gonadopes hypophysaires que le système nerveux central exerce son contrôle sur la fonction de reproduction, la sécrétion pulsatile de LH étant le reflet direct de l'activité des neurones à GnRH. La fréquence des pulses de LH varie pour coder l'état physiologique.

CHAPITRE III: LA FONCTION OVARIENNE

I. LA GAMETOGENESE FEMELLE

Chez la femelle des mammifères, la production de gamètes est le résultat de 2 phénomènes : ovogenèse et folliculogenèse ou développement du follicule ovarien.

1. Le développement des follicules ovariens

L'ovogenèse est le processus de la formation, de la croissance et de la maturation du gamète femelle. 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 l'ovogenèse ne peut être distinguée de l'évolution du follicule ovarien au sein duquel elle se déroule en grande partie. L'évolution du follicule, à son tour, est indissociable de l'activité cyclique de l'ovaire (ou cycle ovarien) à laquelle elle contribue par sa participation à un contrôle endocrinien particulièrement perfectionné. 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 établie. L'ensemble des connaissances actuelles confirme que l'ovogenèse est absolument indissociable de la folliculogenèse.

L'ovogenèse correspond aux étapes de divisions des cellules germinales primordiales et à la méiose qui va conduire à la formation de l'ovule. L'ovogenèse débute pendant la vie fœtale et peut prendre des mois voire des années chez l'homme (50 ans).

La production de gamètes femelles fécondables, ou ovogenèse, est un processus de développement long et discontinu. 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».

La réserve en ovocytes des ovaires des mammifères est constituée très précocement pendant la vie fœtale. Chez l'homme, les cellules germinales primordiales atteignent

les crêtes génitales au cours de la 7ème semaine de grossesse et deviennent des en ovogonies qui prolifèrent par mitoses avant de se différencier en ovocytes I. Certaines des ovogonies se transforment en ovocytes I et entrent en méiose autour des semaines 11 à 12 de grossesse. Chaque ovocyte s'entoure d'une couche de cellules somatiques, les cellules de granulosa, La formation des follicules primordiaux débute au milieu de la grossesse et continue jusqu'après la naissance. Le nombre total de cellules germinales culmine à 20 semaines (5 mois pc). A ce stade, le taux de division cellulaire diminue. Chez la vache, les cellules germinales primordiales localisées au niveau de la paroi de la vésicule vitelline migrent pour atteindre les crêtes génitales au cours de la 6ème semaine de gestation et deviennent des ovogonies qui prolifèrent par mitoses entre le 60ème et le 170ème jour de gestation.

Les ovocytes au sein d'un follicule primordial sont bloqués au stade prophase I de la méiose. De 6-7 millions au stade 20 semaines, le nombre d'ovocytes diminue pour atteindre 300 000 à 400 000 au moment de la naissance. Au moment de la puberté, il n'y a plus que 200 000 ovocytes et au cours de la vie reproductive, la croissance continue des follicules conduit à une diminution rapide du pool d'ovocytes pour aboutir à 1500 vers l'âge de 51 ans, âge moyen de la ménopause. 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. Une femme ovule 450 ovocytes au cours de sa vie reproductive.
Chez la vache, le stock d'ovogonies s'élève à 2 millions au 5ème mois de gestation. Plus de deux tiers des ovocytes dégénèrent pendant la vie fœtale par un mécanisme d'apoptose ovocytaire. Le stock folliculaire s'élève à 133000 à la naissance et reste stable jusqu'à 4 ans, ce nombre décroît à 2500 entre 7 et 14 ans.

Au cours de la vie fœtale, dès leur entrée dans les crêtes génitales, les cellules germinales prennent le nom de gonies (spermatogonies, ovogonies). L'ovogenèse comporte 3 phases : une phase de multiplication, une phase d'accroissement et une phase de maturation. Au cours de la phase de multiplication qui débute pendant la vie embryonnaire et se termine avant ou peu après la naissance, les ovogonies se multiplient par mitose jusqu'à leur entrée en méiose. Toutes les ovogonies entrent en méiose aux premiers stades du développement pendant la vie fœtale. Les premières cellules à entrer en méiose sont localisées dans la partie interne du cortex ovarien. Elles sont observées autour du 3ème mois chez l'homme, les cellules en périphérie entrent en méiose le 8ème mois.

La première division de la méiose se déroule jusqu'au stade diplotène de la prophase (ovocyte I). L'ovocyte I reste à ce stade jusqu'à ce qu'il soit sélectionné pour l'ovulation après la puberté. Chez les mammifères, le stade diplotène dure longtemps, chez l'humain il peut durer 50 ans. Les cellules germinales des phases prolifératives (mitoses) et celles qui passent à travers les stades transitoires de la prophase I de la méiose sont très vulnérables. Un pourcentage élevé de cellules qui entrent en méiose n'atteint pas le stade diplotène. Dans l'ovaire fœtale humaine, 5 % des cellules germinales atteignent le stade leptotène.

L'ovocyte I s'entoure d'une assise de cellules folliculeuses, ébauche de la granulosa . Les cellules folliculaires établissent des jonctions perméables entre elles et avec l'ovocyte constituant un tissu avasculaire entouré de la lame basale. L'ensemble constitue le **follicule primordial** (diamètre de 0.03 à 0.05mm chez toutes les espèces). Les cellules de la granulosa restent attachées à l'ovocyte tout au long de son développement et lui apportent des nutriments (aa, acides nucléiques et pyruvate) pour permettre la maturation folliculaire.

L'ovocyte I est bloqué au stade diplotène de la prophase de la première division de la méiose. Il peu rester bloqué pendant 50 ans à ce stade.

Le follicule primordial se transforme en **follicule primaire.** . Les cellules folliculeuses prolifèrent pour former d'abord un épithélium cubique monostrastifié (stade follicule primaire) puis une structure pluristratifiée (stade follicule secondaire).

Un des premiers signes de la croissance folliculaire est l'apparence cuboïdale des cellules de la granulosa. Les cellules de la granulosa en prolifération forment un épithélium stratifié autour de l'ovocyte. Le follicule est alors au stade de follicule secondaire. Quand le follicule a acquis 3 à 6 couches de cellules de la granulosa, il sécrète des facteurs paracrines qui vont entrainer la différenciation des cellules stromales voisines en cellules de la thèque, le follicule est alors au stade de follicule préantral mature. Il faut plusieurs mois pour que le follicule primaire atteigne ce stade. 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 qui caractérise le stade de follicule primaire (figure 3.1). A partir de deux couches de cellules de

granulosa, le follicule est appelé follicule secondaire ou préantral. Pendant ce temps,

l'ovocyte I entre en croissance. Dans l'interstice qui le sépare de sa corona radiata se dépose une couche mucoprotéique: la zone pellucide.l'ovocyte commence à s'accroître et sécrète des glycoprotéines qui forment la zone pellucide (ZP1, ZP2, ZP3) qui assure la spécificité de l'interaction entre l'ovocyte et le spermatozoïde.
La condensation des cellules du stroma ovarien autour du follicule se différencie en deux couches distinctes: la thèque interne de nature épithélioïde entourant la membrane basale et la thèque externe de nature conjonctivo-musculaire. Des vaisseaux sanguins colonisent les deux thèques, mais ne traversent pas la membrane basale, laissant la granulosa avascularisée.
Malgré l'épaississement de la zone pellucide, 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 jonctions communicantes («*gap junctions* ») responsables d'un véritable couplage

La granulosa se creuse ensuite d'une cavité appelée antrum dans laquelle s'accumulent les produits de sécrétion des cellules folliculaires, le follicule prend le nom de follicule tertiaire antral. La thèque interne, séparée de la granulosa par la membrane basale, est caractérisée par la présence d'une vascularisation propre.

Pendant cette période les follicules vont poursuivre leur croissance pour atteindre quelques mm.

Au cours des stades terminaux du développement folliculaire, la vascularisation de la thèque se développe, le volume de l'antrum augmente de façon très importante, tandis que les cellules de la granulosa perdent progressivement leur aptitude à proliférer. L'ovocyte entouré de sa zone pellucide et de quelques assises de cellules folliculeuses fait saillie dans l'antrum.
Au cours de la phase de maturation, la prolifération des cellules de la granulosa se poursuit activement, augmentant le diamètre du follicule. Au sein de la granulosa apparaît une cavité ou <u>antrum</u> formée par la coalescence d'inclusions expulsées par les cellules folliculeuses. Le diamètre du follicule est de 0.2mm au moment de la formation de l'antrum). Le follicule prend le nom de follicule antral ou tertiaire Pendant ce temps, l'antrum se dilate par accumulation d'un liquide résultant des sécrétions de la granulosa, des deux thèques et d'une exsudation plasmatique. L'ovocyte est refoulé à un pôle de l'antrum, entouré de sa zone pellucide et de quelques assises de cellules folliculeuses. L'ensemble, qui fait saillie dans l'antrum, prend le nom de cumulus

oophorus. Chez tous les mammifères, le follicule ovarien présente dès la formation de l'antrum un aspect caractéristique : la thèque externe, la thèque interne séparée de la granulosa par la lame basale, l'ovocyte et son noyau ou vésicule germinative au sein d'un massif de cellules de la granulosa appelé cumulus oophorus (figure 3.1). La cavité intrafolliculaire contient un liquide dont la composition est proche de celle du plasma sanguin

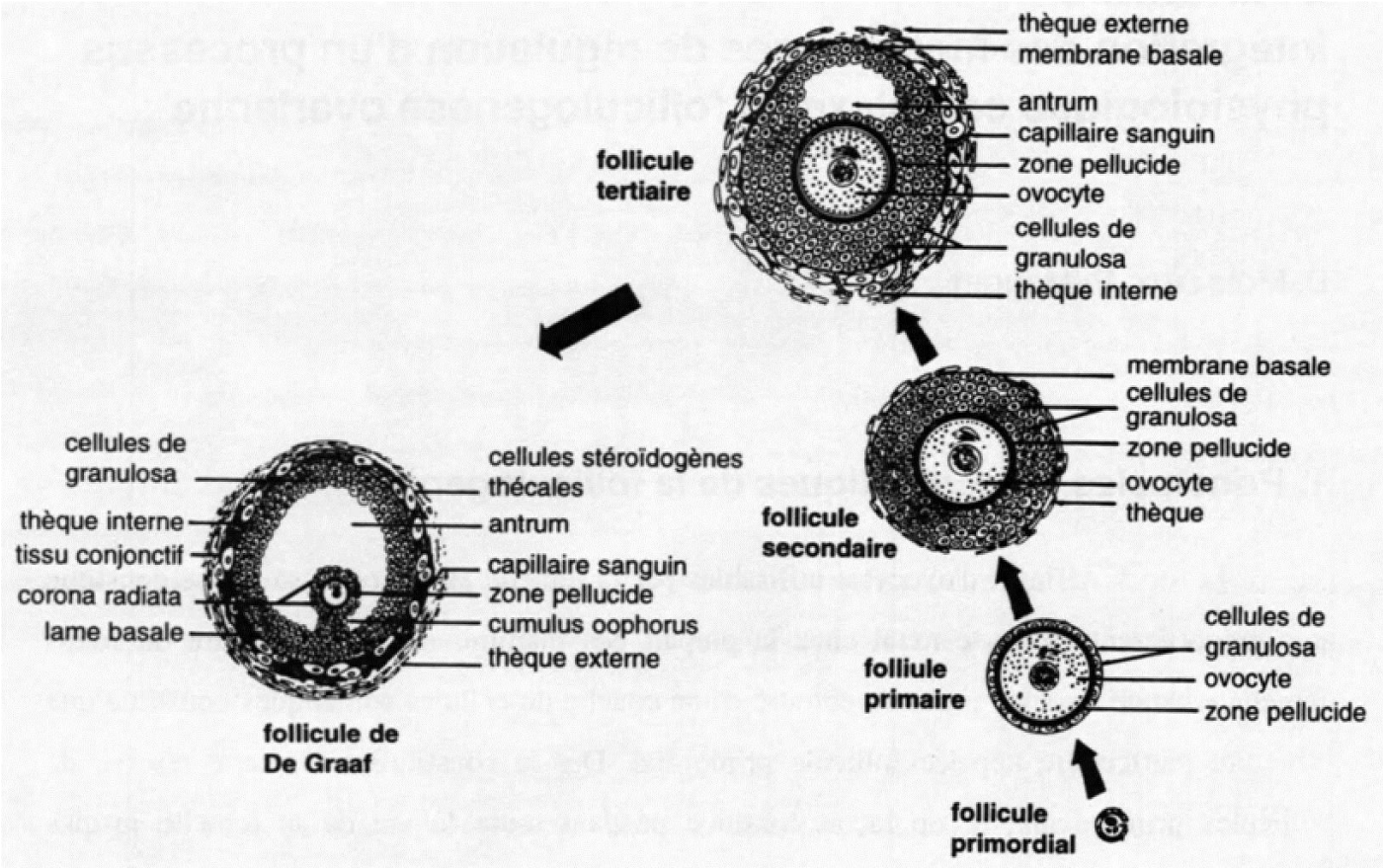


Figure 3.1 : Les différents stades de développement folliculaire (Monniaux et Monget)

L'étape finale de la croissance folliculaire est le follicule préovulatoire dénommé follicule de de Graaf. Son diamètre varie suivant l'espèce :

- 15-20 mm pour les grandes espèces (Femme, jument, vache).
- 5-8 mm pour les espèces moyennes (brebis, chèvre, truie).
- 2-3 mm chez les carnivores
- 0,1-1 mm chez la lapine et les rongeurs (rat, souris, hamster)

2. Cinétique de la croissance folliculaire

Le nombre de follicules varie en fonction des espèces, au sein d'une même espèce et en fonction de l'âge.

Dans l'ovaire de la femme, les follicules primordiaux sont présents au stade 24 semaines. A 26 semaines, ils sont au stade de follicules secondaires . Les follicules antraux se développent au 3ème trimestre et sont observés en période néonatale lorsque les concentrations plasmatiques en FSH sont élevées.Chez la vache, les premiers follicules primaires et secondaires sont observés aux stades 140 et 210 jours de gestation, respectivement (figure 3.2)..

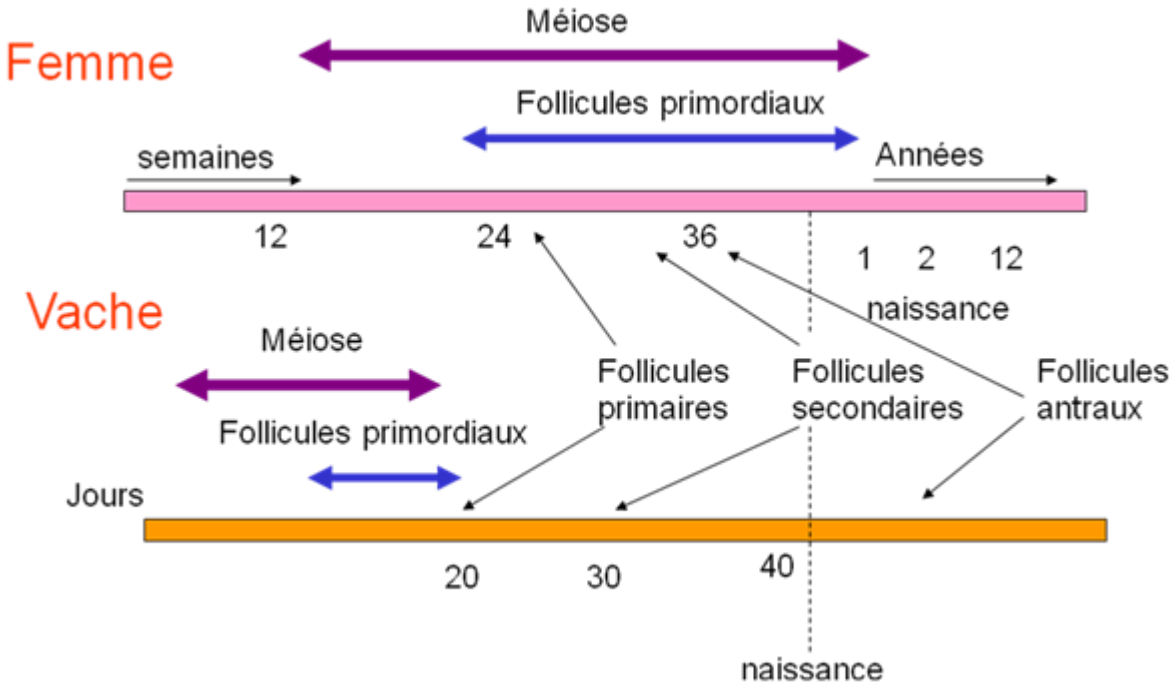


Figure 3.2 : Folliculogenèse au cours de la vie fœtale et néonatale chez l'homme et les bovins.

Dans les ovaires des mammifères, les follicules sont constitués d'un ovocyte entouré de cellules de la granulosa et des couches externes de la thèque. Le sort de chaque follicule est déterminé par des facteurs endocrine et paracrines. Les follicules en développement passent par les stades de follicule primordial, primaire, secondaire avant d'acquérir une cavité antrale. Au stade antral, la plupart des follicules dégénèrent par atrésie alors que quelques-uns d'entre eux atteignent le stade préovulatoire après la puberté. L'ovulation libère un ovocyte fécondable alors que les cellules folliculaires

se transforment pour former le corps jaune.

Le nombre de follicules varie en fonction des espèces, au sein d'une même espèce et en fonction de l'âge chez l'homme. L'entrée en croissance de follicules est un **phénomène continu** puisque chaque jour, des follicules entrent en croissance et qui débute dès la formation des follicules bien avant la puberté. Le nombre de follicules quittant la réserve chaque jour varie en fonction des espèces et de l'âge. Chez la brebis, ce nombre est d'environ 3 par jour et 15 par jour, il est de 50-80 par jour chez les bovins et chez la femme d'environ 15 à 20 ans contre 1/jour à 40 ans. (figure 3.3).

La plupart des follicules qui entrent en croissance atteignent le stade antral à partir duquel ils deviennent atrétiques avant la puberté. Après la puberté, un petit nombre de follicules antraux échappe à l'atrésie grâce à l'action des gonadotropines et poursuivent leur croissance (recrutement cyclique) et normalement, un seul follicule de De Graaf est formé tous les 21 jours chez la vache.

Chez la vache, les follicules antraux de 3.-4mm de diamètre (visualisés par échographie) atteignent le stade de follicule de De Graaf en 7 jours alors que respectivement 180 jours sont nécessaires pour la croissance des follicules préantraux.

La durée totale de la croissance folliculaire varie d'une vingtaine de jours chez les rongeurs, 97 jours chez la lapine à plusieurs mois chez les mammifères de grande taille (120 jours chez la jument, 180 chez la brebis et plus de 200 jours chez la femme). Elle excède de beaucoup la durée du cycle sexuel dans toutes les espèces. Si la croissance des follicules préantraux est très lente (75% de la durée totale de la folliculogenèse), par contre le développement terminal des follicules s'effectue en quelques jours. A titre d'exemple, la durée totale de la croissance folliculaire est de 6 mois chez la brebis, mais il suffit de 4 jours seulement pour passer d'un follicule de 2mm à un follicule de 6mm de diamètre, taille du follicule préovulatoire chez cette espèce.

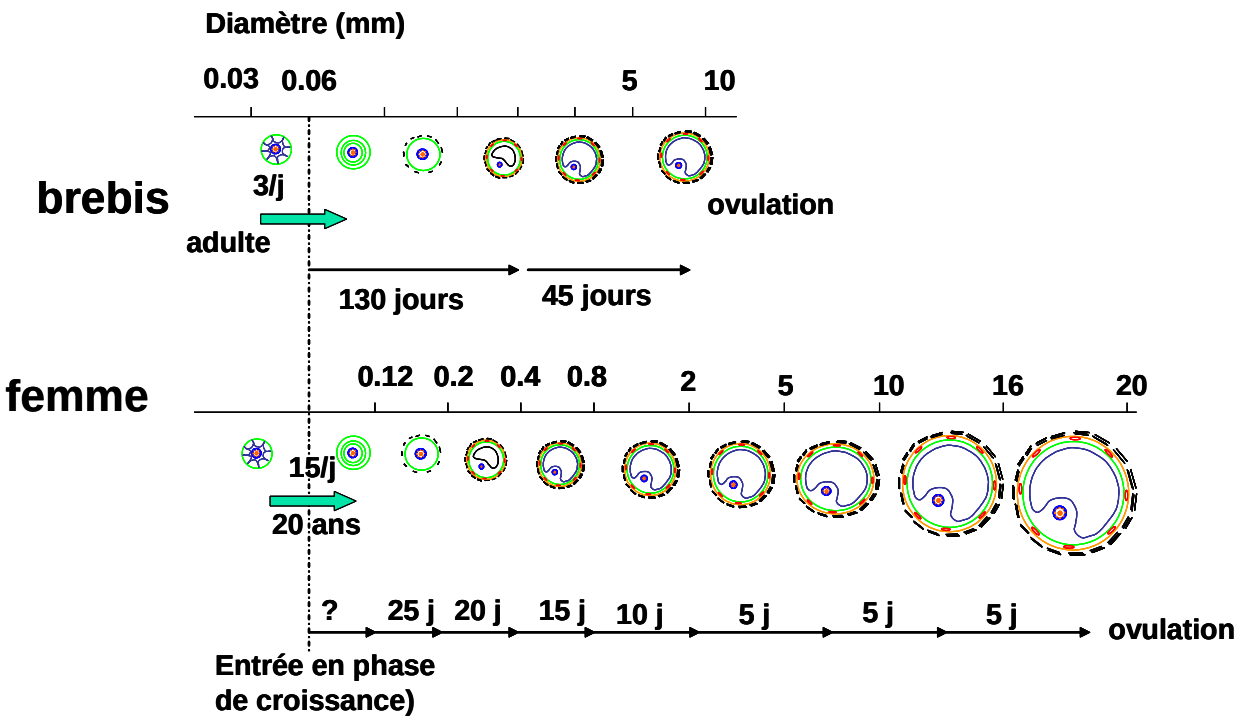


Figure 3.3 : Taux de sortie de la réserve des follicules primordiaux ; taille et vitesse de croissance folliculaire

Pendant la période prépubère, les follicules régressent à partir du stade à antrum. Au moment du début de l'activité sexuelle (puberté), il y a maturation du ou des follicules qui deviennent ovulatoires. Un follicule ovulatoire est un follicule arrivé au stade final de croissance et susceptible d'ovuler lorsque a lieu la décharge gonadotrope ovulante.

<u>Il est caractérisé par :</u>

- Une taille maximale (vache : 15mm, brebis : 8 mm)

- L'atrésie des follicules de taille immédiatement inférieure (le plus gros follicule sain mesure 8, 2 et 3 mm chez la vache, la brebis respectivement).*

- Un rapport œstradiol/progestérone élevé dans le liquide folliculaire à la différence des follicules atrétiques.

- Présence de récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa

- Production d'inhibine élevée

- Augmentation du flux sanguin

Parmi les peptides ovariens, l'inhibine inhibe la sécrétion de FSH. L'activine exerce une action paracrine et autocrine et stimule la synthèse des récepteurs à FSH. La follistatine est une protéine de liaison de l'activine qui inhibe l'action de l 'activine.

La phase folliculaire du cycle ovarien est la période qui correspond à la période de croissance terminale du ou des follicules qui vont ovuler, et, donc, à l'aboutissement d'un processus amorcé plusieurs semaines auparavant.

Le tableau 1 illustre les caractéristiques du développement folliculaire chez différentes espèces de mammifères domestiques.

Espèce	Nombre follic	Nombre vagues follic/cycle	Diamètre follicules préovulatoires (mm)
Vache	3-10>4mm	2 ou 3	10-20mm
Brebis	3-6>2mm	2-4	5-8
Chèvre	5-10>3mm	3 ou 4	6-9
Jument	5-12>10mm	1 ou 2	35-55
Truie	30-50>2-7mm (ph lut)	0	7-10
Chienne	4mm (J4 post oestrus)	-	7-11
Chatte	5-8>2mm (J1 oestrus)	1	3-4

Tableau 1: Caractéristiques du développement folliculaire chez différentes espèces de mammifères domestiques.

L'atrésie est le devenir de la majorité des follicules. Elle entraîne la régression du follicule jusqu'à sa disparition. D'un point de vue morphologique, elle est identifiée par la diminution de la taille du follicule visualisé par échographie et par l'accumulation de pycnose (grains de chromatine condensée) dans les cellules de la granulosa. D'un point de vue fonctionnel, elle est associée à une réduction de la stéroïdogenèse qui résulte d'une diminution de l'activité aromatase (accumulation de testostérone).

3. Régulation du nombre de follicules susceptibles d'ovuler

Un des plus intrigants mystères de la physiologie de l'ovaire est la compréhension des mécanismes qui déterminent qu'un follicule reste quiescent, qu'un autre se développe et devienne atrétique et qu'un troisième arrive à maturation et ovule.

Sur le plan fonctionnel, le développement folliculaire se divise en deux phases successives : la folliculogenèse basale et la folliculogenèse terminale.

3.1. Régulation du développement folliculaire basal

Les facteurs qui déterminent l'entrée en croissance sont mal connus. L'hypophysectomie n'empêche pas le développement des follicules jusqu'au stade préantral. De même, la désensibilisation hypophysaire résultant d'un traitement long avec un agoniste du GnRH (toutes espèces) ou l'invalidation chez la souris du gène codant la chaine β de la FSH ou son récepteur n'empêche pas le développement folliculaire basal. Par conséquent, jusqu'à ce stade, le développement folliculaire et l'atrésie sont peu dépendants des variations cycliques des sécrétions des hormones gonadotropes. Ce développement se poursuit jusqu'à une taille caractéristique de l'espèce : 0.2mm chez les rongeurs, 2mm chez la brebis, 3-4mm chez la vache, 10mm chez la jument et 3-5mm chez la femme.

Les principales régulations du développement folliculaire basal sont schématisées dans la figure 3.4.

- <u>Interactions cellules somatiques- ovocyte au cours de la mise en place de la réserve de follicules primordiaux et du démarrage de croissance folliculaire (Monniaux et al., 2009)</u>

L'effectif de la réserve de follicules primordiaux détermine la longévité de la fonction ovarienne. Il résulte d'un dialogue moléculaire étroit entre cellules somatiques et cellules germinales, mais les acteurs et les mécanismes en sont encore très mal connus. L'invalidation du gène codant le facteur de transcription ovocytaire FIGLA bloque la formation des follicules primordiaux. Par ailleurs, l'inactivation naturelle ou expérimentale de nombreux acteurs impliqués dans le contrôle du déclenchement (STRA8) et du bon déroulement de la méiose dans les cellules germinales (CPEB1, DMC1, ATM et MSH5) conduit à une perte massive des cellules germinales pendant la vie fœtale

Des cytokines d'origine somatique (KITLG, LIF ou IL1A), les facteurs mitochondriaux de la famille BCL2/BAX et les caspases (CASP2, CASP3) jouent un rôle essentiel dans la survie des cellules germinales et des follicules primordiaux.

Des facteurs ovocytaires joueraient un rôle important dans l'initiation de croissance des follicules primordiaux. Chez la souris, l'invalidation des gènes codant les facteurs de transcription ovocytaires NOBOX, LHX8, SOHLH1 ou SOHLH2 bloque ce démarrage. En revanche, l'inactivation dans l'ovocyte des facteurs ubiquistes FOXO3 ou PTEN induit un démarrage de croissance massif et un épuisement accéléré de la

réserve.

Des facteurs d'origine somatique seraient aussi impliqués dans le démarrage de croissance folliculaire. Ainsi la cytokine KITLG, exprimée par les cellules de granulosa dès le stade de follicule primordial, est capable de stimuler la croissance ovocytaire in vitro. Le facteur de croissance BMP4, exprimé par les cellules stromales du cortex ovarien, pourrait aussi réguler ce démarrage.

- Interactions cellules somatiques- ovocyte au cours de la folliculogenèse basale

Dès le stade de follicule primaire, l'ovocyte exprime et sécrète les facteurs BMP15 et GDF9 qui jouent un rôle crucial dans le déroulement de la folliculogenèse basale. Ces facteurs stimulent la prolifération des cellules de granulosa et favorisent leur survie. L'invalidation du gène codant GDF9 chez la souris conduit au blocage de la croissance folliculaire au stade de follicule primaire. En retour, les cellules de granulosa participent à la croissance ovocytaire par la production de KITLG, dont l'expression est modulée par BMP15 et GDF9 d'origine ovocytaire.

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, NGF, FGF7, EGF, TGF...) 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.

- Régulations endocrines

Le contrôle de la folliculogenèse basale s'effectue essentiellement selon un mode paracrine de régulation. Néanmoins, des facteurs endocriniens interviennent également. 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 puisque son invalidation chez la souris conduit à un démarrage de croissance folliculaire massif et un épuisement accéléré de cette réserve. D'autre part, même si le développement folliculaire peut se dérouler en absence de gonadotropines, les cellules folliculaires n'y sont pas pour autant insensibles. Ainsi FSH et LH sont capables de stimuler le développement folliculaire basal par leur action sur les cellules de granulosa et de thèque, respectivement. En particulier, l'administration de FSH est capable de stimuler la prolifération des cellules de granulosa des follicules préantraux et des petits follicules

à antrum. 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.

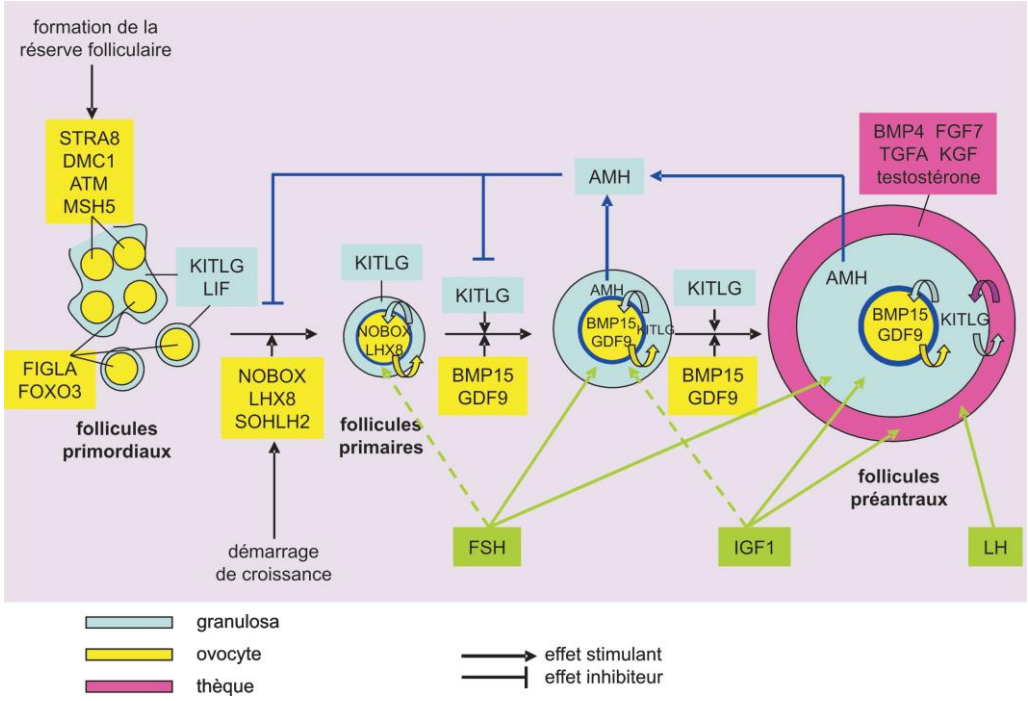


Figure 3.4: Régulation du développement folliculaire basal (Monniaux et al. (2009)

3.2. Régulation du développement folliculaire terminal

- <u>Facteurs de régulation</u>

La folliculogenèse terminale dépend de FSH qui en est le chef d'orchestre.

L'ensemble des processus qui correspondent à la croissance d'un groupe de follicules sous l'action des hormones gonadotropes et à l'émergence d'un ou plusieurs follicules ovulatoires correspondent aux concepts de :

- **Recrutement** : Entrée en croissance terminale de follicules gonadodépendants

- **Sélection** : Emergence du ou des follicules ovulatoires parmi les follicules recrutés

- **Dominance** : Régression des autres follicules recrutés et blocage du recrutement de

nouveaux follicules.

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. L'acquisition des récepteurs à LH par les cellules de la granulosa constitue le signe de maturité du follicule et de son aptitude à ovuler. Cette dernière survient au stade 0.5mm chez la rate, à 9mm chez la vache et 10-12mm chez la femme. D'autres facteurs interviennent (facteurs de croissance, stéroïdes, protéases) pour réguler la croissance terminale des follicules et permettre la sélection du follicule destiné à ovuler grâce à des mécanismes qui permettent d'ajuster le nombre de follicules préovulatoires au nombre d'ovulations qui est une caractéristique de l'espèce.

- Développement folliculaire terminal

Le développement folliculaire terminal se déroule sous forme de vagues folliculaires. Une vague folliculaire correspond à la croissance synchrone d'une cohorte de follicules ou recrutement, suivie de la sélection d'un ou plusieurs follicules appelés dominants, et de leur évolution vers l'ovulation.

Le recrutement concerne tous les follicules sains de taille supérieure à la taille où les follicules ont un besoin absolu en hormones gonadotropes pour leur développement (3-4 mm chez la vache, 2 mm chez la brebis, 3 mm chez la femme). Chez la vache, le nombre de follicules recrutés est de 8 à 41 follicules, parmi lesquels 1 et plus rarement 2 follicules seront sélectionnés (J2-3 du cycle) pour continuer leur développement et devenir le(s) follicule(s) dominant(s) à J4-5 du cycle. Le recrutement est précédé d'une augmentation transitoire de FSH. Le nombre de follicules recrutés à chaque vague varie considérablement en fonction des vaches, mais est répétable pour un même individu. Au cours de cette phase, la vitesse de croissance est analogue pour l'ensemble des follicules recrutés et, l'intervalle de temps entre le recrutement et la sélection est relativement constant, de 2-3 jours

A la fin de cette période, chez les espèces mono-ovulantes a lieu la sélection du follicule qui va se transformer en follicule ovulatoire. La sélection est l'émergence d'un ou de deux follicules dominants parmi les follicules recrutés. Chez la vache, au cours

de la phase de sélection, le follicule croît de manière linéaire pour atteindre la taille de 9 mm. Sa croissance s'accélère ensuite et sa taille devient supérieure de 2 mm aux follicules subordonnés, ce qui correspond au phénomène de déviation.

Le follicule dominant est celui qui acquiert le plus précocement des récepteurs à la LH. La dominance se traduit par la régression des autres follicules recrutés. Par conséquent, le diamètre de ces follicules devenus atrétiques diminue alors que le diamètre du follicule dominant augmente pour atteindre celui d'un follicule ovulatoire.

Régulation des processus de recrutement, sélection et dominance

Les hormones gonadotropes (LH, FSH) régulent les processus de recrutement, sélection et dominance (figure 3.5). Leur action est modulée par l'action des stéroïdes (œstradiol) et des peptides (inhibine) dont la sécrétion par le follicule en croissance dépend elle-même des hormones gonadotropes.

FSH induit le recrutement, la présence d'un niveau basal de LH est indispensable. Chez la femme souffrant d'hypogonadisme hypogonadotrope, l'injection de FSH « pure » (avec une très faible contamination par LH) est capable de stimuler la croissance de follicules de diamètre supérieur à 3 mm. L'œstradiol et l'inhibine exercent alors une faible rétroaction négative

La croissance des follicules recrutés s'accompagne d'une augmentation de la production folliculaire d'œstradiol et d'inhibine. L'expression de la rétroaction positive de l'œstradiol se traduit par une augmentation de la fréquence des pulses de LH qui stimule la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque. L'augmentation résultante des sécrétions d'œstrogènes et la production accrue d'inhibine induit une augmentation de la rétroaction négative de l'œstradiol et de l'inhibine sur la sécrétion de FSH et donc une réduction des taux plasmatiques de l'hormone.

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'oestradiol et de l'inhibine sécrétés par ces follicules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

- La sélection est obtenue lorsque les concentrations plasmatiques en FSH atteignent des valeurs inférieures à celles capables d'induire le recrutement. En effet, la sélection peut être bloquée par l'injection de petites doses de FSH chez la brebis et par l'infusion d'anticorps anti-œstradiol chez le singe rhésus. Ces traitements

conduisent ainsi à une polyovulation. Ainsi, chez la femme, les traitement à base d'anticœstrogènes (clomiphène, tamoxifène), réalisés pour rétablir la sécrétion de FSH dans le cas d'anomalies du développement folliculaire, conduisent à une polyovulation. Le but des traitements de superovulation, réalisés dans le cadre de la pratique d'une fécondation *in vitro*, est d'augmenter le nombre de follicules préovulatoires en augmentant le recrutement et en supprimant la sélection et la dominance.

Le pool de follicules au sein duquel s'effectue la sélection n'est pas homogène. Bien que des follicules de même taille aient, a priori, les mêmes potentialités, ils ne sont pas fonctionnellement identiques. Chaque follicule est donc caractérisé par un équilibre local qui lui est propre, entre des facteurs paracrines stimulants (oestradiol, IGF1, activine...) et inhibiteurs (androgènes, les IGFBP, protéines de liaison des IGF, la follistatine qui est une protéine de liaison de l'activine...) de son développement. De fait, une hiérarchie fonctionnelle s'établit entre follicules, pourtant a priori au même stade de développement. Ainsi, au début de la phase folliculaire du cycle sexuel, le dialogue ovaire/axe hypothalamo-hypophysaire met en jeu plusieurs follicules.

Progressivement, la petite «avance» dont pourrait bénéficier un follicule par rapport aux autres s'amplifie. Ce dernier instaure alors une sorte de dialogue privilégié en secrétant de plus en plus d'oestradiol, ce qui a pour conséquence une diminution importante des teneurs en FSH, qui provoque l'atrésie des follicules de la cohorte. 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'oestradiol, 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. L'expression des deux marqueurs-clés de la différenciation folliculaire, CYP19A1 et LHCGR, est donc critique à l'établissement de la sélection du follicule préovulatoire.

Les follicules de la cohorte débutent un processus d'atrésie qui se traduit, dès ses premiers stades, par une augmentation de synthèse d'éléments inhibiteurs (IGFBP, androgènes, TP53, BAX, caspases) et la perte de synthèse d'éléments stimulants (oestradiol, BCL2L1), changements qui ne font que précipiter leur dégénérescence.

A

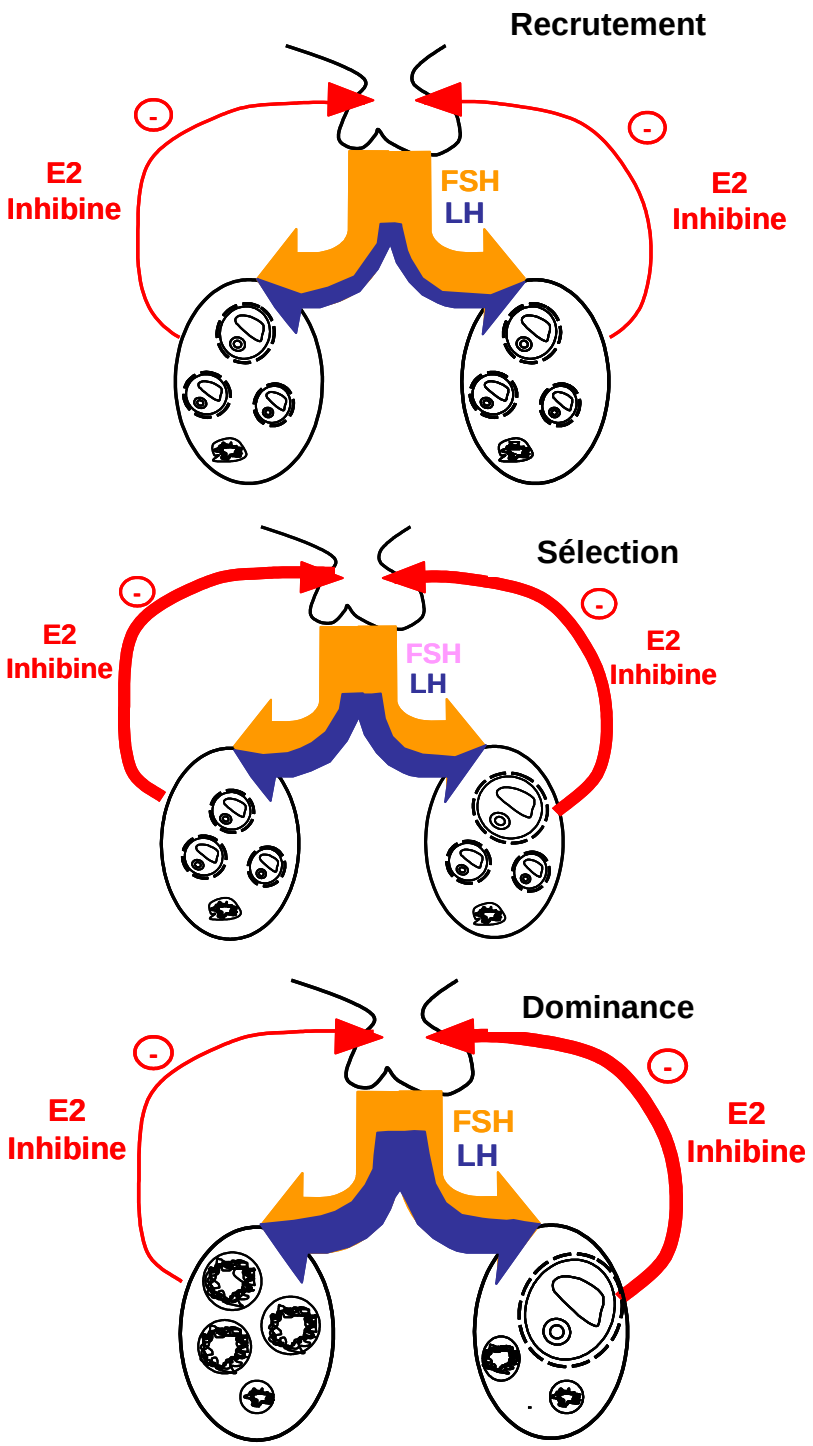


Figure 3.5 : Sécrétion des hormones gonadotropes (LH, FSH) et des facteurs de rétrocontrôle (œstradiol et inhibine) au cours des phases de recrutement, sélection et dominance.

Chez la femme, des follicules au stade terminal de développement sont observés uniquement pendant la période qui précède l'ovulation. A l'opposé, chez un grand nombre d'espèces (jument, brebis, chèvre, vache), la population de follicules se renouvelle au cours du cycle par une succession de croissance et de régression folliculaires appelées « vagues ». Ainsi, chez la vache, on observe deux à quatre vagues de croissance folliculaire au cours du cycle œstral et un follicule de la taille

d'un follicule préovulatoire peut être observé au cours du diœstrus (figure 3.6).

La majorité des cycles (> 95 %) chez la vache est composée de 2 ou 3 vagues de croissance folliculaire. Le follicule ovulatoire est issu de la 3ème vague. Si 3 vagues sont observées, les périodes de croissance folliculaire ont lieu aux 0-3ème,' 8-10ème et 15-16ème jours du cycle. Pour les cycles à deux vagues, la croissance folliculaire débute généralement aux 0-2ème et 9-12ème jours du cycle. Il existe toutefois des variations individuelles.

La proportion de cycles à 2 ou 3 vagues est variable selon les études. Mais, pour une même vache, on observe une répétabilité de la dynamique folliculaire : 70 % des cycles suivent la même cinétique folliculaire (1). Ces différences du nombre de vagues par cycle expliquent la variation de la longueur du cycle, 18 à 21 jours pour des cycles à deux vagues et 21 à 25 jours pour des cycles à 3 vagues.

La taille du follicule préovulatoire est plus importante pour les cycles à deux vagues comparativement aux cycles à 3 vagues préovulatoires (Tableau 1, 22) et la vague folliculaire dure 3 jours de plus en moyenne pour les cycles à 2 vagues que pour ceux à 3 vagues. Selon certains auteurs, le nombre de vagues dépend de la durée de la phase lutéale : la régression lutéale survient à 16.5 j du cycle versus 19.2 jours, respectivement pour les cycles à deux et trois vagues. Le nombre de vagues est déterminé par la durée de la dominance de la première vague, qui dure 3 jours de plus pour les cycles à deux vagues comparativement aux cycles à 3 vagues.

L’intervalle entre la régression lutéale et l’ovulation est relativement constant, de 3 à 4 jours, quelque doit le nombre de vagues, alors que la durée de la dominance du follicule ovulatoire est plus courte dans les cycles à 3 vagues que dans ceux à 2 vagues.

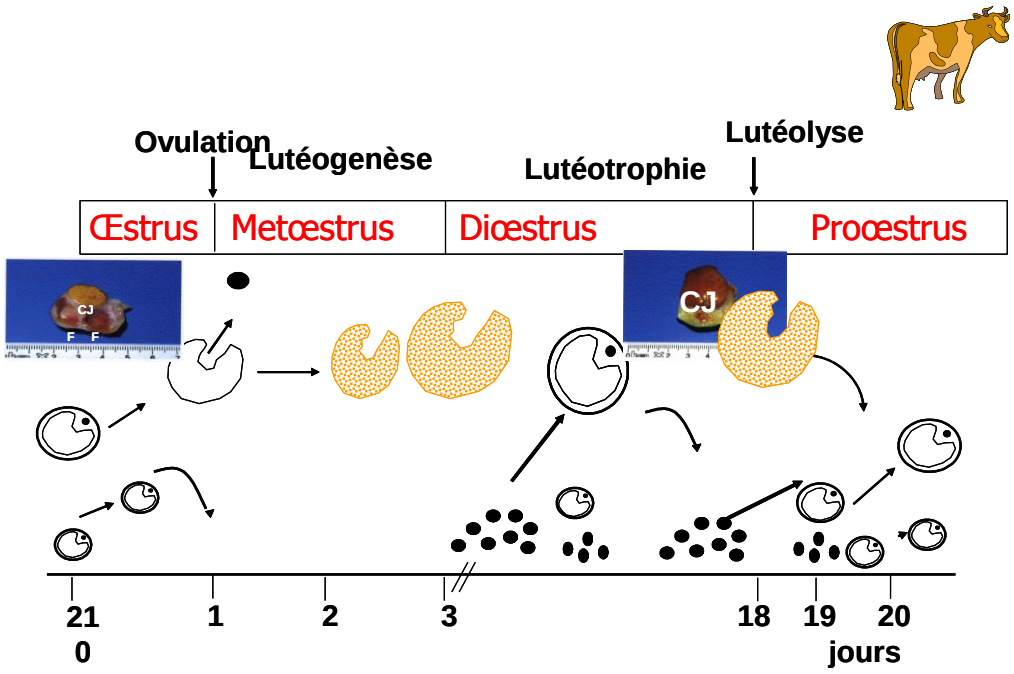


Figure 3.6 : Vagues de croissance folliculaires au cours du cycle œstral de la vache

Développement folliculaire pendant la gestation et la période post-partum

Les vagues de croissance folliculaire ont été décrites au début de la gestation chez la vache, brebis, chèvre. Le diamètre maximal des follicules est inférieur à celui des follicules observés au cours du cycle. Des vagues de croissance folliculaires ont également été décrites au cours du post-partum et la lactation chez la vache la truie et la brebis. Une augmentation de la sécrétion de FSH est requise pour l'émergence d'une vague de croissance folliculaire. Chez la truie, il n'y a pas de vagues de croissance folliculaire au cours de la phase lutéale du cycle mais une croissance et une régression continue de follicules qui n'est pas associée à un changement des concentrations plasmatiques en FSH. Le corps jaune de la truie produit des hormones (oestradiol et inhibine) qui inhibent la sécrétion de FSH et maintiennent les concentrations en FSH à une valeur inférieure au seuil de recrutement.

L'activité ovulatoire est inhibée pendant la lactation chez la truie, cette inhibition serait due aux valeurs élevées des concentrations en œstrogènes atteinte à la fin de la gestation (absence rétrocontrôle positif). L'effet inhibiteur de l'allaitement sur les sécrétions de LH serait médié par les opiacés et la prolactine.

4. L'ovulation

Il n'y a pas chez la femelle de canaux émergeant des ovaires qui conduisent l'ovocyte dans le tractus génital. C'est la raison pour laquelle, l'ovulation implique un processus inflammatoire qui érode la paroi de l'ovaire tunique albuginée et épithélium). Après l'ovulation les cellules épithéliales à la surface de l'ovaire se divisent rapidement pour réparer la paroi. Ces populations de cellules au haut pouvoir mitogène sont à l'origine de plus de 80% des cas de cancer ovarien chez la femme.

L'ovulation correspond à la rupture du ou des follicules permettant la libération d'un ovocyte fécondable

Le follicule dominant répond à l'élévation brutale et importante des concentrations plasmatiques en hormones gonadotropes observée au début du cycle oestral par la rupture et la libération d'un ovocyte fécondable.

La rupture du follicule et l'expulsion de l'ovocyte résultent de la séquence d'événements suivants :

- Augmentation du flux sanguin

- Augmentation du volume de l'antrum par suite d'un appel d'eau par l'acide hyaluronique sécrété par les cellules du cumulus sous l'action de FSH/LH.

- Dissociation des faisceaux de fibres de collagène de la thèque externe sous l'action d'une collagénase et d'une plasmine (résulte de la production d'activateur du plasminogène par les cellules de la granulosa). Cette activité est surtout importante au niveau de l'apex du follicule.

- Les cellules de la granulosa se détachent de la lame basale. Seules les cellules qui ont assuré la jonction entre la granulosa et l'ovocyte restent plus ou moins longtemps attachées à l'ovocyte et forment la corona radiata.

- Rupture de la lame basale

- Mort des cellules de l'épithélium ovarien au niveau de l'apex.

La désintégration de l'apex du follicule provoque sa rupture. La contraction du follicule en réponse à la chute de pression hydrostatique permet l'expulsion de l'ovocyte et des cellules de la *corona radiata*.

La décharge préovulatoire de gonadotropines induit un pic de sécrétion de stéroïdes (œstradiol, progestérone) et l'augmentation du rapport des concentrations de progestérone avec celles d'œstradiol. Ce changement est important pour la maturation de l'ovocyte.

L'augmentation des sécrétions des hormones gonadotropes stimule la production de prostaglandines F2α (PGF2α) par les cellules de la thèque et de la granulosa. Les PGF2α facilitent la libération d'hydrolases lysosomiales par les cellules de l'épithélium ovarien.

L'ovulation fait intervenir des composés impliqués dans les réactions inflammatoires:

- La bradykinine qui stimule la synthèse de PGF2α en activant une phospholipase A2.

- Les leucotriènes (métabolites de l'acide arachidonique)

- L'histamine

Le mode d'intervention des leucotriènes et de l'histamine n'est pas connu.

La décharge ovulante de LH/FSH induit à la fois la rupture du follicule, l'ovulation et la maturation de l'ovocyte (reprise de la méiose).

La décharge gonadotrope préovulatoire provoque la rupture du follicule par l'intermédiaire d'une forte augmentation d'AMPc capable d'induire une réaction inflammatoire localisée (augmentation des sécrétions des médiateurs cellulaires de la réaction inflammatoire). Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens empêchent la rupture du follicule. La progestérone dont la sécrétion est stimulée par la décharge gonadotrope limite l'importance de la réaction inflammatoire et permet la transformation du follicule en corps jaune.

La reprise de la méiose pourrait être permise par la rupture des jonctions perméables entre les cellules de la granulosa et l'ovocyte qui supprime l'action paracrine de facteurs inhibiteurs de la méiose. Le nombre d'ovulations est une constante de l'espèce qui relève d'un mécanisme finement régulé (tableau 4).

- Nombre moyen d'ovulation(s) :

Ratte	10
Lapine	10
Souris	6
Hamster	1-12
Vache	1 (rarement 2)
Jument	1-2
Brebis	2 ou 3
Chèvre	2 ou 3
Chatte	3 à 5
Chienne	4 à 8
Truie	10 à 15

Tableau 2 : Nombre d'ovulations chez quelques espèces mammifères

II. LA FONCTION LUTEALE CYCLIQUE

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 metœstrus et dicœstrus du cycle, dépend des facteurs lutéotropes. La régression du corps jaune ou lutéolyse à la fin du dicœstrus est nécessaire à la reprise d'un nouveau cycle. L'utérus est indispensable au déroulement de la lutéolyse ; les prostaglandines F2α d'origine utérine ont été identifiées comme le principal facteur lutéolytique chez de nombreuses espèces.

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.

Chez les bovins, le poids du follicule préovulatoire est de l'ordre de 200mg. Après l'ovulation, sa taille va s'accroître et il va atteindre 4 g le 11° jour du cycle. Cette croissance explosive est due à l'hypertrophie des petites cellules lutéales dérivées de la thèque et des grandes cellules lutéales dérivées de la granulosa, ces cellules constituant près de 70% de la masse du corps jaune bovin. Les autres cellules sont des macrophages et des cellules endothéliales qui ont pour origine le système microvasculaire. D'un point de vue morphologique, 4 stades de développement du corps jaune peuvent être identifiés au cours du cycle oestral (figure 3.7).

- Stade I : de J1 à J4 du cycle, il correspond à l'intervalle de temps inclus entre le moment de l'ovulation et le temps nécessaire pour que l'épithélium recouvre le point de rupture, formant ainsi l'apex d'un nouveau corps jaune et marquant le début du stade II. Après l'ovulation, il y a rupture de l'apex du follicule et les vaisseaux sanguins envahissent la cavité du follicule rompu (d'où la couleur rouge). A ce stade le point de rupture n'est pas recouvert par l'épithélium. Le corps jaune est rouge, pas de vascularisation visible à la surface du corps jaune (diamètre : 0.5-1.5 cm)

- Stade II : de J5-J10, le corps jaune est formé, sa vascularisation est visible en périphérie. Lorsque le corps jaune est disséqué, on distingue l'apex rouge ou marron du reste du corps jaune qui est orange ou jaune (diamètre : 1.6-2 cm).

- Stade III : de J11-J17, ce stade débute lorsque les couleurs rouge et marron ont disparu et que le corps jaune est uniformément orange ou jaune. A la fin de cette période, la vascularisation est visible au niveau de l'apex du corps jaune (diamètre : 1.6-2cm)

- Stade IV : de J18-J20, à ce stade, l'ovaire contient au moins un large follicule (taille>10mm, ovaire à gauche) et un corps jaune qui a régressé. Aucune vascularisation n'est visible à sa surface (diamètre<1cm).

Figure 3.7. Evolution du corps jaune des bovins au cours du cycle

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.

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.

III. LES MECANISMES DE LA LUTEOLYSE

1. Mise en évidence du rôle de l'utérus dans le processus lutéolytique

Le rôle de l'utérus dans le processus de lutéolyse a été mis en évidence par Lœb qui en 1923 a monté que l'hystérectomie prolongeait la durée de vie du corps jaune chez le cochon d'Inde. Cette étude a été étendue à de nombreuses espèces (mammifères domestiques, rongeurs). Ainsi, chez la brebis, l'hystérectomie prolonge la durée de vie du corps jaune pendant une durée équivalente à la durée de la gestation (figure 3.8). Chez le cobaye, l'hystérectomie, suivie par une forte augmentation de la sécrétion de progestérone, prolonge l'activité lutéale pendant près du double de la durée de la gestation. Dans d'autres espèces comme la rate ou la lapine pseudogestantes, l'hystérectomie ne fait que ralentir la chute progressive du taux circulant de progestérone. Chez la femme, elle ne modifie pas la durée de la phase lutéale. Chez la chienne, l'hystérectomie raccourcit même la durée de vie du corps jaune. Il faut noter que l'utérus des mammifères sécrète également des prostaglandines E (PGE) qui sont lutéotrophiques.

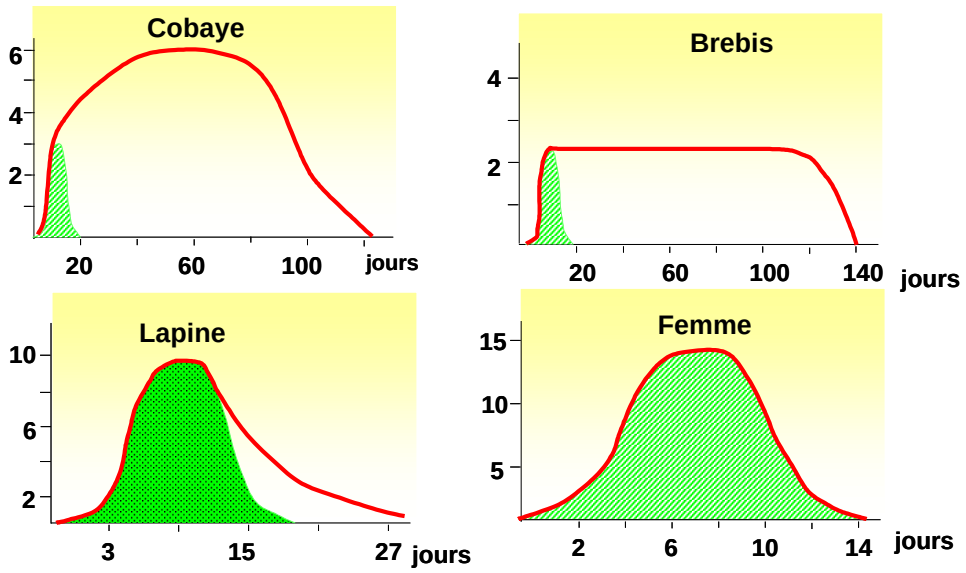


Figure 3.8 : Effet de l'hystérectomie sur les concentrations plasmatiques en progestérone (ng/ml)

L'effet de l'hystérectomie serait donc une fonction du ratio PGF2α/PGE dans le sang veineux utérin.

Chez la plupart des espèces, l'influence de l'utérus sur la fonction lutéale s'exerce localement et non de façon systémique. Ainsi, chez la brebis, la vache et la truie, l'ablation de la corne utérine adjacente à l'ovaire qui porte le corps jaune empêche la régression lutéale. La régression du corps jaune a lieu normalement après l'ablation de la corne utérine contralatérale au corps jaune. A l'opposé, chez la jument le corps jaune régresse malgré l'ablation de la corne utérine contralatérale au corps jaune. Chez cette espèce, le facteur lutéolytique doit atteindre l'ovaire portant le corps jaune par la voie systémique (figure 3.9).

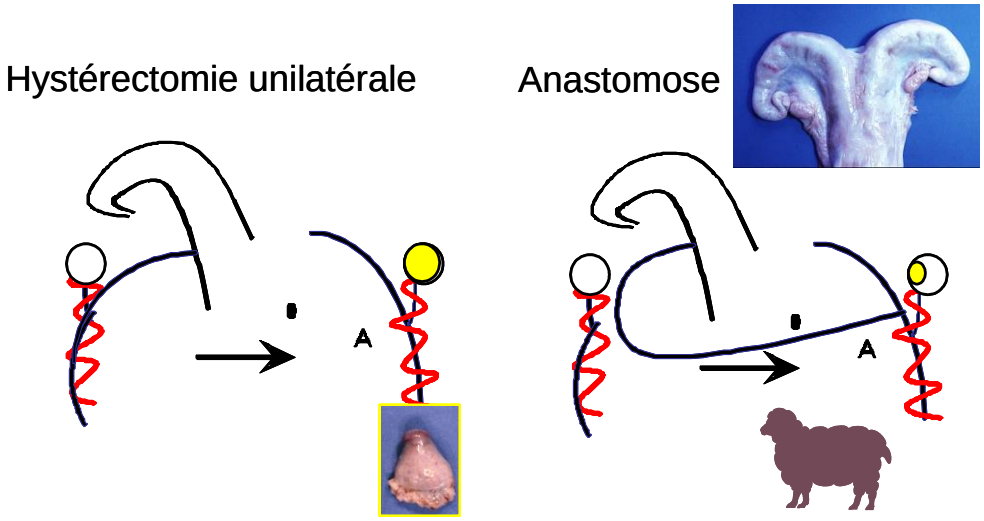


Figure 3.9: Effets d'une hystérectomie unilatérale et de l'anastomose des veines utérines sur la régression lutéale chez la brebis

Le point jaune sur l'ovaire symbolise le corps jaune. Sa taille lorsqu'elle est réduite indique que le corps

jaune a régressé et le maintien du corps jaune est traduit par une zone jaune sur la plus grande partie de l'ovaire

Des expériences d'anastomoses vasculaires réalisées chez la brebis ont montré que le facteur lutéolytique utérin passe directement de la veine utérine à l'artère ovarienne. Ainsi, si la veine qui draine la corne utérine intacte unilatéralement hystérectomisée est anastomosée à la veine utérine du côté hystérectomisé, seul le corps jaune situé du côté de l'hystérectomie va régresser. Bien qu'il n'y ait pas de connexions vasculaires entre la veine utérine et l'artère ovarienne, il y a des zones où le contact est important entre ces 2 vaisseaux ; l'artère ovarienne étant très tortueuse, convolutée et accolée à la veine ovarienne qui draine la corne utérine et l'ovaire adjacent. De façon opposée, chez la jument, l'artère ovarienne est bien séparée de la veine ovarienne.

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.

2. Identification des Prostaglandines F2α comme facteur lutéolytique

La lutéolyse ne peut être attribuée à une modification des taux sanguins d'hormones lutéotropes. En effet, des injections répétées de LH n'empêchent pas la lutéolyse. Le rôle des prostaglandines F2α (PGF2α) dans le processus de lutéolyse a été suggéré par l'induction d'une lutéolyse prématurée après l'administration de PGF2α au cours de la phase lutéale, lorsque le corps jaune est fonctionnel. Ces résultats ne démontraient cependant pas le rôle des prostaglandines endogènes dans le processus de lutéolyse.

Des observations expérimentales ont permis de démontrer l'implication des PGF2α endogènes dans le mécanisme de lutéolyse chez les mammifères domestiques.

(1) Une augmentation des concentrations de PGF2α dans la veine utérine coïncide avec la période de lutéolyse.

(2) L'inhibition de la synthèse des PGF2α par l'indométhacine (un anti-inflammatoire non stéroïdien) bloque la régression du corps jaune.

(3) *La lutéolyse est bloquée par une immunisation passive contre les PGF2α*

L'action lutéolytique a donc son point de départ dans l'utérus et plus précisément dans l'endomètre. **La lutéolysine utérine a été identifiée à la PGF2α.** Chez les ruminants, en présence d'un corps jaune fonctionnel, l'administration de PGF2α provoque une lutéolyse immédiate. Cette propriété est utilisée en zootechnie pour synchroniser les chaleurs.

Chez la femme, les PGF2α administrées par voie générale, ne sont pas lutéolytiques, elles peuvent cependant induire un raccourcissement de la phase lutéale si elles sont administrée dans l'ovaire, d'où l'hypothèse d'une action lutéolytique de type autocrine ou paracrine de la PGF2α d'origine ovarienne.

Chez divers ruminants, l'**ocytocine** a une action lutéolytique. Chez ces espèces, elle est sécrétée en grandes quantités par le corps jaune. L'administration d'ocytocine provoque une sécrétion de PGF2α par l'endomètre utérin. A l'inverse, l'injection de PGF2α induit une décharge d'ocytocine ovarienne. Chez la femme et le macaque, il existe également une synthèse d'ocytocine par le corps jaune mais les quantités produites sont très faibles suggérant une action de type paracrine et autocrine.

3. Mécanismes de régulation de la lutéolyse

Chez les primates, le mécanisme de lutéolyse pourrait impliquer à la fois la PGF2α, 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 ces espèces, l'administration d'œstradiol à la fin du diœstrus empêche ou retarde la régression du corps jaune alors que l'administration d'ocytocine est sans effet. Etant donné les faibles connaissances des mécanismes de régulation de la lutéolyse chez ces espèces, nous nous intéresserons aux **mécanismes de régulation de la production de PGF2α chez les ruminants** (figure 3.10).

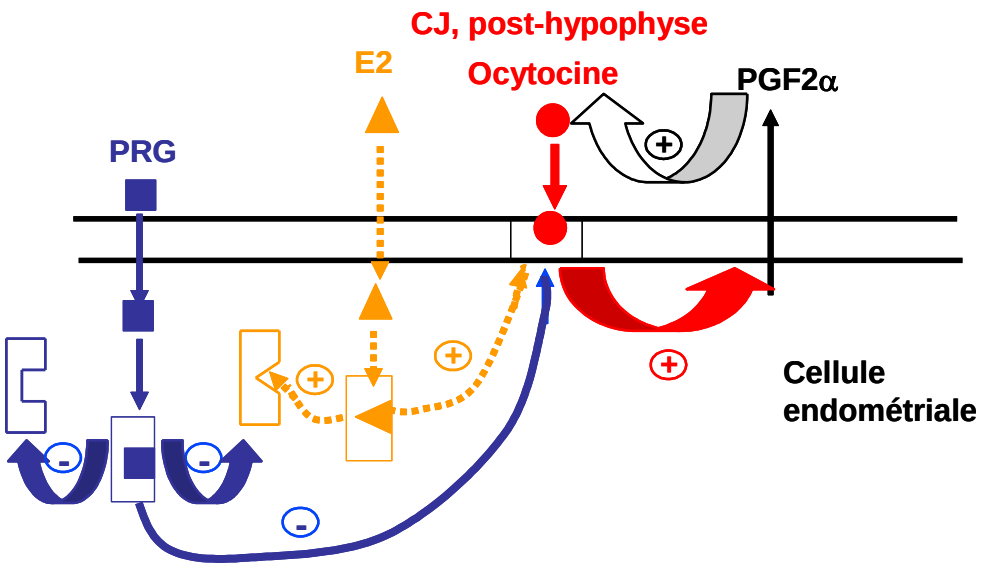


Figure 3.10 : Mécanismes de régulation de la lutéolyse chez les ruminants. OCYT : ocytocine, PRG : progestérone, E2 : œstradiol, PGF2α : prostaglandines F2α

La **progestérone** agit via ses récepteurs spécifiques intracellulaires et inhibe à la fois la synthèse des récepteurs endométriaux transmembrannaires à l'ocytocine et la synthèse de ses propres récepteurs. Ainsi, la concentration en récepteurs de la progestérone de l'endomètre utérin, maximale au cours de l'œstrus, diminue de façon progressive au cours de la phase lutéale du cycle œstral. Cette diminution 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 F2α par l'endomètre utérin qui initient 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 F2α par l'endomètre. Il en résulte les pics de grande amplitude des concentrations de PGF2α,** 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 observée 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.

III. LA FONCTION LUTEALE PENDANT LA GESTATION

La **gestation** fait normalement suite à l'ovulation et s'accompagne de l'interruption des cycles d'activité ovarienne. L'établissement d'une gestation est un des perfectionnements les plus complexes dans l'évolution des mammifères qui implique la spécialisation d'un organe, l'utérus, pour la conception et le développement embryonnaire. Sa mise en place et son maintien nécessitent une adaptation physiologique et anatomique de l'organisme maternel pour assurer le développement et la croissance du fœtus jusqu'au moment de la parturition. Ces adaptations dépendent d'un équilibre hormonal adéquat commun aux différentes espèces de mammifères : le maintien de la production de progestérone. Les mammifères ont développé des stratégies spécifiques pour atteindre l'équilibre hormonal de la gestation qui dépend du maintien de la fonction lutéale pendant toute ou une partie de la gestation. Le rôle du conceptus dans le maintien de la fonction lutéale, qui est à la base du processus de communication de la présence du fœtus à la mère, permet la « reconnaissance maternelle de la gestation ».

1. Rôle clé de la progestérone dans le maintien de la gestation

La mise en évidence du rôle clé de la progestérone dans l'établissement et le maintien de la gestation repose sur 3 observations expérimentales:

(1) *Chez la plupart des espèces, les concentrations plasmatiques en progestérone sont élevées pendant toute la durée de la gestation. La parturition est précédée d'une*

chute de ces concentrations.

(2) Pendant toute ou une partie de la gestation, la sécrétion de progestérone est assurée par le corps jaune gestatif : l'ovariectomie induit un avortement si elle est pratiquée pendant cette période.

Chez certaines espèces, comme la truie, la chienne, la lapine et la ratte, le corps jaune est indispensable pendant toute la durée de la gestation : **« espèces corps jaune dépendant ».** Chez d'autres espèces, le placenta prend le relais du corps jaune pour la sécrétion de progestérone à partir d'un stade variable en fonction des espèces et qui correspond au stade à partir duquel l'ovariectomie n'entraîne plus un avortement (tableau 5). Ce relais peut être assuré précocement (macaque : 21ème jour) ou tout à fait à la fin de la gestation (vache : 200ème jour, chatte : 50ème jour). Chez la brebis, l'ovariectomie lorsqu'elle est pratiquée après le 50ème jour de gestation ne modifie pas significativement les concentrations plasmatiques en progestérone et ne provoque pas un avortement. Chez la truie, le maintien de la gestation nécessite des ovaires fonctionnels pendant toute la durée de la gestation. Chez la jument, le relais placentaire est mis en place à partir du 70ème jour de gestation. Chez la femme, jusqu'à la 8-10ème semaine à partir des dernières règles, la progestérone sérique provient essentiellement du corps jaune gravidique. La brebis, la jument, et le macaque sont des **« espèces placenta dépendant ».**

Espèce	Durée gestation (Jours)	Jour avant lequel OVX induit un avortement
Brebis	150	50
Chatte	66	50
Vache	285	200
Truie	110	Terme
Jument	340	70

Espèces « CJ dépendant » Espèces « placenta dépendant »

Tableau 3 : Jour avant lequel une ovariectomie (OVX) induit un avortement

Chez les carnivores, le placenta ne sécrète pas de progestérone, excepté celui de la chatte en fin de gestation. Chez tous les mammifères domestiques sauf la jument, le corps jaune persiste pendant la gestation. La persistance du corps jaune après la fécondation est responsable du maintien de la production de progestérone.

(3) La gestation peut être maintenue chez les animaux ovariectomisés par l'administration de progestérone.

Des observations épidémiologiques vont dans le même sens de la nécessité d'une imprégnation progestéronique du tractus génital pendant la gestation. En effet, la plupart des pertes embryonnaires observées au début de la gestation sont attribuées à une insuffisante fonction lutéale.

L'ensemble de ces observations expérimentales et épidémiologiques démontrent que la progestérone est indispensable au maintien d'une gestation.

La progestérone exerce différents effets biologiques qui sont nécessaires à la mise en place et au maintien de la gestation. Pendant le cycle ovarien, la progestérone est produite par le corps jaune cyclique qui régresse à la fin de la phase lutéale. Le maintien des concentrations plasmatiques élevées de progestérone peut résulter :

(i) De la production de progestérone par le conceptus ; Le conceptus est capable de produire de la progestérone mais cette production intervient bien après la fin de la phase lutéale, donc trop tard pour permettre la survie du conceptus

(ii) *Du maintien de la fonction lutéale par le conceptus.*

2. Mise en évidence du rôle du conceptus dans le maintien de la fonction lutéale

Pour des raisons pédagogiques, nous analyserons les travaux réalisés chez la brebis. Nous examinerons ensuite les stratégies développées par les différentes espèces pour maintenir la fonction lutéale.

Les concentrations plasmatiques en progestérone de brebis gestantes et non gestantes sont similaires pendant les 14 jours qui suivent l'œstrus. Ces concentrations sont maintenues pendant les 50 premiers jours de gestation. Au-delà, l'augmentation des concentrations en progestérone traduit la mise en place du relais placentaire pour la sécrétion de progestérone. L'hystérectomie pratiquée pendant la phase lutéale

prolonge la vie du corps jaune pendant une durée proche de celle de la gestation chez la brebis. Il apparaît donc que le seul effet du conceptus sur le corps jaune est d'empêcher sa régression.

Cette proposition est appuyée par les observations expérimentales suivantes:

- Une gestation unilatérale induit le maintien du corps jaune lorsque le corps jaune est situé du côté de la corne gravide et sa régression lorsqu'il est situé sur la corne opposée (figure 3.11).

- L'anastomose de la veine utérine qui draine la corne utérine gravide à la veine utérine de la corne non gravide induit la persistance du corps jaune du côté de la corne non gravide

- L'anastomose de veine utérine qui draine la corne utérine non gravide à la veine utérine de la corne gravide induit également la persistance du corps jaune du côté de la corne non gravide. Dans ce cas, les prostaglandines F2α sécrétées par l'endomètre de la corne non gravide n'atteignent pas l'ovaire correspondant via un transfert à contre courant de la veine utéro-ovarienne à l'artère ovarienne comme cela est classiquement observé à la fin de la phase lutéale.

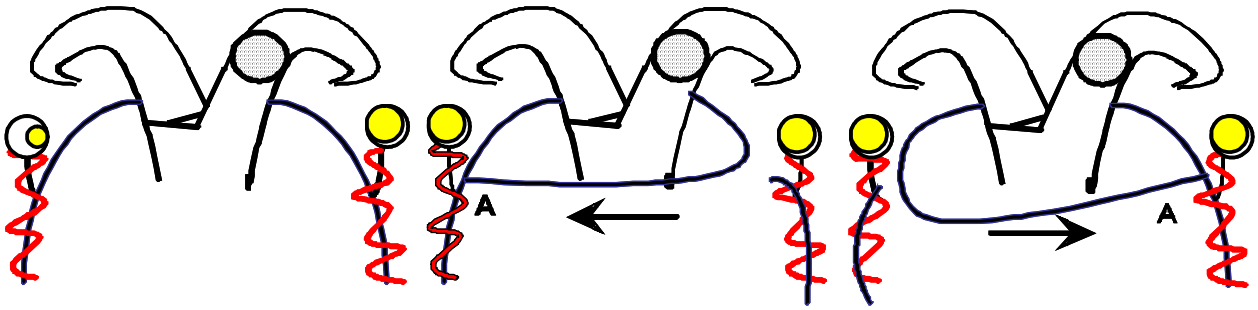


Figure 3.11 : Effets d'une gestation unilatérale et de l'anastomose des veines utérines sur la régression lutéale chez la brebis. Le point jaune sur l'ovaire symbolise le corps jaune. Sa taille lorsqu'elle est réduite indique que le corps jaune a régressé et le maintien du corps jaune est traduit par une zone jaune sur la plus grande partie de l'ovaire

Ces résultats indiquent que *le conceptus sécrète une substance qui bloque l'action lutéolytique des prostaglandines F2α produites par l'utérus non gravide. L'effet antilutéolytique induit par le conceptus est le résultat d'une action locale sur l'utérus.*

- L'injection intra-utérine quotidienne d'homogénats de conceptus âgés de 14-16 jours à des brebis receveuses à partir du 12ème jour du cycle permet le maintien du corps jaune et de la sécrétion de progestérone (figure 3.12). A l'opposé, la lutéolyse n'est pas inhibée lorsque les conceptus sont âgés de plus de 21 jours. **La notion de période critique pour la reconnaissance maternelle** résulte de 2 observations : (i) au cours des 12 et 13ème jours du cycle, les prostaglandines F2α sécrétées par l'endomètre utérin initient la lutéolyse qui conduit à la chute des concentrations plasmatiques en progestérone, (ii) L'effet antilutéolytique du conceptus s'exerce entre les 12 et 21ème jours qui suivent la fécondation. Le conceptus sécrète donc un facteur anti-lutéolytique qui s'exerce entre les 12 et 21ème jours qui suivent la fécondation.

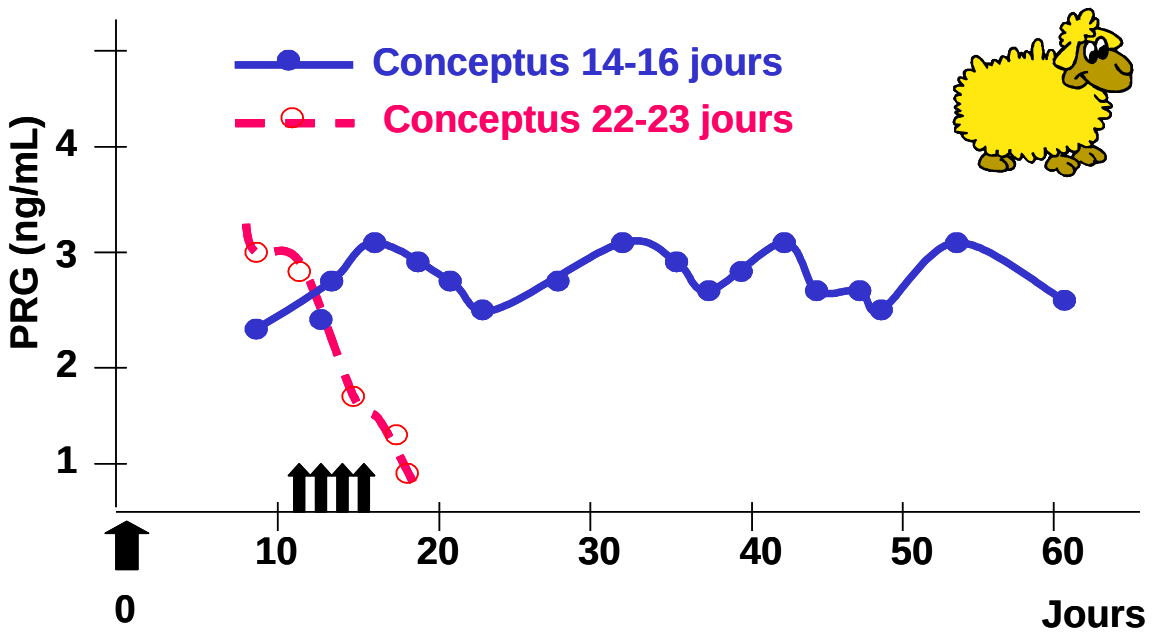


Figure 3.12 : Effet de l'injection intra-utérine quotidienne d'homogénats de conceptus ovins âgés de 14-16 jours ou de 22-23 jours à des brebis receveuses, à partir du 12ème jour du cycle, sur les taux plasmatiques de progestérone. L'injection intra-utérine quotidienne d'homogénats de conceptus âgés de 14-16 jours à des brebis receveuses à partir du 12ème jour du cycle permet le maintien du corps jaune et de la sécrétion de progestérone. A l'opposé, la lutéolyse n'est pas inhibée lorsque les conceptus sont âgés de plus de 22 jours

Chez la brebis, la période critique pour la reconnaissance maternelle correspond aux 12 et 13ème jours post-œstrus. Le facteur anti-lutéolytique sécrété par le conceptus entre J12 et J21 doit être reconnu par la mère avant J13 pour empêcher la lutéolyse.

L'effet anti-lutéolytique du conceptus persiste longtemps après avoir été déclenché

puisqu'après l'élimination de l'embryon par lavage utérin entre 21 et 23 jours de gestation, le corps jaune peut rester fonctionnel pendant plusieurs mois (figure 3.13).

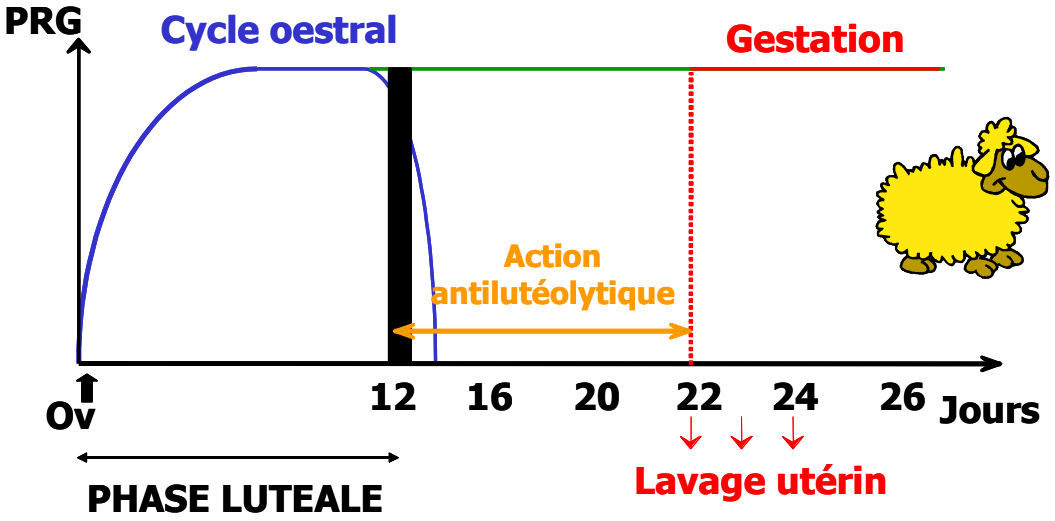


Figure 3.13 : Période critique pour la reconnaissance maternelle chez la brebis. L'effet antilutéolytique du conceptus s'exerce entre les 12 et 21ème jours qui suivent la fécondation. Le conceptus sécrète donc un facteur anti-lutéolytique qui s'exerce entre les 12 et 21ème jours qui suivent la fécondation. Chez la brebis, la période critique pour la reconnaissance maternelle correspond aux 12 et 13ème jours post-œstrus. Le facteur anti-lutéolytique sécrété par le conceptus entre J12 et J21 doit être reconnu par la mère avant J13 pour empêcher la lutéolyse.. L'effet anti-lutéolytique du conceptus persiste longtemps après avoir été déclenché puisqu'après l'élimination de l'embryon par lavage utérin entre 21 et 23 jours de gestation, le corps jaune peut rester fonctionnel pendant plusieurs mois

3. Reconnaissance maternelle de la gestation

Le mécanisme de maintien de la fonction lutéale implique 2 possibilités:

(1) **Le conceptus inhibe la sécrétion de prostaglandines F2α.** Les concentrations de PGF2α dans la veine utérine de brebis gestantes ont été comparées à celles de brebis non gestantes. Ces mesures ont montré que le conceptus inhibe la sécrétion de prostaglandines F2α. Ainsi, à la fin de la phase lutéale du cycle œstral, des pics de grande amplitude de PGFM (principal métabolite des PGF2α) qui reflètent la libération massive de PGF2α sont responsables de la lutéolyse et de la chute des concentrations plasmatiques en progestérone chez la brebis non gestante. Ces pics de concentration de PGFM sont absents chez la brebis gestante, ce qui se traduit par le maintien du corps jaune et des concentrations plasmatiques en progestérone (figure 3.14).

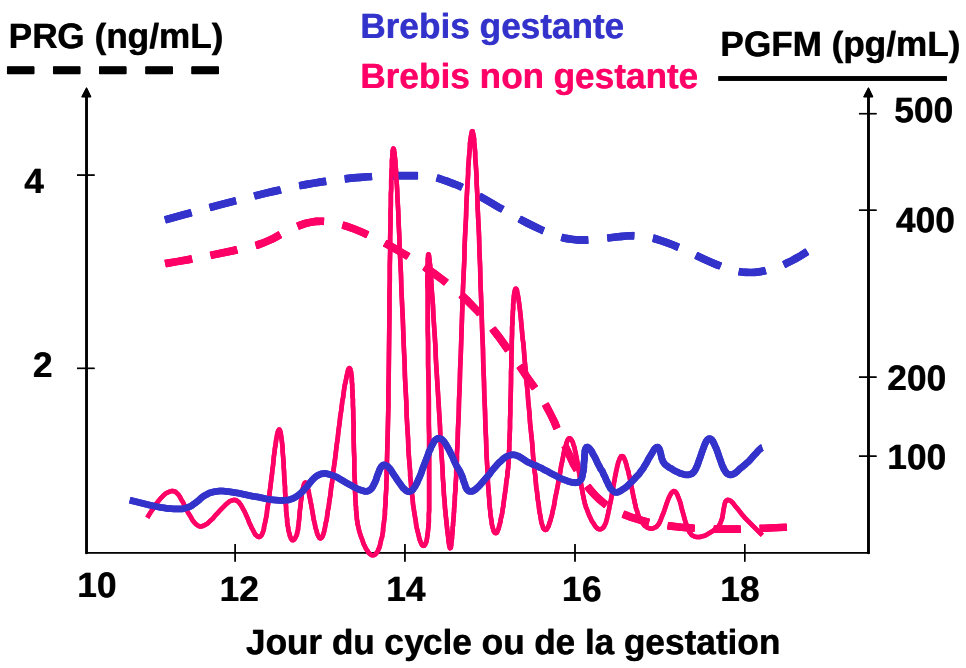


Figure 3.14: principal métabolite des PGF2α) dans la veine utérine de la brebis gestante et de la brebis non gestante à la fin de la phase lutéale du cycle œstral. Des pics de grande amplitude de PGFM qui reflètent la libération massive de PGF2α sont responsables de la lutéolyse et de la chute des concentrations plasmatiques en progestérone chez la brebis non gestante. Ces pics de concentration de PGFM sont absents chez la brebis gestante, ce qui se traduit par le maintien du corps jaune et des concentrations plasmatiques en progestérone.

(2) **Le conceptus diminue la sensibilité du corps jaune à l'action lutéolytique des prostaglandines F2α**

La sensibilité du corps jaune à l'action lutéolytique des PGF2α est également altérée au début de la gestation. Pendant la période où le conceptus exerce une action anti-lutéolytique (J12-J21), les doses de PGF2α nécessaire pour obtenir un effet lutéolytique sont supérieures chez la brebis gestante.

Chez les ruminants, le facteur antilutéolytique sécrété par le conceptus est une protéine: la **trophoblastine** (oTP, bTP). La trophoblastine (oTP) sécrétée du 11ème au 21ème jour chez la brebis inhibe les sécrétions de PGF2α. Le clonage de la trophoblastine ovine a permis d'identifier son analogie structurale avec un interféron: **l'interféron tau**. Cette protéine possède donc les propriétés anti-virales, anti-prolifératives et immunomodulatrices des interférons. Elle induit localement l'inhibition des sécrétions de PGF2α et diminue la sensibilité du corps jaune à l'action lutéolytique des PGF2α.

Le mécanisme d'action de l'oTP implique une diminution des récepteurs aux œstrogènes et à l'ocytocine de l'endomètre. L'effet de l'oTP sur les récepteurs à

l'ocytocine pourrait être médié par la diminution des récepteurs à l'œstradiol. Il en résulte une diminution de la libération de PGF2α. L'action des PGE2 produites par le conceptus antagonisent l'action lutéolytique des PGF2α et pourrait expliquer la diminution de sensibilité du corps jaune à l'action des PGF2α pendant la gestation.

Les mécanismes de reconnaissance maternelle varient selon les espèces.

- Chez les carnivores, la durée du metœstrus non gravide est supérieure à celle de la gestation. Chez ces espèces, le conceptus n'a pas besoin de communiquer sa présence à l'organisme maternel.

- Chez la vache, la période critique correspond aux 16 et 17ème jours post-œstrus. Le facteur antilutéolytique sécrété par le trophoblaste est la **trophoblastine bovine** ou bTP. Le mécanisme d'action de la trophoblastine est une réduction des récepteurs aux œstrogènes et à l'ocytocine.

- Chez la truie, la période critique pour la reconnaissance maternelle s'étend du 11ème au 15ème jour post-œstrus. Les facteurs antilutéolytiques sécrétés par le trophoblaste sont les **œstrogènes**. Le mécanisme d'action des œstrogènes est un changement du type de sécrétion des PGF2α. Au cours du cycle, les PGF2α sont libéré dans la veine utérine et transportés jusqu'au corps jaune par un mécanisme à contre courant de la veine vers l'artère ovarienne. A partir de J11, les PGF2α sont sécrétées et séquestrées dans la lumière utérine. Chez les ruminants et les porcins, le blastocyste perd sa forme sphéroïde et présente une croissance d'une extraordinaire rapidité, les parties extra-embryonnaires s'allongent de façon considérable. Ainsi, pendant la période qui précède l'implantation, le blastocyste envahit la cavité utérine. Cet allongement permet le contact du trophoblaste avec la totalité de l'épithélium utérin et l'inhibition de la synthèse de PGF2α (reconnaissance maternelle de la gestation).

- Chez la jument, la période critique pour la reconnaissance maternelle s'étend du 15ème au 16ème jour post-œstrus. Les facteurs qui inhibent la lutéolyse du corps jaune primaire seraient les **œstrogènes**. Le mécanisme d'action des œstrogènes n'est pas identifié. La persistance des corps jaunes secondaires jusqu'au 150ème jour résulte de la sécrétion d'un facteur lutéotrope par le trophoblaste à partir du 35ème jour de gestation appelé PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) ou choriogonadotropine équine (eCG). La choriogonadotropine équine n'est pas le facteur de sauvegarde du

corps jaune cyclique en début de gestation puisqu'elle est sécrétée bien après la fin du corps jaune cyclique. La choriogonadotropine équine stimule la sécrétion de progestérone par les corps jaunes secondaires, elle a une activité spécifique lutéotrope chez la jument et une double activité (LH-FSH) lorsqu'elle est administrée à des espèces différentes. Chez la jument, le blastocyste qui conserve sa forme sphérique se déplace à la vitesses de 4 mm/min (4-5 aller-retours par jour) et peut ainsi exercer son action anti-lutéolytique.

- Le placenta humain sécrète une **choriogonadotropine** (hCG) à partir du 8-12ème jour de gestation, soit avant la fin de la phase lutéale. D'activité proche de LH, hCG est responsable du maintien du corps jaune et de sa transformation en corps jaune gravidique. Chez les primates, le mécanisme de reconnaissance maternelle est très simple, il dépend uniquement de la sécrétion placentaire de hCG.

Chez de nombreuses espèces, le placenta prend le relais du corps jaune pour la sécrétion de progestérone. Le placenta est également la source de nombreuses hormones qui participent au maintien de la gestation et la préparation de la lactation.

En conclusion, la formation du corps jaune est induite par la décharge préovulatoire de LH. Le maintien de la fonction lutéale dépend d'un stimuli hormonal hypophysaire lutéotrope pendant la phase lutéale du cycle. La régression du corps jaune à la fin du diœtrus résulte de l'action lutéolytique des prostaglandines F2α sécrétées par l'endomètre utérin. L'établissement d'une gestation implique le maintien de la production de progestérone par le corps jaune pendant toute ou une partie de la gestation. La progestérone stimule et maintient les fonctions de l'endomètre qui permettent le développement embryonnaire précoce, l'implantation, la placentation, le développement du fœtus et du placenta. La sauvegarde du corps jaune résulte d'une communication entre le conceptus et l'organisme maternel qui constitue le processus de reconnaissance maternelle de la gestation. Le signal émis par le conceptus permet l'intégrité fonctionnelle et structurale du corps jaune qui, normalement régresse à la fin du cycle.

A partir d'un certain stade de développement, chez de nombreuses espèces, le conceptus devient capable de sécréter la progestérone et d'assurer ainsi sa propre survie.

CHAPITRE IV. PRODUCTION ET TRANSPORT DES SPERMATOZOÏDES

L'appareil reproducteur mâle comprend (figure 4.1):

- Les testicules qui produisent les spermatozoïdes et sont localisées dans le scrotum

- Un système de canaux: l'épididyme, le canal déférent, le canal éjaculatoire et l'urètre à travers lesquels sont transportés les spermatozoïdes

- Les glandes annexes (vésicules séminales, prostate) qui déversent leurs sécrétions dans les canaux au cours de l'éjaculation

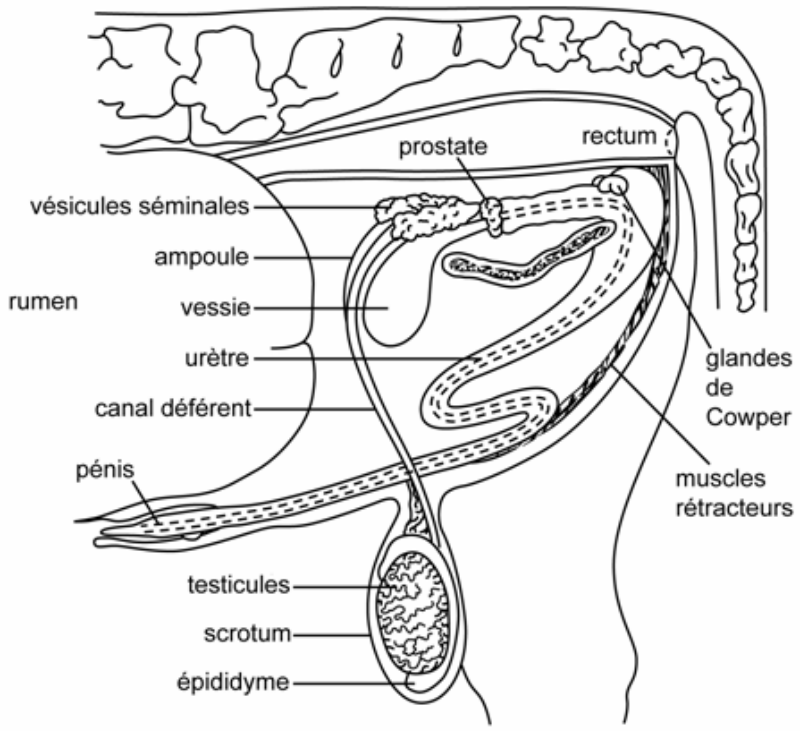


Figure 4.1 : Représentation de l'appareil reproducteur mâle du taureau

I- LA SPERMATOGENESE

Le testicule assure 2 grandes fonctions (i) une fonction spermatogénétique : production de gamètes qui transmettent les potentialités héréditaires du mâle (ii) endocrine : production d'androgènes responsables de la régulation de l'activité de l'appareil reproducteur mâle (spermatogenèse, développement et sécrétion des glandes annexes), de l'apparition des caractères sexuels secondaires et du comportement sexuel.

1. Anatomie du testicule

Le poids des testicules dépend de l'âge et de l'espèce, mais aussi parfois de la saison (bélier). Ils descendent dans les bourses chez tous les jeunes mammifères. Cette localisation permet le déroulement normal de la spermatogenèse en maintenant une température des testicules 4 à 7° en-dessous de celle du corps. Ainsi, les hautes températures (étés chauds, bains chauds) peuvent provoquer une stérilité temporaire. Les individus chez lesquels les 2 testicules ne descendent pas sont des cryptorchides bilatéraux ; ils sont complètement stériles bien que la production de testostérone et donc le comportement sexuel ne soient pas affectés. Il faut noter que chez les rongeurs, les testicules ne descendent qu'au cours de l'activité sexuelle.

Chez la plupart des mammifères comme chez l'homme, les testicules sont suspendus dans le scrotum (espèces exorchides, figure 4.2) à l'extrémité du cordon spermatique. Le développement du scrotum n'est pas universel chez les mammifères. Un tiers des animaux maintiennent leurs testicules en position intra-abdominale dont l'éléphant, le rhinocéros. Les oiseaux n'ont pas de scrotum. Ainsi, la nécessité d'une température testiculaire inférieure à la température corporelle n'est pas universelle et représente une adaptation évolutive de certains mammifères. Chez ces espèces, la spermatogenèse exige une température testiculaire inférieure à la température corporelle (stérilité du cryptorchide). Il existe 5 dispositifs anatomiques qui permettent de réduire la température testiculaire 1) le muscle dartos 2) et le muscle crémaster qui en se relâchant quand la température ambiante augmente éloignent les testicules du corps qui est une source de chaleur, 3) le système d'échange de chaleur à contre courant. Le sang chaud de l'artère testiculaire est refroidi par des échanges à contre-courant au niveau du **plexus pampiniforme** formé par les veines testiculaires 4) l'absence de tissu adipeux, et 5) des glandes sudoripares abondantes qui contribuent aux pertes de chaleur par évaporation d'eau.

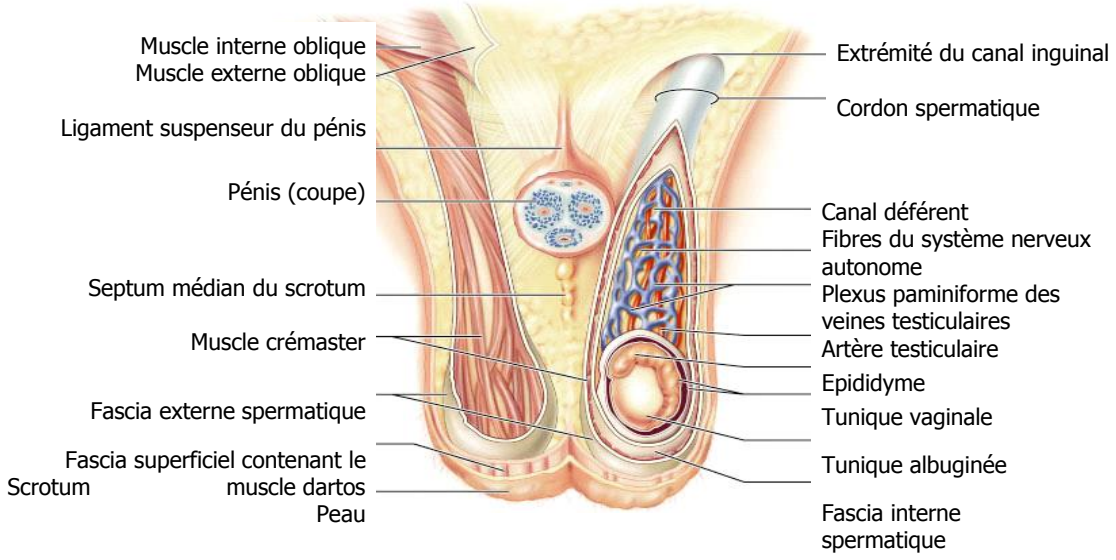


Figure 4.2 : Scrotum et thermorégulation du testicule chez l'homme

Les testicules sont des organes pairs doués d'une double fonction gamétogène et endocrine. Chaque testicule est revêtu par une capsule fibreuse: l'albuginée (figure 4.3). Elle s'enfonce dans le testicule pour constituer le corps de Highmore perforé par des vaisseaux et le *rete testis*. Entre l'albuginée et le corps de Highmore, sont tendues des cloisons ou septa, souvent incomplètes qui délimitent chez l'homme environ 300 lobules testiculaires, chacun contenant 1 à 4 tubes séminifères. Chez les rongeurs, il n'y a aucune cloison.

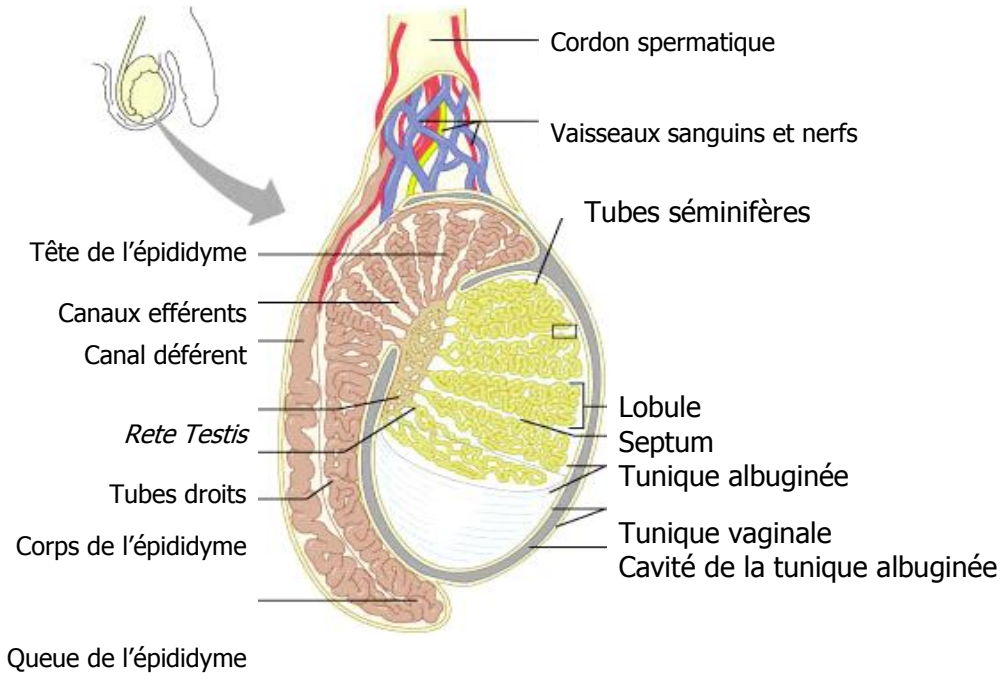


Figure 4.3 : Schéma de l'anatomie du testicule humain

Les **tubes séminifères** forment des anses qui s'ouvrent à leurs deux extrémités dans des tubes droits. Les tubes séminifères assurent la spermatogenèse, assimilable à une véritable fonction exocrine car la production d'un grand nombre de spermatozoïdes est généralement continue**. A l'intérieur des tubes séminifères, les cellules de la lignée germinales sont associées aux cellules de Sertoli avec lesquelles elles constituent l'épithélium séminal**. Les espaces compris entre les tubes séminifères sont occupés par du tissu conjonctif au sein duquel sont répartis de petits amas de **cellules interstitielles ou cellules de Leydig**.

Les tubes droits s'ouvrent dans un réseau de canalicules anastomosés qui forment la partie profonde du *rete testis*. Les canaux du *rete testis* se déversent eux-mêmes dans l'épididyme par l'intermédiaire des canaux efférents. L'**épididyme** est un tube de diamètre croissant qui est plaqué contre le testicule. On distingue 3 régions: la tête, le corps et la queue dans laquelle existe souvent une réserve importante de spermatozoïdes. Le passage des spermatozoïdes dans l'épididyme est nécessaire à l'acquisition d'une fécondance potentielle des spermatozoïdes, potentialité qui ne peut s'exprimer qu'après des modifications qui s'effectuent normalement dans les voies génitales femelles qui participent au processus de capacitation. L'épididyme débouche dans le canal déférent.

La présence des tubes séminifères dans les lobules des testicules crée deux compartiments dans chaque lobule : un compartiment intratubulaire composé de l'épithélium séminifère des tubes séminifères et un compartiment péritubulaire constitué d'éléments neurovasculaires, de tissu connectif et des cellules interstitielles de Leydig qui produisent la testostérone.

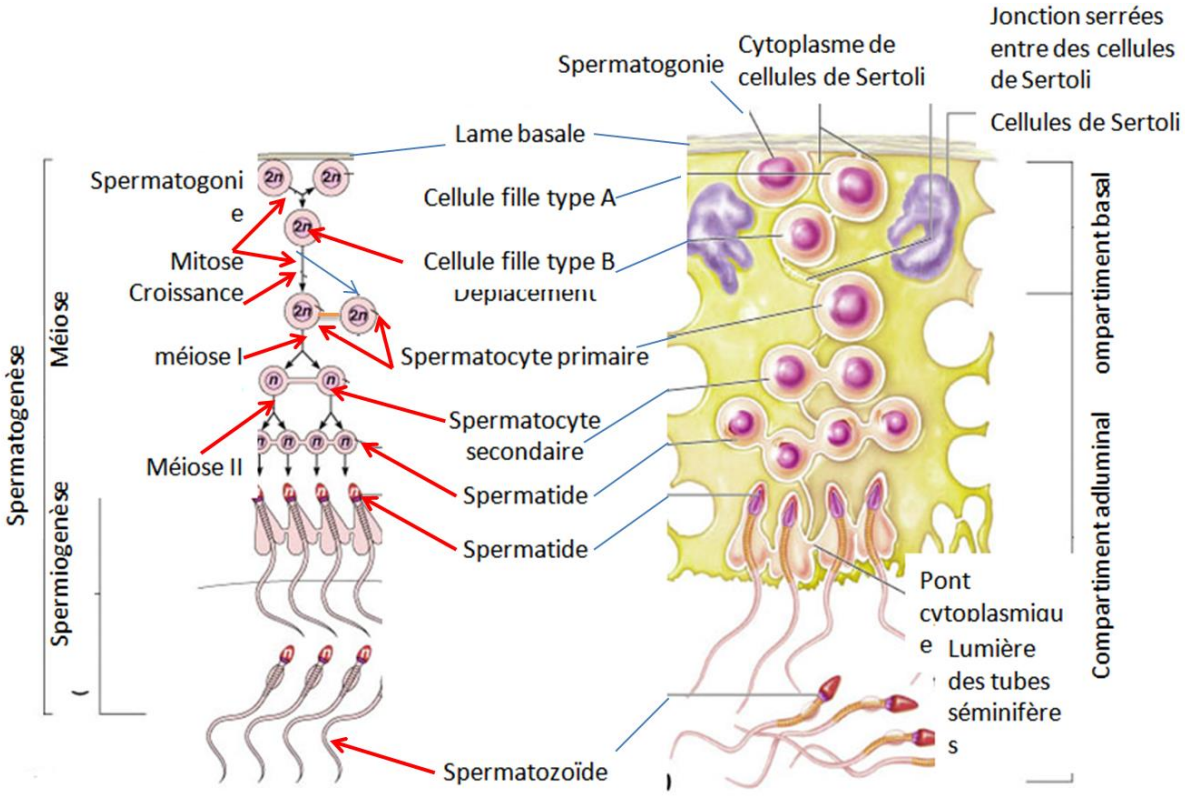
2. La cytologie et la cinétique de la spermatogenèse

- **La cytologie de la spermatogenèse**

La méiose débute dans les cellules germinales mâles au moment de la puberté et se déroule sans latence. A l'opposé des cellules germinales femelles qui entrent toutes en méiose aux premiers stades du développement, les cellules germinales mâles conservent une population de cellules qui peut de diviser par mitose et à partir desquelles des cellules méiotiques peuvent émerger tout au long de la vie.

La cellule germinale souche reste une véritable cellule indifférenciée, aussi le spermatozoïde contrairement à l'ovocyte qui vieillit avec la mère, est une cellule qui a toujours le même âge. Ceci explique que l'on ne retrouve pas chez l'homme les anomalies de la méiose liées au vieillissement du gamète.

Le tube séminifère est bordé par un épithélium séminifère complexe composé de deux types cellulaires : les cellules de la lignée germinale à différents stades de la spermatogenèse et les cellules de Sertoli, cellules nourricières qui établissent des contacts étroits avec les cellules de la lignée germinale et qui régulent différents aspects de la spermatogenèse (figure 4.4).



B

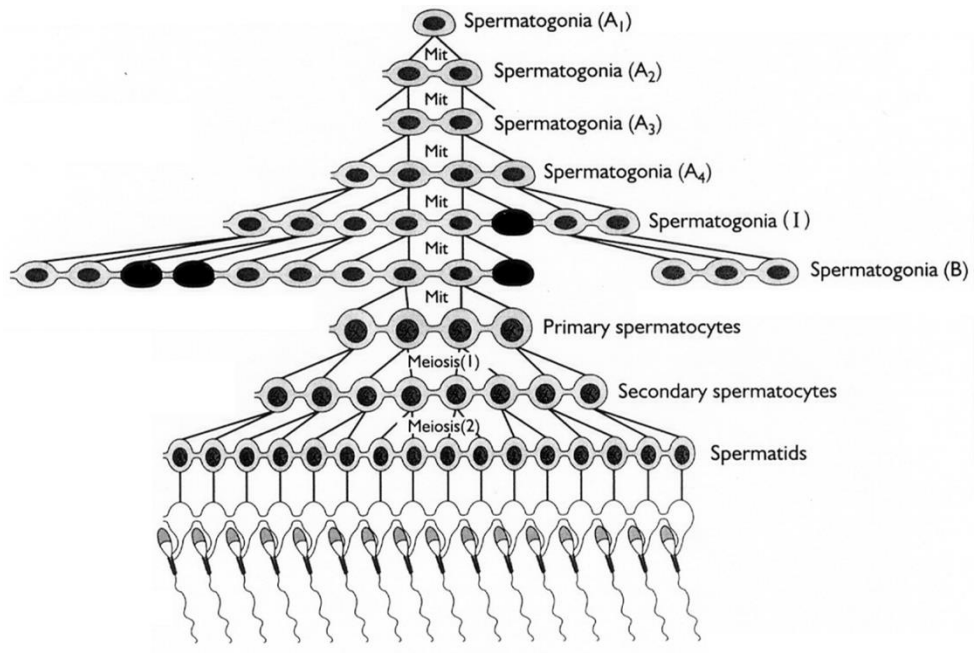


Figure 4.4 :A et B : Schémas récapitulatifs de l'évolution des cellules de la lignée germinale mâle. B : Animal Science/ Dairy Science 434. Reproductive Physiology. John J. Parrish Department of Animal Science University of Wisconsin-Madison

La séquence des évènements qui conduisent à la production des spermatozoïdes dans les tubes séminifères des testicules comprend :

- La multiplication des spermatogonies par mitose qui débute pendant la vie embryonnaire et ne s'arrête, avant la mort de l'individu, qu'avec le vieillissement ou l'atrophie du testicule. Chez la plupart des espèces, le rythme de multiplication des spermatogonies se ralentit par la suite, au moment où les ovogonies entrent en méiose chez le fœtus femelle. Elles ne reprendront un rythme de division mitotique soutenu qu'un peu avant la puberté. Chez les rongeurs, par contre, on observe un arrêt complet des divisions des spermatogonies qui entrent en quiescence jusqu'au moment de la puberté.

Les spermatogonies fœtales sont aussi dénommées spermatogonies-souches (As). Elles constituent la population de spermatogonies indifférenciées ou encore spermatogonies A0 du testicule adulte. Un dispositif permet de maintenir la population des spermatogonies A0, source permanente de gamètes chez le mâle: lorsqu'une spermatogonie A0 se divise, elle donne naissance à une spermatogonie A0 et une première spermatogonie différenciée A1. Chez le rat, au total, 6 générations de spermatogonies différenciées dénommées A1, A2, A3, A4, intermédiaire (In) et B se succèdent. Leur distinction est basée sur des détails de structure cytologique et sur

leur position au sein du tubule séminifère. Les spermatogonies B constituent la dernière génération de spermatogonies diploïdes. Elles se divisent en spermatocytes I qui entrent en méiose. Des ponts cytoplasmiques relient les cellules issues d'une même spermatogonie A1. La production de ces spermatogonies différenciées débute avant la puberté, mais la spermatogenèse ne dépasse pas le stade du spermatocyte I.

- Une phase d'accroissement : A la puberté, sous l'influence des hormones hypophysaires (FSH et LH), les spermatocytes I poursuivent leur méiose qui aboutira à la production de spermatozoïdes. Contrairement à ce qui est observé chez la femelle, cette production de gamètes est continue et ininterrompue. L'accroissement du spermatocyte I est modéré. Les deux divisions de la méiose se réalisent coup sur coup. Chaque spermatocyte I donne naissance à deux spermatocytes II de taille comparable qui fournissent chacun deux spermatides identiques. Les spermatides entament immédiatement leur différenciation en spermatozoïde. Cette étape de différenciation porte le nom de spermiogenèse (figure 4.5). Cette spermiogenèse est caractérisée par :

- la condensation du noyau et la déshydratation de la chromatine.
- la formation de l'acrosome au départ d'une vésicule golgienne.
- le développement de l'appareil flagellaire à partir du centriole distal.
- le glissement du cytoplasme le long de l'axe flagellaire et la différenciation de diverses structures fibreuses qui se condensent autour de celui-ci.
- le repositionnement des mitochondries en une rangée hélicoïdale autour de la partie initiale du flagelle (pars intermedia).
- l'élimination de la plus grande partie du cytoplasme (corps résiduel).

A leur sortie du testicule, les spermatozoïdes ne sont pas fécondants. Ils le deviennent après leur passage dans l'épididyme.

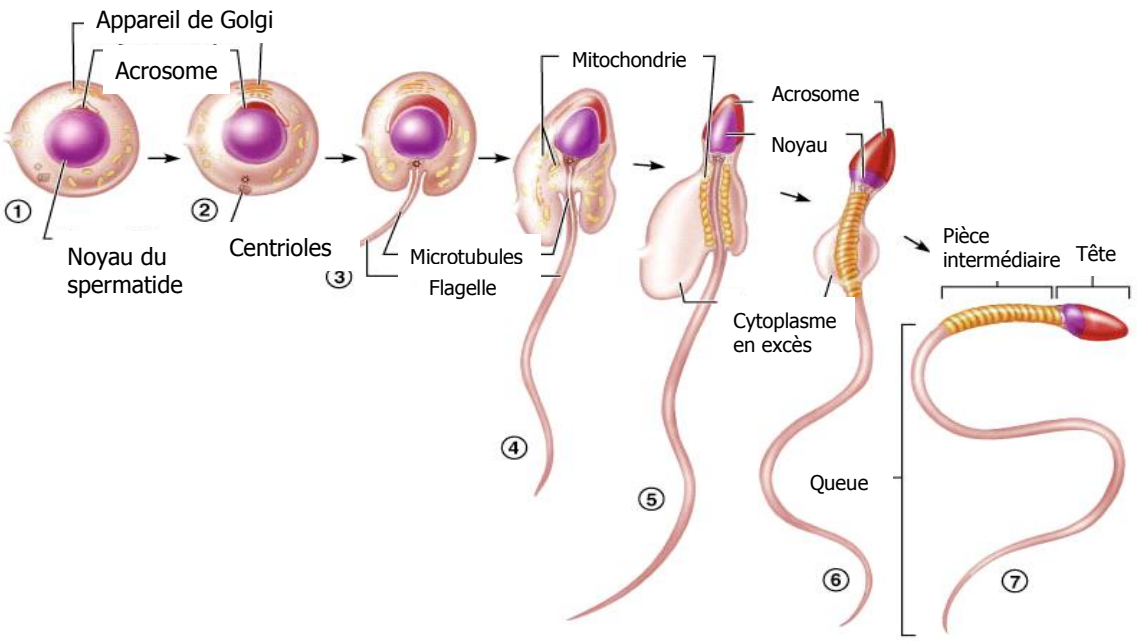


Figure 4.5 : La spermiogenèse

- **La cinétique de la spermatogenèse**

La durée de la spermatogenèse est une constante pour une espèce donnée (74 jours chez l'homme, 53.2 jours chez le rat, tableau 1). Cette remarquable constance traduit un degré très élevé d'organisation intrinsèque.

Espèces	**Durée (jours)**	
	Cycle de l'épithélium séminifère	**Spermatogenèse**
Verrat	8.6	34.1
Macaque	10.5	42
Bélier	10.4	49
Lapin	10.5	51.8
Taureau	13.5	54
Chien	13.6	54.4
Homme	16	74
Rat	12	48

Tableau 1 : Durée du cycle de l'épithélium séminal et de la spermatogenèse chez différentes espèces de mammifères

Une fois la spermatogenèse initiée par l'entrée synchrone en spermatogenèse d'une cohorte de spermatogonies adjacentes, en un point particulier d'un tube séminifère, de nouvelles spermatogonies n'entreront pas en spermatogenèse en ce même point avant un laps de temps de plusieurs jours. Ce délai entre les entrées successives en spermatogenèse est également constant et caractéristique de l'espèce. La succession chronologique des différents stades d'une génération de cellule germinale (depuis la spermatogonie jusqu'aux spermatozoïdes) en un point fixe du tube constitue le cycle spermatogénique ou cycle de l'épithélium séminifère. La durée de ce cycle correspond à l'intervalle de temps qui rythme l'entrée des spermatogonies en spermatogenèse. Il est de 12 jours chez le rat ce qui représente le quart de la durée de la spermatogenèse. Quatre cycles spermatogéniques successifs sont initiés au cours du déroulement de la spermatogenèse d'une cohorte de spermatogonies. Les cellules les plus avancées sont déplacées de la périphérie vers la lumière tubulaire.

Ainsi, une section transversale d'un tube séminifère montre la présence de 4 ou 5 générations de cellules germinales disposées en couches superposées. Les générations des cellules jeunes sont disposées le long de la membrane basale du tube séminifère, les générations des cellules les plus matures sont en bordure de la lumière. Cette stratification résulte d'une part de la longue durée de la spermatogenèse (évolution chronologique des cellules de la même génération) et d'autre part de la durée relativement courte de l'intervalle de temps entre les 2 entrées successives des spermatogonies en spermatogenèse. Les différentes générations de cellules germinales constituent des associations cellulaires de composition constante. Chaque type d'association permet de définir un stade. Le nombre de stades (de 6 à 14) et leur durée relative varie en fonction des espèces. Si par exemple, l'intervalle entre les cycles est de 12 jours et qu'il faut 12 jours pour exécuter 6 mitoses, l'entrée en méiose se produira systématiquement au moment où un nouveau cycle est initié.

Chez le rat, on distingue 19 stades de développement des spermatides, seuls 14 d'entre eux permettent de définir les 14 stades d'associations cellulaires (figure 4.6).

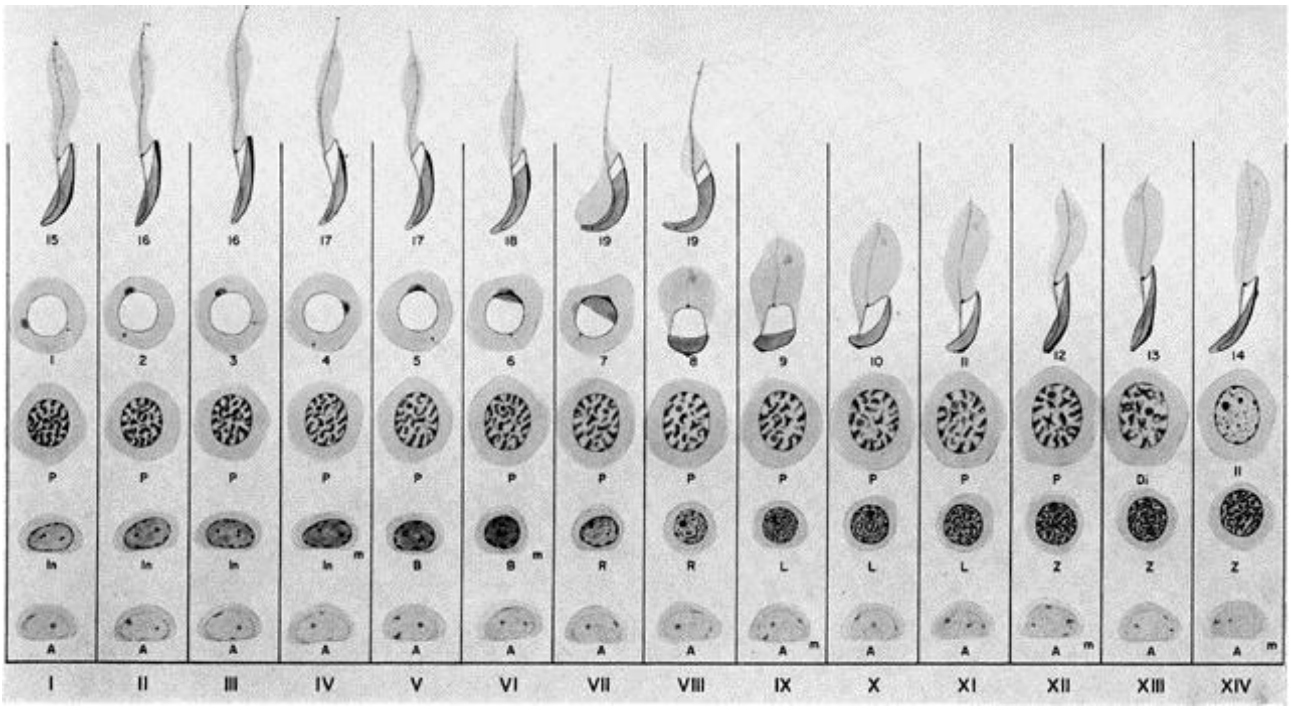


Figure 4.6 : Stades de la spermatogenèse chez le rat. Les stades sont découpés en étapes intermédiaires pour illustrer les variations de la morphologie des cellules au cours d'un même stade : spermatogonies (A, I, B), spermatocytes (R : préleptotène, L : leptotène, Z : zygotène, P : Pachytène, D :Diplotène, spermatocyte II, spermatides (1-19)

Si toutes les cellules spermatogoniales entraient en activité mitotique en même temps, en raison de la constance du cycle spermatogénique et de la spermatogenèse, la production de spermatozoïdes serait épisodique.

L'examen de sections testiculaires transversales montre que chez la plupart des mammifères, le même type d'association cellulaire s'observe dans un tube quelque soit l'endroit de sa circonférence. Cependant, chaque tube présente un type d'association différent de celui de son voisin (figure 4.7).

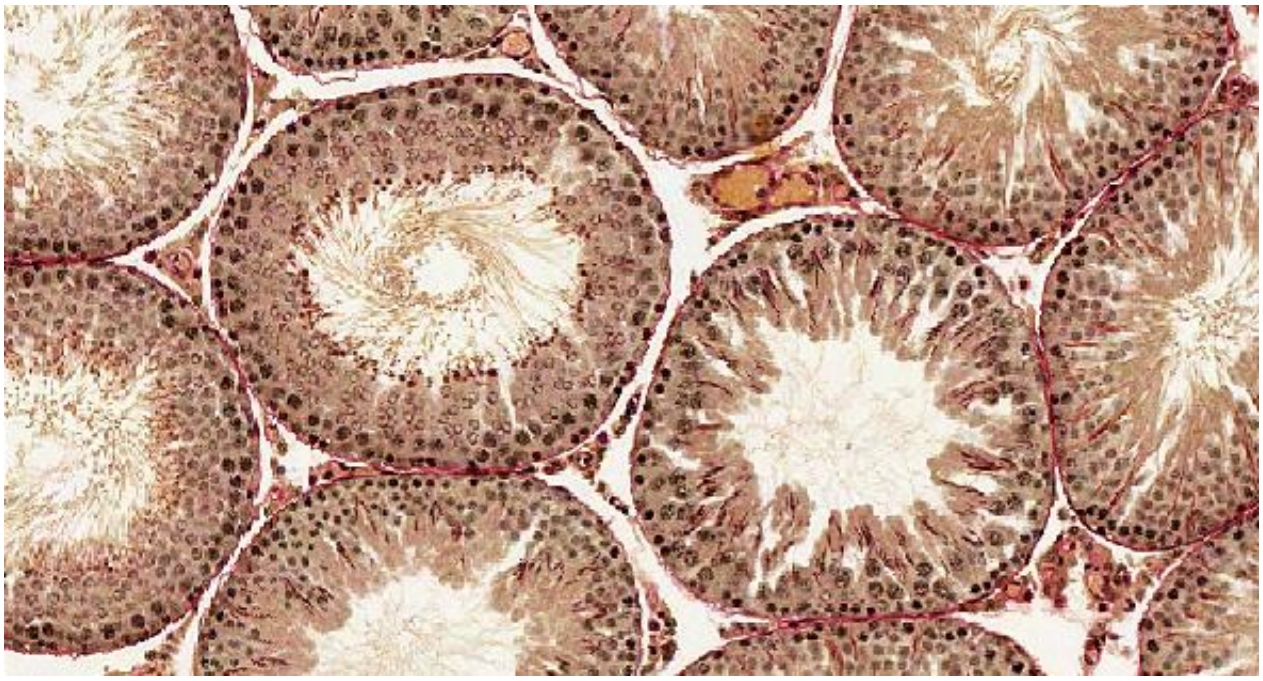


Figure 4.7: Sections transversals de tubes séminifères de rat. On observe en général cinq générations de cellules germinales, chacune formant une couche circulaire avec les plus jeunes cellules en périphérie et les plus âgées associées à la lumière du tube. Les générations de cellules sont différentes d'un tube à l'autre reflétant les différents stades du cycle de l'épithélium séminifère. Ces stades ont été décrits pour les testicules de rat en 1952 par Leblond et Clermont (Ann. NY Acad. Sci. 55:548-73), qui ont defini 14 stades

Ceci signifie que toutes les cellules souches de cette section sont synchronisées. Si un tube séminifère est déroulé longitudidinalement, des associations cellulaires au même stade d'évolution sont trouvées de manière répétitive le long des tubes séminifères dans un ordre qui correspond à l'ordre numérique des stades du cycle. Ainsi chez l'homme, Un même point du tube séminifère sera en 74 jours le lieu des différents stades successifs et au même moment régulièrement, le long du tube séminifère, on trouvera successivement les différents stades. Cet arrangement spatial a été désigné sous le nom d'**onde spermatogénétique** (figure 4.8). Ce processus permet une production continue de spermatozoïdes à plusieurs niveaux des tubes séminifères sont la longueur totale au sein d'un testicule est de l'ordre de 400 mètres chez l'homme.

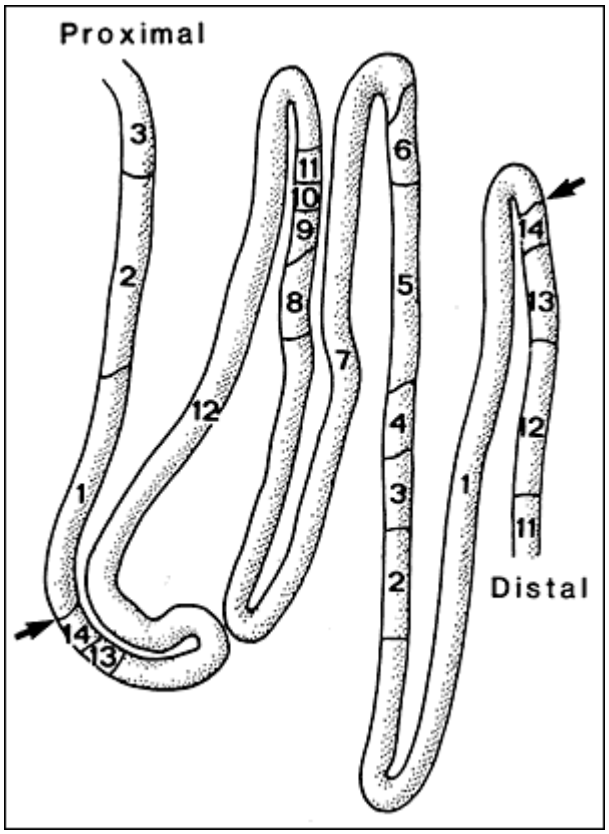


Figure 4.8 : Représentation schématique de l'onde spermatogénétique le long d'un tube séminifère (succession des stades 1 à 14)

3. Efficacité de la spermatogenèse

Le tableau 2 donne l'âge, le poids corporel à la puberté des animaux et les caractéristiques du sperme.

L'efficacité de la production de spermatozoïdes est exprimée par le nombre de spermatozoïdes produits par jour et par gramme de testicule (tableau 2). Cette production chez l'homme est inférieure à celle des autres espèces (5 millions/j/g, elle correspond à 20-40% de celle des autres mammifères). Elle diminue avec l'âge : la production totale varie de 250 millions entre 20 et 48 ans à 121 millions entre 50 et 90 ans. Cette décroissance serait liée à l'augmentation du taux de dégénérescence des cellules germinales au début de la méiose.

Chez la majorité des mammifères, l'efficacité de la production de spermatozoïdes est de 20 à 28 millions de spermatozoïdes par jour et par gramme de testicule, à l'exception du taureau (12 millions/j/g) et de l'étalon (16 millions/j/g).

Espèce	Age puberté	Poids du corps (kg)	Poids des 2 testicules (g)	Prod/j (10^9)	Prod/j/g testicule (10^6)	Nombre de sperm/éjaculat (10^6)
Homme	12-13 ans	70	40	0.2	5	200
Taureau	9-12 mois	1200	800	7.5	12	6000
Etalon	13-24 mois	1000	340	5.3	16	7000
Bélier	112-185j	100	500	9.5	21	4000
Verrat	5-8 mois	200	720	16.2	23	15000
Rhésus	3 ans	12	70	1.1	23	400
Rat	40-50j	0.3	4	0.086	23	58
Hamster	6-8 sem	0.15	4	0.074	24	80
Lapin	6-7 mois	4	6	0.016	25	120

Tableau 2 : Age à la puberté et production de spermatozoïdes

II. REGULATION DES FONCTIONS TESTICULAIRES

1. Régulation intra-gonadique des fonctions testiculaires

Bien que la régulation endocrine de la fonction testiculaire soit très importante, il devient évident que les régulations qui s'exercent localement au niveau du testicule jouent un rôle clé dans la fertilité du mâle. Ces régulations ont été mises en évidence par la culture de fragments de tubes séminifères et les co-cultures en combinant les différents types cellulaires.

- **Interactions cellules germinales-cellules de Sertoli- cellules de Leydig**

La cellule de Sertoli représente la véritable cellule épithéliale de l'épithélium séminifère et elle s'étend de la lame basale à la lumière du tube séminifère. Les cellules de Sertoli entourent les cellules de la lignée germinale et forment des jonctions adhérentes et perméables avec les cellules de la lignée germinale. A travers la formation et la rupture de ces liaisons, les cellules de Sertoli guident les cellules germinales vers la lumière au fur et à mesure de l'évolution des stades de la

spermatogenèse à travers la sécrétion de protéases et d'anti-protéaases. La spermiogenèse nécessite la rupture de ces jonctions.

Un autre rôle structural important des cellules de Sertoli est la formation de jonctions serrées entre els cellules de Sertoli. Ces jonctions divisent l'épithélium séminifère en un compartiment basal contenant les spermatogonies et les spermatocytes I au cours de leurs premiers stades de développement et le compartiment adluminal contient les spermatocytes primaires aux stades avancés et tous les stades ultérieurs de la spermatogenèse. Ces jonctions serrées constituent le support physique de la barrière sang-testicule qui protège les cellules germinales vis-à-vis des réactions immunitaires liées à la présence de sites antigéniques.

Les cellules de Sertoli exerce un rôle nourricier et contrôle la disponibilité des cellules germinales en nutriments (transferrine, fer, lactate). En effet, contrairement aux spermatogonies et aux spermatozoïdes qui peuvent utiliser du glucose et la glycolyse pour produire de l'énergie, les celllules germinales en méiose ne peuvent pas utiliser le glucose. Les cellules de Sertoli métabolisent le glucose transporté via les transporteurs GLUT-1 en lactate et le transfèrent aux cellules germinales. Ce processus dépend de la testostérone et de FSH.

Les cellules de Sertoli contribuent à la production du liquide interstitiel dans equel baignent les spermatozoïdes et qui permet le déplacement des spermatozoïdes immobiles vers l'épidydyme.

Les cellules de Sertoli expriment l'enzyme CYP19 ou aromatase qui convertit la testostérone produite par les cellules de Leydig en un puissant œstrogène, l'oestradiol 17β. Cette production locale d'oestrogènes optimise la spermatogenèse.

Les cellules de Sertoli produisent également l'Androgen-Binding Protein (ABP), spécifiquement exprimée dans les testicules. L'Androgen Binding Protein est une protéine de 41kD qui, en liant préférentiellement la testostérone et la dihydrotestostérone permet le maintien de concentrations testiculaires élevées en androgénes. Elle est libérée sous l'influence de la testostérone et de FSH.

Les cellules de Seroli ont enfin un rôle endocrine important à travers la production d'AMH au cours du développement. L'AMH induit la régression des canaux de Müller qui sont les précurseurs des voies génitales femelles. Elles produisent également une hormone, l'inhibine. L'inhibine est une glycoprotéine qui inhibe la sécrétion des

hormones gonadotropes hypophysaires et essentiellement, FSH. L'inhibine est constituée de 2 sous unités α et β (32kD, protéine hétérodimérique). L'activine, constituée de 2 sous unités β, a une activité opposée à l'inhibine sur la sécrétion de FSH. La sécrétion d'inhibine par les cellules de Sertoli est contrôlée par FSH.

La testostérone est produite par les cellules de Leydig. En raison de la proximité entre les cellules de Leydig et les tubes séminifères, des quantités importantes de testostérone diffusent dans les tubes séminifères et deviennent concentrées dans le compartient adluminal par l'Androgen-Binding Protein. Des concentrations en testostérone dans les tubes séminifères 100 fois plus élevées que les concentrations circulantes sont absolument nécessaires au déroulement de la spermatogenèse. Une étude expérimentale chez le rat dont la sécrétion endogène de testostérone était supprimée par l'administration de testostérone à différentes doses a montré que la production de spermatozoïdes augmentait avec la concentration testiculaire de testostérone et atteignait un plateau pour une valeur seuil de cette concentration.

Les cellules germinales n'ont pas de récepteur aux androgènes, la testostérone se fixe aux récepteurs aux androgènes des cellules de Sertoli. La testostérone circulante peut être convertie en oestrogènes dans divers tissus dont le tissu adipeux, les oestrogènes jouent un rôle important dans la maturation osseuse et dans le rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des hormones gonadotropes hypophysaires.

La testostérone peut aussi être convertie en un puissant androgène non aromatisable, la 5α-dihydro-testostérone (DHT) par la 5-α réductase qui a deux isoformes (types 1 et 2). La 5α-réductase 2 est exprimée essentiellement au niveau du tractus urogénital, des follicules pileux et du foie. La DHT intervient *in utero* dans la masculinisation de l'appareil génital externe et dans les changements associés à la puberté : croissance et activité de la prostate, du pénis, des poils axillaires et pubiens et de la masse musculaire. La 5α-réductase 1 est seulement exprimée à partir de la puberté essentiellement au niveau de la peau et contribue à l'activité des glandes sébacées.

La coculture de cellules de Leydig et de cellules de Sertoli entraîne une augmentation du nombre de récepteurs à LH et la production amplifiée de stéroïdes en présence de FSH

Les peptides produits par les cellules de Sertoli régulent la stéroïdogenèse positivement (inhibine).

2. Contrôle endocrinien des fonctions testiculaires

Les fonctions testiculaires sont régulées par l'axe neuroendocrinien qui comprend les neurones hypothalamiques à GnRH et les cellules hypophysaires qui sécrètent de la FSH et de la LH en réponse à la GnRH.

Régulation de la fonction des cellules de Leydig

La testostérone est produite par les cellules de Leydig en réponse à LH. La testostérone comme la DHT et l'oestradiol exercent un rétrocontrôle négatif à la fois au niveau hypothalamique et au niveau hypophysaire.

Régulation de la fonction des cellules de Sertoli

La cellule de Sertoli est stimulée à la fois par la testostérone et par FSH. Les récepteurs à la testostérone et à FSH sont localisés au niveau des cellules de Sertoli, ce qui indique que les effets de ces hormones sont médiés par les cellules de Sertoli.

FSH stimule la production d'inhibine qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH. Il existe une sorte ed faille dans le système reproducteur mâle qui est basée sur le fait que d'une part les concentrations intratesticulaires en testostérone doivent être 100 fois supérieures aux concentrations circulantes et et que c'est la testostérone circulante qui exerce un rétrocntrôel négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, une administration exogène de testostérone peut induire des niveaux circulants suffisants pour inhiber la sécrétion de LH mais insuffisants pour maintenir les concentartions intratesticulaires en testostérone requises pour une spermatogenèse normale. La diminution résultante des sécrétions de LH va au contraire diminuer la production de testostérone par les cellules de Leydig et la spermatogenèse. Ceci explique la baisse de fertilité dans les cas d'abus de stéroïdes et représente une stratégie possible de contraception orale.

Le rôle de FSH dans l'initiation de la spermatogenèse est bien établi. FSH induit la production d'AMPc par les cellules de Sertoli chez le rat prépubère. Chez cette espèce, il a été montré que malgré la persistance des récepteurs à FSH sur les cellules de Sertoli, on observe une diminution de leur réponse à FSH chez l'adulte.

Chez le rat hypophysectomisé, la spermatogenèse peut être rétablie par l'injection de

testostérone mais le rendement de la spermatogenèse est inférieur à celui obtenu par injection de FSH, LH. FSH jouerait un rôle en synergie avec la testostérone chez l'adulte et l'effet bénéfique de FSH dépendrait de la valeur des concentrations testiculaires en testostérone.

Le mécanisme d'action de la testostérone pourrait impliquer une famille de protéines (la famille de Bcl2) qui exercent un effet anti-apoptotique.

II. TRANSPORT DES SPERMATOZOIDES

1. Transport épidydymaire

L'épididyme assure le transport, la survie et la maturation fonctionnelle des spermatozoïdes. La production régulière de spermatozoïdes et leur expulsion continue des tubes séminifères les poussent, immobiles, dans le liquide testiculaire, vers les canaux efférents. Les cils de l'épithélium de ces canaux contribuent à leur progression vers la tête. Dans l'épididyme, ce sont les contractions rythmiques de la couche circulaire de fibres musculaires lisses qui assurent leur déplacement. La durée de passage dans la tête et le corps ne varie pas selon la fréquence de l'activité sexuelle. Il n'en est pas de même dans la queue qui sert de réservoir dans lequel les spermatozoïdes peuvent survivre 3 semaines.

Des protéines épidydymaires spécifiques sont synthétisées, elles interviennent dans la différenciation des spermatozoïdes. Au cours de la différenciation, le noyau se condense, l'acrosome subit, chez certaines espèces des changements de forme, la membrane plasmique est l'objet de remaniements qui contribuent à rendre le spermatozoïde résistant et permettent la reconnaissance et les interactions entre les gamètes aux stades préliminaires de la fécondation.

Trois changements fonctionnels du spermatozoïde permettent l'acquisition de la fécondance :

- L'acquisition de la mobilité flêchante : dans la tête, le spermatozoïde est animé d'un mouvement vibratile. Il devient potentiellement apte à un déplacement linéaire à partir du corps.

- L'acquisition de l'aptitude à se fixer à la zone pellucide, elle dépend des sécrétions épididymaires.

- L’aptitude à féconder et à assurer un développement normal

CHAPITRE V. LE COMPORTEMENT SEXUEL

La pérennité d'une espèce exige la rencontre des gamètes mâles et femelles. Le comportement sexuel implique chez 2 individus indépendants, le mâle et la femelle. Chez les vertébrés, la rencontre des gamètes ne se fait pas au hasard mais par la mise en jeu de mécanismes physiologiques complexes. Le comportement sexuel implique dans les 2 sexes, la coordination des conduites avec les événements physiologiques qui permettent la reproduction de l'espèce.

I. ETHOLOGIE DU COMPORTEMENT SEXUEL

La formation du couple qui est la condition première au comportement sexuel dépend de l'organisation sociale de l'espèce, de la hiérarchie et des habitudes territoriales. Les préférences individuelles jouent également un rôle important dans le choix réciproque des partenaires.

Chez les mammifères, le système de reproduction le plus courant est la polygamie. La polygamie est le plus souvent le fait des mâles (polygynie). Les femelles peuvent être monogames (babouin) ou polyandres (chimpanzé, ongulés). La monogamie existe chez seulement 3% des espèces de mammifères. Il faut différencier la monogamie « permanente » limitée par la durée de vie de l'animal de la monogamie temporaire limitée à une saison de reproduction sans lien sélectif entre les partenaires. La monogamie permanente peut s'exprimer au sein de couples stables vivant dans des groupes familiaux composés des parents et de leurs jeunes (ouistitis, certains campagnols) ou des groupes plus larges composés d'adultes mâles et femelles et dans lesquels un couple se reproduit (« société royale » des loups). La monogamie temporaire est retrouvée chez des espèces solitaires comme l'éléphant.

Dans la structure la plus simple, les mâles et femelles occupent des territoires individuels permanents et vivent isolés, l'agressivité ne disparaissant qu'au moment de la reproduction (écureuils espèce tamia). Dans le cas de certains ruminants de forêt (chevreuil, antilope), le territoire du mâle est plus étendu, il se superpose à celui de une ou plusieurs femelles, tout autre mâle pubère en est exclu. Le territoire de groupe correspond à une structure plus complexe. Il peut être occupé par un couple rongeur : castor, primate : gibbon) ou occupé par un harem plus ou moins exclusif (marmottes : 1 mâle et plusieurs femelles avec leurs jeunes). Ce comportement persiste dans les conditions artificielles d'élevage puisque le lapin mâle ne s'accouple avec une femelle

que dans une cage qu'il occupe depuis suffisamment de temps pour la considérer comme son territoire. Dans les cas précités, le territoire sert de cadre à l'ensemble de la vie de l'animal : c'est la zone de pâture ou le terrain de chasse. Pour d'autres espèces, un territoire peut être exclusivement réservé aux activités de reproduction. C'est le cas des oiseaux de mer (mouette, goéland), les couples se groupent en colonies très nombreuses sur certains rochers, chacun s'assure la possession d'une zone (réduite à quelques dm^2) où il édifiera son nid. La même organisation est observée chez des mammifères comme les otaries, la totalité des phénomènes de reproduction ayant lieu à terre, en des emplacements précis (entrée en compétition des mâles pour la possession d'une partie de la zone et contrôle d'un harem).

Dans les conditions naturelles, l'aptitude à l'accouplement de la femelle limitée dans le temps crée une situation de compétition potentielle entre les mâles. Lorsque les animaux vivent en groupe, il existe des relations de dominance/subordination. Le mâle dominant a un accès préférentiel aux femelles réceptives. Les mâles dominés pourront être exclus (1) soit du groupe social : on aboutit alors à une structure de type harem (1 mâle contrôle un groupe de femelles, cas de rongeurs comme les marmottes, équidés : zèbre, chevaux), soit (2) de la reproduction et ne pourront pas contribuer à la transmission de leur patrimoine génétique et à l'évolution de l'espèce.

Chez certains ruminants (cervidés, ovins), le harem ne dure que pendant la reproduction, les mâles dominés ne sont pas chassés mais exclus de la reproduction (harem temporaire). Ainsi dans le cas de l'éléphant de mer, dans un groupe 4 mâles assurent 88% des accouplements, les 67 autres n'en assurant que 12%. La situation est voisine chez le lapin, les bovins, le macaque, les babouins. Il existe différents degrés d'exclusion en fonction de l'espèce, du caractère agressif du dominant. L'accès des mâles subordonnés à la reproduction dépendra également du degré de synchronisation des femelles et de leur dispersion dans l'espace.

La structure sociale a des conséquences sur les possibilités d'accès à la reproduction en fonction de la place sociale occupée par l'individu et donc des conséquences sur la transmission de son patrimoine génétique et sa contribution à l'évolution de l'espèce. Toutes les femelles ont accès à la reproduction, les mâles sont en compétition. Les espèces adoptent différentes stratégies : isolement spatial, comportement territorial, couples stables pour favoriser l'accès à la reproduction.

De façon indépendante du rang hiérarchique, des préférences individuelles émanant du mâle ou de la femelle jouent également un rôle dans la formation du couple. Chez le macaque rhésus, une femelle devient la favorite du mâle dominant, il s'accouple avec elle tout le long du cycle et ne la délaissera que pour une femelle en œstrus (au maximum de réceptivité sexuelle). Chez des chiennes en œstrus, la sélectivité peut aller du simple évitement à une attaque violente.

Que ce soit chez le mâle ou la femelle, le comportement sexuel comporte 3 phases :

- Une phase d'attraction des partenaires
- Une phase précopulatoire
- Une phase consommatoire

La phase d'attraction est caractérisée par l'émission de signaux qui vont permettre des échanges d'informations sensorielles entre les partenaires et déterminer l'attractivité. Ils correspondent à des modifications anatomiques comme la tuméfaction et le gonflement de la « peau sexuelle » de la région ano-génitale des singes de l'ancien monde, des émissions sonores ou des postures spécifiques.

L'olfaction joue un rôle très important, des phéromones agissant comme attractifs sexuels pour le mâle ont été mises en évidence. Chez la plupart des espèces, les phéromones sexuelles sont émises avec l'urine, elles peuvent également être issues des sécrétions vaginales.

Des **phéromones sexuelles** sont également émises par le mâle. Ainsi, le verrat, lors d'une parade sexuelle se met à mâcher et à baver. Sa salive épaisse et écumeuse renferme des quantités importantes de 2 composés odorants : l'un a une odeur de musc (androsténol), l'autre a une odeur d'urine (androsténone). Le mâle place son groin près de la tête de la femelle et mâche pour émettre sa salive et lui souffler son odeur en pleine face. Une femelle réceptive répond en s'immobilisant et en adoptant une posture caractéristique.

Il existe 2 systèmes de récepteurs olfactifs : la muqueuse olfactive située au fond des fosses nasales dont les cellules réceptrices sont connectées au bulbe olfactif, constitue le système principal. L'organe vomeronasal situé très antérieurement et le long de la cloison nasale.

La phase précopulatoire correspond à l'expression de la motivation sexuelle. Chez la

femelle, on l'appelle « proceptivité ». Pendant cette phase, le mâle présente une activité importante au moment de la reproduction, il recherche activement un contact avec la femelle. Dans la plupart des espèces, le mâle s'oriente à distance de manière moins précise par essais/erreurs (avances sexuelles, parades, essais chevauchement) ; des parades sexuelles souvent prolongées peuvent ainsi être dirigées vers des femelles non réceptives.

La prise de contact pourrait donc s'effectuer au hasard, l'identification de la réceptivité (flairage, léchage) n'ayant lieu qu'à très courte distance permettrait la poursuite de la séquence des comportements. La femelle n'est pas passive même si ses réactions sont moins spectaculaires. Elle présente une augmentation de l'activité motrice et exploratrice orientée vers la recherche du mâle au moment de l'œstrus. Chez le ***Cebus apella*** (apelle), la femelle proréceptive élève les sourcils et vocalise, elle s'approche du mâle, le pousse de la main, puis part en courant, incline la tête. Chez beaucoup de **rongeurs comme la ratte**, les femelles stimulent l'intérêt du mâle par une petite course saccadée accompagnée par une vibration des oreilles. Dans tous les cas, le stimulus le plus important pour le mâle est l'immobilisation de la femelle. Les stimulations du mâle pendant cette période (tentatives de monte, odeurs, vocalisations) induisent l'apparition de la posture copulatoire de la femelle : lordose des rongeurs, immobilisation des ongulés.

Chez la **truie**, par exemple, la réaction d'immobilisation peut être provoquée en l'absence de verrat par un expérimentateur s'asseyant sur le dos de la femelle en œstrus. La moitié des femelles répondent à la stimulation en s'immobilisant ; pour l'autre moitié, la présence du mâle est indispensable pour que la stimulation tactile provoque l'immobilisation. Chez le mâle, la perception d'un congénère dans la posture de réceptivité serait le signal déclenchant de la réaction de monte.

La jument en œstrus émet fréquemment de petits jets d'urine, entrouvre la vulve d'où s'échappent des pertes de mucus, fait saillir le clitoris, tolère la présence de l'étalon et elle adopte une position particulière caractérisée par la disposition des membres postérieurs en abduction, l'inclinaison de la croupe, le soulèvement de la queue généralement portée d'un côté et maintenue immobile. La **chienne en œstrus** n 'est pas inactive ; elle poursuit le mâle, frétille de la queue, finit par s'immobiliser, étend le rachis ce qui a pour résultat de relever la croupe et de porter la queue sur le côté La **chatte en œstrus** ne cesse de miauler, prend l'attitude de lordose, élève le périnée,

porte la queue de côté, aime se rouler sur le sol, se frotter contre les objets et les personnes et urine fréquemment

Chez les ongulés, l'immobilité seule revêt une signification sexuelle. L'importance de ce signal visuel explique des réactions qui paraissent des aberrations sexuelles (chevauchement d'objets inanimés). Il est à l'origine de la facilité d'obtention de réponses sexuelles pour la collecte de sperme en utilisant comme « boute en train » un leurre inanimé.

L'accouplement se déroule avec des modalités différentes en fonction des espèces selon leurs particularités anatomiques, les modalités de déclenchement de l'éjaculation, le lieu de dépôt et le volume de sperme. L'éjaculation peut se produire dés l'intromission comme chez les ruminants et le lapin, ou nécessiter une stimulation tactile et thermique plus ou moins longue (l'émission de sperme nécessite plusieurs minutes chez la porc) ou même une série d'intromissions comme chez les rongeurs. L'intromission se termine le plus souvent dès la fin de l'éjaculation mais elle se maintient plusieurs dizaines de minutes chez les canidés.

II. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES DU COMPORTEMENT SEXUEL

La première expérience démontrant le contrôle de comportements complexes par des hormones a été réalisée chez le coq par Berthold en 1849. La castration supprimait le comportement sexuel tandis que l'implantation d'un testicule dans la cavité péritonéale rétablissait ces conduites sexuelles. Chez le mâle, la privation des hormones sexuelles à la suite d'une castration a des effets très différents selon le développement de l'individu : si l'opération a lieu avant la puberté, l'appareil génital restera infantile, les caractères sexuels secondaires n'apparaîtront pas, le comportement sexuel sera limité à de simples parades. En revanche, chez l'adulte, les effets ne sont que très partiels et progressifs ; en outre, ils varient d'un individu à l'autre : la monte, l'érection et l'accouplement ont été observés très longtemps chez certains castrats : jusqu'à un an chez le rat, plus longtemps chez le chat, le chien, l'étalon et le taureau. L'éjaculation est le phénomène qui disparaît le plus vite. Le comportement de monte persiste souvent quasi indéfiniment. Chez le chien, la surrénalectomie ne modifie pas la persistance du comportement sexuel après castration, il ne peut donc être attribué à une autre source d'androgènes comme la corticosurrénale. L'excitabilité des structures cérébrales serait entretenue chez le castrat d'une manière autonome.

Le comportement sexuel de la femelle est limité dans le temps à la période de l'œstrus (sauf pour certaines espèces de primates). A tout autre moment du cycle, l'activité sexuelle des femelles est pratiquement nulle. L'activité sexuelle des femelles est liée à un équilibre hormonal très précis. La réalisation d'un équilibre endocrinien artificiel chez des femelles ovariectomisées permet d'étudier les mécanismes responsables de l'apparition du comportement sexuel. Ils varient suivant les espèces. Chez la truie, la vache, la chatte, la guenon, une injection d'œstrogènes suffit à faire apparaître une réceptivité sexuelle, par contre chez la brebis, un prétraitement par de la progestérone pendant plusieurs jours est nécessaire pour obtenir une réponse répétable avec les œstrogènes. Chez la ratte, l'œstrus a lieu après l'augmentation de la progestérone circulante qui suit l'élévation d'œstradiol (figure 5.1).

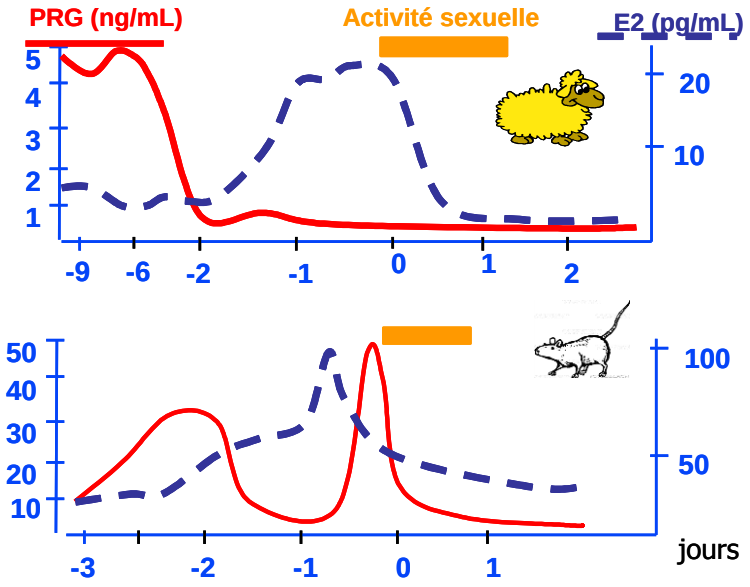


Figure 5.1 : Evolution de l'équilibre hormonal et du comportement sexuel au cours du cycle œstral chez la brebis et la ratte.

Effets organisateurs et activateurs des stéroïdes

On distingue les actions prenant place durant la période embryonnaire ou post-natale et dont les effets sont pratiquement irréversibles et se font sentir toute la vie (même après disparition de l'hormone active) ou effets organisateurs, des actions chez l'adulte qui sont réversibles et disparaissent rapidement lorsque l'hormone n'est plus présente appelés effets activateurs.

Ainsi, la testostérone administrée à une ratte pendant les premiers jours après la naissance va de façon irréversible diminuer ou abolir la capacité à réaliser le

comportement de lordose en réponse aux stimuli adéquats (œstradiol et progestérone). Par contre, l'administration de testostérone à un rat adulte castré active de façon transitoire son comportement copulatoire.

Chez les mammifères, les comportements reproducteurs sont sexuellement différenciés. Un traitement séquentiel par œstradiol et progestérone induit la réceptivité sexuelle (lordose) chez la femelle ovariectomisée mais est inactif chez le mâle. Le comportement copulatoire de type mâle est par contre peu ou pas différencié, il peut être induit dans les 2 sexes par administration de testostérone. Ainsi, selon la nature de l'équilibre hormonal, la femelle pourra présenter soit un comportement sexuel mâle, soit un comportement sexuel femelle. En revanche, le système nerveux central du mâle est uniquement programmé pour engendrer un comportement sexuel mâle.

Les hormones stéroïdiennes influencent la différenciation du comportement et du cerveau pendant une période limitée du développement appelée période critique. Ces différences comportementales entre les sexes sont associées à des différences morphologiques (taille des noyaux, neurones et biochimiques (concentration en neurotransmetteurs) dans l'organisation du cerveau.

- Les variations de l'activité sexuelle

Après le déroulement de la séquence de comportement sexuel, il apparaît chez le mâle une phase où malgré la présence d'une femelle réceptive, on n'observe aucune activité sexuelle : période réfractaire. Elle peut se diviser en 2 parties : une période réfractaire absolue où aucune activité n'est observée et une période réfractaire relative où la reprise du comportement dépend de l'intensité de la stimulation sexuelle. Chez la femelle, il ne semble pas exister de phénomène analogue. Dans les conditions naturelles, on observe en général plusieurs accouplements successifs au cours du même œstrus, en moyenne 2 à 5 chez les ovins, porcins, bovins.

D'autres facteurs peuvent être responsables de variations du niveau de motivation sexuelle. Par exemple, la présentation d'une nouvelle femelle après un accouplement provoque une reprise plus précoce de l'activité sexuelle et augmente le nombre d'éjaculations en un temps donné (effet Coolidge, figure 5.2). Des modifications de l'environnement provoquent également un renouveau de l'activité du mâle : effet du changement de l'emplacement où ont lieu les tests de comportement sexuel. Chez les mammifères, des informations acquises dès le plus jeune âge, lors du contact avec

ses congénères peuvent être nécessaires à l'organisation du comportement sexuel. Chez des béliers élevés isolés, un taux anormal de béliers sexuellement inactifs a été mis en évidence. Le rôle de l'apprentissage a été mis en évidence chez les 2 partenaires, l'effet en est même ressenti après castration chez le mâle. Chez le chat castré, il a été montré que la persistance d'une activité sexuelle dépend principalement de l'expérience antérieure. L'intensité de l'activité sexuelle est donc conditionnée par l'histoire proche ou lointaine des 2 partenaires ainsi que par l'environnement (ces actions sont surtout observées chez le mâle).

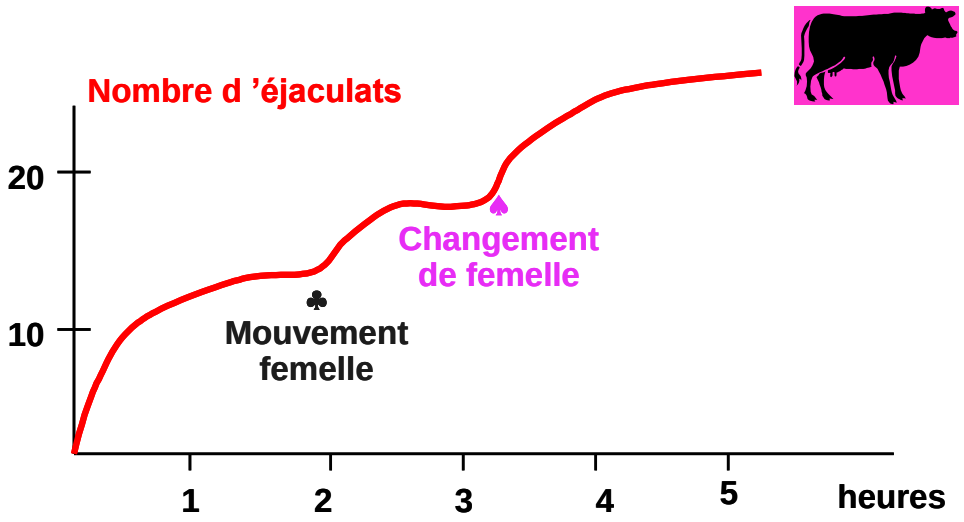


Figure 5.2 : Epreuves d'épuisement chez le taureau. Un changement dans l'environnement (mouvement de la femelle, stimulus) ou la présence d'un nouvel animal induisent une reprise de l'activité sexuelle.

Interactions socio-sexuelles

Les interactions sociales peuvent avoir un effet activateur ou inhibiteur sur la fonction de reproduction.

Effets inhibiteurs : Dominance et stress social

Dans de nombreuses espèces, l'activité sexuelle est réduite voire totalement inhibée chez les individus subordonnés (exemple dans les hordes de loups où seul un couple se reproduit). L'activation de la sécrétion de cortisol est impliquée dans l'inhibition de l'activité de reproduction (inhibition de l'ovulation chez la femelle, inhibition de la sécrétion de testostérone chez le mâle).

Le stress social est également impliquée dans les anomalies du cycle œstral de la

souris observé lorsque la taille du groupe augmente (Effet « Lee-Boot »). L'état reproductif des congénères a un effet inhibiteur de la fonction de reproduction. Ainsi, chez la souris, l'urine de femelle adulte retarde la puberté des jeunes. Des effets inhibiteurs sont également observés entre sexes. L'exposition des souris en début de gestation à un mâle différent de celui avec lequel elle s'est accouplée, 48 heures après la saillie provoque l'arrêt de la gestation et les femelles retournent en œstrus en 4-5 jours (« Effet Bruce »).

Effets stimulants

Chez la souris comme chez la truie et la vache, la puberté est plus précoce si les femelles sont mises en présence d'un mâle adulte (Effet « Vanderbergh »). Un effet comparable est décrit chez le mâle exposé à des femelles adultes cycliques. Chez la souris adulte, l'exposition de femelles en anœstrus à un mâle induit un œstrus chez la majorité des femelles, la 3ème nuit qui suit l'exposition au stimulus mâle. Il s'agit de l'« effet Whitten » appelé « effet mâle » chez les ovins. Ainsi, l'introduction d'un bélier dans un groupe de brebis en anœstrus et qui n'ont pas été au contact d'un mâle depuis au moins un mois déclenche l'œstrus dans un délai de 18-25 jours. L'ovulation est induite par l'odeur de la toison du bélier d'où une phéromone a été extraite.

III. PHYSIOLOGIE DE L'ERECTION ET DE L'EJACULATION

1. Physiologie de l'érection

Anatomie

Le pénis (humain, figure 5.3) est constitué de 3 bandes de tissu érectile : 2 bandes dorsales qui constituent les corps caverneux et une bande ventrale, le corps spongieux qui entoure l'urètre et la partie éloignée forme le gland du pénis. Chacun des corps caverneux est entouré par une épaisse gaine fibreuse, la tunique albuginée qui est une structure bilamellaire avec des fibres de collagène. La tunique albuginée du corps spongieux est plus fine que celle des corps caverneux et contient plus de fibres élastiques.

Entre les corps caverneux il existe une cloison fibreuse (septum) largement perforée qui fait communiquer les 2 corps caverneux. Les corps caverneux et les corps spongieux sont emplis d'un tissu érectile formé d'un tissu musculaire lisse, recouvert d'un endothélium qui limite des lacs vasculaires, les espaces sinusoïdes. L'aspect

spongieux du tissu caverneux est dû à la présence de ces espaces caverneux interconnectés recouverts d'un endothélium vasculaire et séparés par les trabécules de l'albuginée contenant des faisceaux de fibres musculaires lises dans une armature de collagène, d'élastine et de fibroblastes. Histologiquement, le corps spongieux contient moins de fibres musculaires et davantage de fibres élastiques. Certains mammifères (chien) ont une formation osseuse dans le septum (l'os pénien).

La partie proche du pénis est ancrée à l'os pelvien et consiste en la « crura » des corps caverneux et l'extrémité proximale du corps spongieux constitue le bulbe pénien. La crura et le bulbe sont connectés aux muscles striés. Le bulbe pénien est entouré par les muscles bulbo-caverneux ou bulbo-spongieux. Il y a des connections entre les muscles bulbo-caverneux et le muscle élévateur de l'anus. La crura est recouverte par les muscles ischiocaverneux.

Le muscle rétracteur du pénis, présent chez la plupart des mammifères non primates, est un muscle lisse. Dans les conditions normales, il est contracté et maintient le pénis flasque (détumescent) enfermé dans le prépuce sous la peau, protégeant le gland du pénis des accidents et des contaminations. Un évènement important de l'érection chez ces animaux est le relâchement de ce muscle.

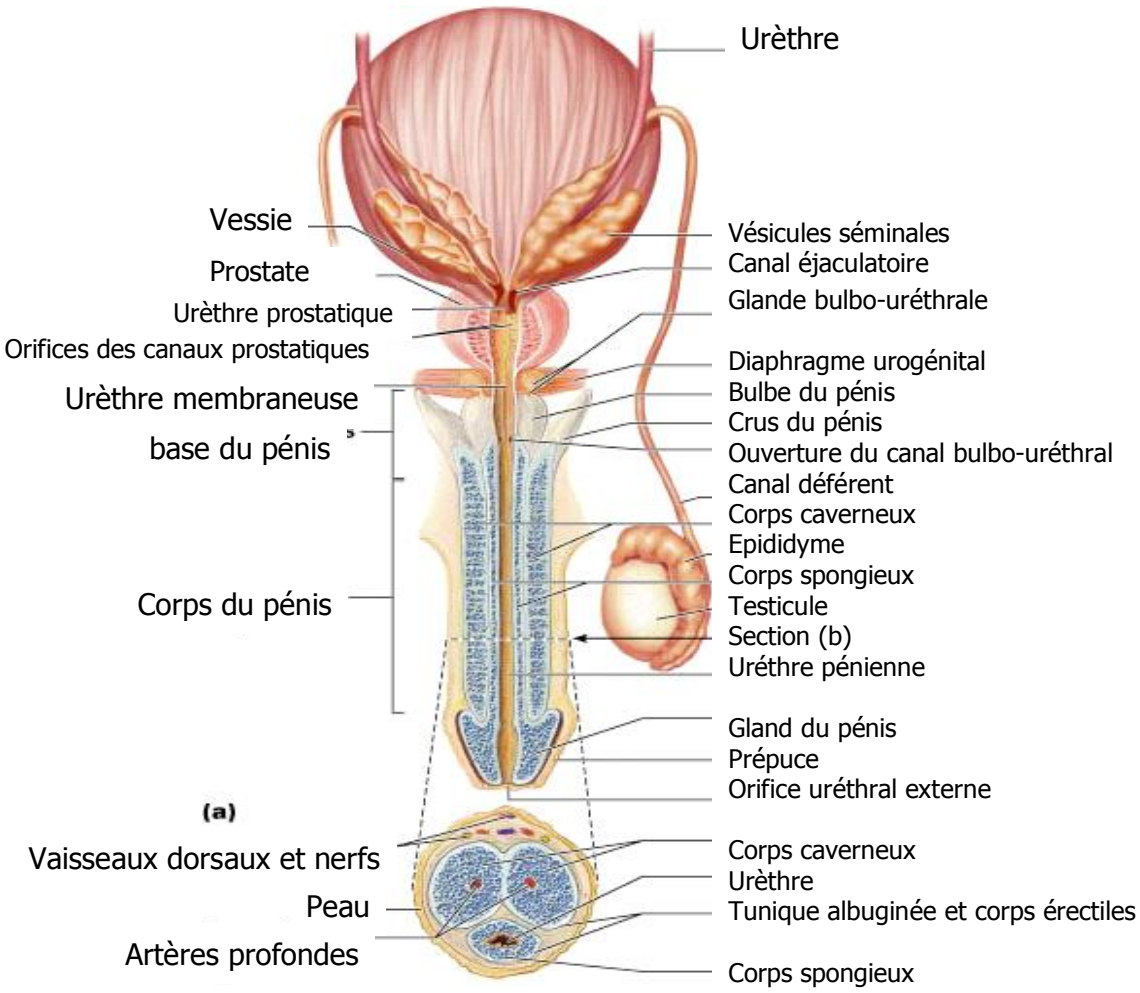


Figure 5.3 : Le pénis humain

Anatomie artérielle

La vascularisation artérielle de la verge est assurée par l'artère honteuse interne, branche de l'hypogastrique. Après avoir contourné l'épine sciatique à travers la grande échancrure, cette artère revient vers l'avant, en traversant les fosses ischio-rectales le long de l'obturateur interne, dans le canal d'Alcook. A ce niveau, elle change de direction pour gagner vers l'avant et le dedans la racine de la verge, en longeant l'aponévrose moyenne du périnée. A ce niveau, elle va se diviser en deux branches principales :

- l'artère périnéale superficielle ou périnéo-scrotale, qui va vascularisier essentiellement les tissus mous superficiels périnéaux et scrotaux.

- l'artère pénienne qui donnera les principales branches à destinée de la verge.

Les branches de l'artère pénienne sont les suivantes :

- l'artère bulbaire qui donne un fin bouquet de branches vasculaires à la face postérieure du bulbe.

- l'artère bulbo-urétrale qui va longer le corps spongieux jusqu'au gland et vasculariser ce dernier et la paroi urétrale ;

- l'artère dorsale de la verge qui chemine à la face dorsale du corps caverneux correspondant, entre le fascia de Buck, en dehors, et l'albuginée en dedans. Cette artère assure essentiellement la vascularisation des tissus superficiels de la verge et du gland. Elle donne parfois quelques branches à destinée des corps caverneux qui s'anastomosent avec l'artère centro-caverneuse.

- **l'artère centro-caverneuse** est en fait l'artère principale de l'érection qui assure le remplissage des corps caverneux. Elle chemine au centre du corps caverneux correspondant, parallèle à l'artère dorsale de la verge. Au cours de son trajet, elle donne de nombreuses branches appelées artères hélicines qui vont avoir une disposition radiaire vers la périphérie des corps caverneux, pour assurer le remplissage des sinusoïdes.

Cette anatomie artérielle est soumise à de nombreuses variations qui intéressent soit l'artère honteuse interne, soit les branches de l'artère pénienne et leur distribution.

Le sang parvient aux corps caverneux via une branche de l'artère pénienne : l'artère centro-caverneuse, l'artère principale de l'érection qui assure le remplissage des corps caverneux . Au cours de son trajet, elle donne de nombreuses branches appelées artères hélicines qui vont avoir une disposition radiaire vers la périphérie des corps caverneux, pour assurer le remplissage des sinusoïdes.

Anatomie veineuse

Le drainage veineux du pénis est relativement complexe, car il se distribue dans trois systèmes dont la répartition est ici aussi soumise à d'importantes variations.

- Le système veineux superficiel correspond au territoire de l'artère dorsale de la verge. Le sang veineux de ces tissus superficiels est drainé vers la veine dorsale superficielle,

unique, médiane et qui chemine en dehors du fascia de Buck. Cette veine peut se drainer soit vers les plexus pré-prostatiques, soit vers la veine honteuse externe et la saphène interne.

- **Le réseau veineux profond qui intéresse surtout le drainage du sang des corps caverneux. Le sang des sinusoïdes est drainé par de petites veines émissaires qui perforent l'albuginée et se jettent dans une veine circonflexe.** Ces veines circonflexes sont perpendiculaires au grand axe de la verge et échelonnées tout le long des corps caverneux. L'ensemble des veines circonflexes converge vers la veine dorsale profonde qui chemine avec les artères dorsales de la verge entre le fascia de Buck et l'albuginée. Cette veine dorsale profonde se draine vers les plexus pré-prostatiques, puis les veines honteuses internes et hypogastriques.

- Un système vasculaire postérieur, assuré par des veines caverneuses, qui drainent une portion plus ou moins importante postérieure des deux corps caverneux directement dans les plexus pré-prostatiques, puis les veines honteuses internes.

Mécanismes vasculaires

A l'état flacide, prédomine une contraction des cellules musculaires lisses, présentes au sein de la paroi des artères péniennes et dans les cloisons des sinusoïdes. Cette vasoconstriction restreint le débit sanguin de l'artère caverneuse et est responsable d'une diminution de l'apport artériel et d'une mauvaise distension des sinusoïdes qui restent vides. Cette absence de distension permet aux veines émissaires qui perforent l'albuginée de demeurer perméables et d'assurer un retour veineux normal.

Au cours de l'érection, survient une relaxation des cellules musculaires lisses responsable d'une vasodilatation artérielle augmentant le remplissage des sinusoïdes, et d'une distension des sinusoïdes. Ces phénomènes vont être responsables d'une augmentation de volume des corps caverneux qui vont étirer l'albuginée, en comprimant les veines émissaires qui assurent le drainage veineux. C'est donc l'augmentation de volume des corps caverneux qui assure l'occlusion veineuse et renforce le remplissage et la rigidité de la verge. L'augmentation de la pression intracaverneuse va être responsable d'une compression progressive des artères centro-caverneuses, diminuant alors l'apport artériel jusqu'à arriver à un équilibre de maintien de l'érection. La pression intracaverneuse augmente bien au-dessus de la pression systolique suite à la contraction réflexe des muscles ischio et

bulbocaverneux.

Neurophysiologie de l'érection

- *Contrôle nerveux périphérique (figure 5.4)*

Système nerveux sympathique

Les fibres préganglionnaires du système nerveux (SN) sympathique des nerfs qui innervent le pénis proviennent des neurones du segment de la mœlle thoracique T10 au segment L2 de la mœlle lombaire. Les fibres préganglionnaires forment des synapses avec les cellules ganglionnaires de la chaîne paravertébrale sympathique. Les axones post-ganglionnaires rejoignent le tractus urogénital via les nerfs pelviens, caverneux et pudendal. Des fibres préganglionnaires suivent les nerfs splanchniques lombaires et rejoignent les ganglions prévertébraux dans le plexus hypogastrique supérieur. Les nerfs hypogastriques contiennent des fibres post-ganglionnaires issues des ganglions prévertébraux ainsi que des axones pré-ganglionnaires qui passent à travers les ganglions prévertébraux pour établir des connexions dans le plexus pelvien. Les fibres post-ganglionnaires provenant du plexus pelvien et des ganglions pré et paravertébraux rejoignent le pénis via le nerf caverneux.

La détumescence résulte de l'innervation sympathique et peut être médiée par différentes voies périphériques. La stimulation de la chaîne lombaire sympathique, des nerfs hypogastriques ou des fibres sympathiques du nerf pudendal induit la détumescence. L'état flacide résulte de la contraction des muscles lisses des corps caverneux et des artères hélicines sous l'action de la noradrénaline sur les récepteurs α-adrénergiques, plus représentés que les récepteurs β-adrénergiques. Les antagonistes des récepteurs α-adrénergiques peuvent être une cause de priapisme. Le neuropeptide Y colocalisé avec la noradrénaline dans les neurones post-ganglionnaires participe avec la noradrénaline à la vasoconstriction de la plupart des vaisseaux sanguins.

Des études expérimentales ont montré que les voies sympathiques transmettent également des effets érectiles via les nerfs hypogastriques.

Système nerveux parasympathique

Les cellules préganglionnaires impliquées dans le contrôle parasympathique de

l'activité du pénis sont localisées au niveau des segments S2-S4 de la mœlle sacrée (chat). Les fibres préganglionnaires rejoignent le plexus pelvien via les nerfs pelviens. Les nerfs pelviens reçoivent également des fibres du SN sympathique. Les fibres des nerfs hypogastriques inférieurs rejoignent les nerfs pelviens pour former le plexus pelvien. Les fibres du SN autonome qui se projettent vers le pénis à partir du plexus pelvien constituent les nerfs caverneux.

Chez le chien, Eckardt (1863) a induit l'érection en stimulant des nerfs qui prennent naissance au niveau des 3 premières paires sacrées (nerfs de la surface rostro-médiane du muscle élévateur de l'anus). Les travaux d'Eckardt qui ont été confirmés par d'autres ont conduit au postulat selon lequel les fibres du SN parasympathique sacré des nerfs pelviens constituent le principal système efférent qui génère l'érection. L'activité du SN parasympathique induit une vasodilatation des vaisseaux sanguins péniens et une augmentation du débit sanguin. Des neurotransmetteurs (Acétylcholine, VIP, NO) sont libérés après stimulation des nerfs caverneux et induisent la relaxation des muscles lisses caverneux et artériolaires pour initier les évènements vasculaires.

Système nerveux somatique

Le nerf pudendal, composé de fibres efférentes qui innervent les muscles ischio et bulbo-caverneux, transporte également des informations afférentes des structures péniennes. Le nerf dorsal du pénis constitue la voie afférente pour le réflexe de l'érection. Chez le rat et le chat, ce nerf contient également des fibres efférentes en provenance de la chaîne ganglionnaire paravertérale. Les études réalisées chez l'animal suggère que les muscles bulbocaverneux et ischiocaverneux sont impliqués dans les mécanismes de l'érection. La stimulation du pénis au cours de l'activité sexuelle doit induire le réflexe bulbocaverneux, réflexe spinal avec des récepteurs au niveau du gland du pénis, les muscles qui répondent sont les muscles ischio et bulbo-caverneux.

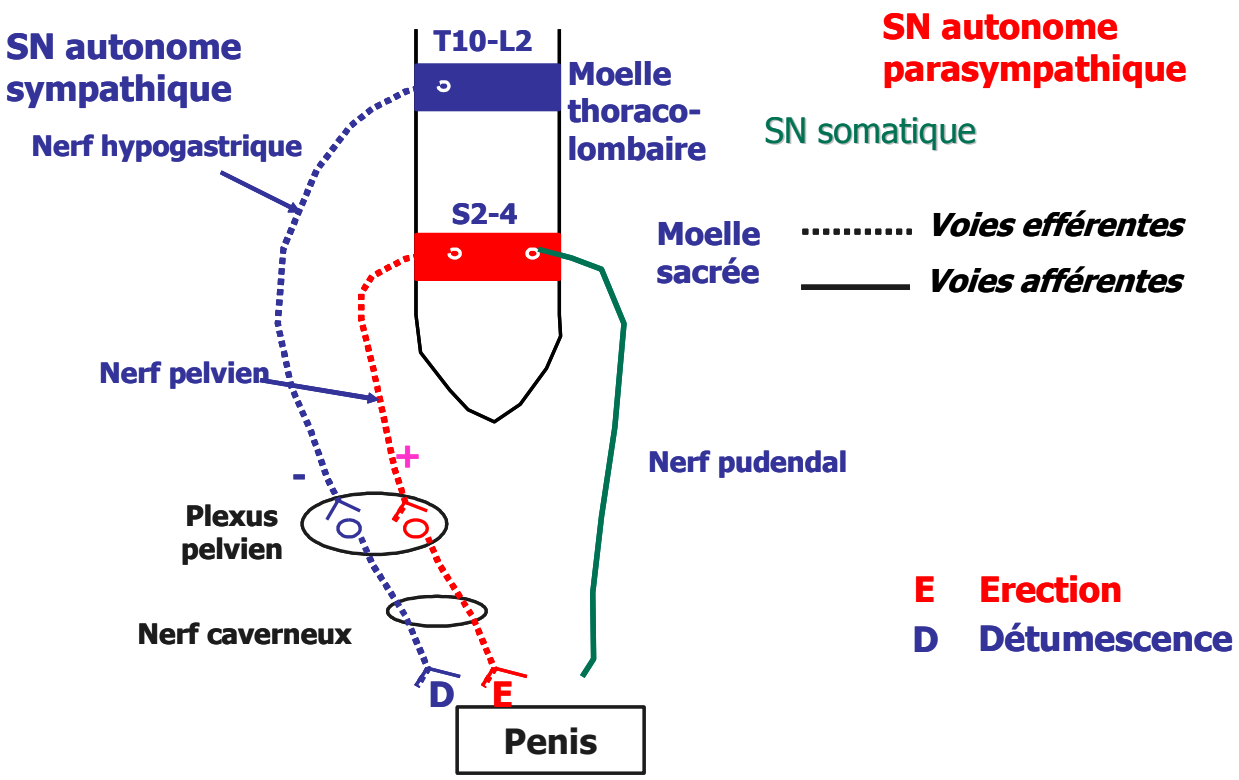


Figure 5.4 : Représentation schématique du contrôle nerveux périphérique de l'érection

- *Contrôle nerveux central*

L'érection peut être induite par 2 mécanismes nerveux centraux : psychogène et réflexogène. Tous ces mécanismes interagissent au cours de l'activité sexuelle mais nécessite une coordination complexe entre les commandes sympathiques, parasympatique et somatique. Les érections psychogéniques sont initiées par les centres supra-spinaux en réponse à un stimuli auditif, visuel, olfactif et sont probablement médiées par le SN sympathique. Les érections réflexogènes sont induites par la stimulation des récepteurs sensoriels concentrés dans le gland du pénis. Le nerf dorsal du pénis transmet une information afférente et les interneurones spinaux sont activés ainsi que les voies efférentes parasympathiques (arc réflexe situé au niveau sacré). Le cerveau semble exercer des influences stimulatrices et inhibitrices sur les mécanismes spinaux qui régulent les érections.

Les régions du SNC impliquées dans le contrôle de l'érection sont l'hypothalamus et le système limbique. Le neuro-médiateur qui favorise la contraction des cellules musculaires lisses, s'opposant à l'érection est essentiellement la noradrénaline. Les

neuro-médiateurs qui favorisent leur relaxation sont l'acétylcholine et le VIP (vasoactive intestinal peptide). L'acétylcholine libérée par les terminaisons parasympathiques va stimuler les cellules endothéliales qui vont libérer du monoxyde d'azote (NO) des espaces sinusoïdes. Le NO a pour effet de relâcher les cellules musculaires lisses en diminuant l'afflux intracellulaire de calcium. Cette action du NO est rendue possible par l'intermédiaire d'un second messager, la GTP, qui se transforme en GMP cyclique sous l'effet du NO (figure 5.5).

La fonction du corps caverneux

La contraction des cellules musculaires du corps caverneux résulte de l'activation de récepteurs membranaires spécifiques par des neurotransmetteurs libérés par les terminaisons des neurones du SN autonome ou par des substances vasoactives. Une augmentation du calcium intracellulaire est nécessaire pour la contraction musculaire. La concentration de calcium intracellulaire dépend de la libération du calcium contenu dans le réticulum sarcoplasmique sous l'influence de l'IP3 (inositol triphosphate) et du flux de calcium à travers les canaux calciques voltage dépendant. L'ouverture des canaux calciques résulte en un mouvement du calcium selon leur gradient électrochimique. Les canaux potassiques jouent un rôle important dans le flux de calcium transmembrannaire via la modulation du potentiel de repos. A la différence du calcium, l'ouverture des canaux potassiques va conduire à un flux des ions potassiums vers l'extérieur de la cellule selon leur gradient électrochimique. Ce mouvement des charges positives à l'extérieur de la cellule va conduire à une hyperpolarisation et à la diminution résultante de la probabilité d'ouverture des canaux calciques et donc une réduction de l'entrée de calcium conduisant à la relaxation des fibres musculaires. L'activité des canaux ioniques dépend des molécules second messagers. Ainsi, la production d'AMPc induite par l'activation des récepteurs du VIP (polypeptide vasoactif) ou des prostaglandines E1 libérés localement et l'augmentation des concentrations intracellulaires de GMPc induite par la libération de NO (monoxyde d'azote) par les terminaisons nerveuses ou cellules de l'endothélium des vaisseaux sanguins sont les stimuli primaires de la relaxation des cellules musculaires du corps caverneux.

L'augmentation des concentrations intracellulaires d' AMPc et de GMPc conduit respectivement à l'activation des protéine kinase A et G qui ont des effets opposés à la PKC. Leur action principale est de réduire la probabilité d'ouverture des canaux

calciques et d'augmenter la probabilité d'ouverture des canaux potassiques via la phosphorylation de résidus d'acides aminés spécifiques des canaux calciques et potassiques. Le Viagra[R] (sildenafil) est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5, enzyme qui inactive le GMPc présente au niveau corps caverneux, d'où l'augmentation des concentrations intracellulaires de calcium et l'amplification des effets relaxants .

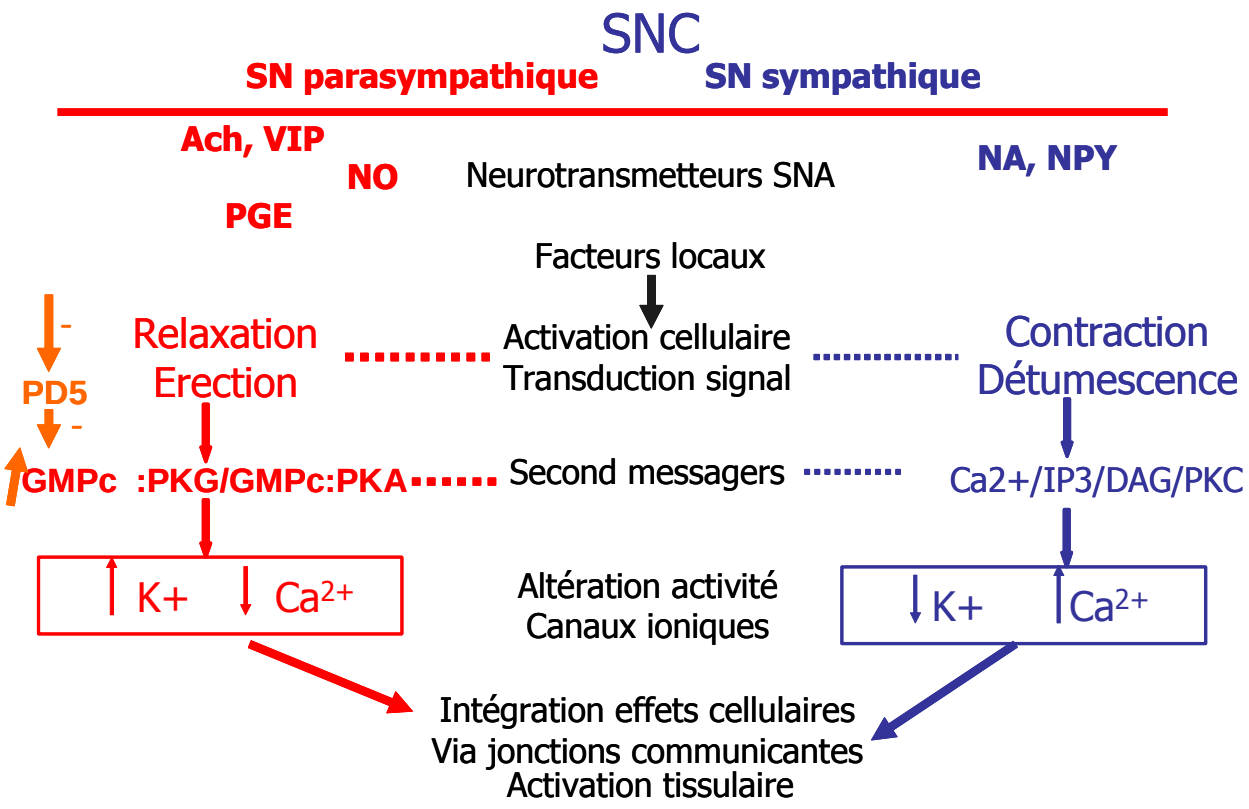


Figure 5.5 : Représentation schématique des mécanismes de contrôle de l'érection.

<u>Contrôle hormonal de l'érection</u>

Les effets périphériques des hormones sexuelles sur la musculature lisse du pénis n'ont pas été établis. Les effets de la castration et d'une hormonothérapie sur le contrôle de l'érection par le SN autonome ont été étudiés chez le chien et le rat. Les résultats obtenus chez le chien suggèrent que la castration et les faibles concentrations plasmatiques en testostérone qui en résultent n'affectent pas la capacité érectile du pénis via des effets sur les nerfs périphériques ou les corps caverneux. Chez la rat, la diminution de la réponse érectile induite par la castration est restaurée par la testostérone. Selon ces études, il a été conclu que la testostérone augmente la réponse érectile à une stimulation du nerf caverneux en agissant sur les

neurones post-ganglionnaires parasympathiques.

La testostérone augmenterait la sensibilité de l'animal aux stimuli extérieurs (visuels, olfactifs, tactiles) et en réduirait le seuil d'activité.

3. L'éjaculation

Les glandes annexes

Les sécrétions des glandes annexes constituent environ les trois quarts du plasma séminal d'un éjaculat. Elles forment donc l'essentiel du milieu dans lequel sont suspendus les spermatozoïdes émis. La **prostate** est présente chez tous les mammifères, les vésicules séminales sont absentes chez les marsupiaux, les cétacés et les carnivores et même quelques primates. Les **glandes de Cowper** sont généralement présentes. Les **glandes préputiales ou de Tyson** ne sont individualisées que chez quelques mammifères : elles sont la source de phéromones, véhicules de l'effet mâle dans les interactions sexuelles chez le rat, la souris et le verrat (tableau 8).

Glandes annexes / Espèces	Prostate	Glandes vésiculaires ou vésicules séminales	Glandes bulbo-urétrales ou de Cowper	Glandes urétrales ou de Littré	Glandes préputiales ou de Tyson
Cheval	+	+	+	-	-
Ruminants	+	+	+	-	-
Verrat	+	+	+	-	+
Chien	+	-	-	-	-
Chat	+	-	+	-	-
Rongeurs	+	+	+	-	+
Lapin	+	+	+	-	+

Tableau 1 : Les glandes annexes chez plusieurs mammifères

Chez l'homme toutes les catégories sont représentées. Leur développement et leurs activités sécrétoires sont androgéno-dépendantes. Chez le rat, la prolactine renforce

l'action de la testostérone. Aucun rôle précis ne peut être attribué aux glandes annexes puisqu'il n'y a pas de différence de taux de fécondation entre les spermatozoïdes prélevés dans la queue de l'épididyme et ceux éjaculés. Il est même nécessaire d'éliminer le plasma séminal pour obtenir la fécondation *in vitro*.

Définition et mécanismes

L'éjaculation est définie comme l'expulsion du fluide séminal par le méat uréthral. Elle comprend 2 phases : une phase d'émission et une phase d'expulsion qui sont médiées par les réflexes spinaux. L'émission implique la sécrétion de fluide séminal par les glandes annexes, la contraction des fibres lisses de l'épididyme qui contient les spermatozoïdes et la fermeture du col de la vessie et du sphincter urétral externe. L'expulsion est produite par les contractions rythmiques des muscles lisses de l'urètre et des muscles bulbo-spongieux.

Lorsque la pression spermatique devient trop importante, le sphincter se relâche et le sperme est projeté avec force. Chez le taureau, le bouc et le bélier, l'émission est très brève (1 vingtaine de s). C'est le cas également chez le lapin et le chat. Les contractions musculaires et les relâchements du sphincter pouvant être rythmiques, le sperme est alors émis en saccades. C'est le cas chez l'homme où l'émission est plus longue que chez le taureau. Chez le porc, l'éjaculation peut se prolonger pendant plus d'un quart d'heure (volume de sperme supérieur à 200ml).

Dans les intervalles du coït, les spermatozoïdes, formés de manière continue, avancent par leurs mouvements propres et aidés par l'action des cils vibratiles de l'épididyme. Au cours du coït, les fibres lisses de l'épididyme et du canal déférent se contractent et font progresser le sperme vers l'urètre. Grossi par les sécrétions des vésicules séminales et de la prostate le sperme s'accumule dans la portion urétrale comprise entre le sphincter urétral et le verumontanum dont l'érection ferme le passage vers la vessie.

A un certain moment du coït, sous l'effet de la pression du liquide et de réflexes nouveaux (réflexes moteurs), dont les voies centripètes et centrifuges empruntent les nerfs honteux, le sphincter de l'urètre est forcé et le sperme est projeté avec force dans l'urètre antérieur. Le relâchement du sphincter et les contractions des muscles ischio-caverneux et bulbo-caverneux qui se produisent de façon rythmique permettent au sperme de s'échapper par jets saccadés.

L'éjaculation terminée, au bout d'un temps variable, la vaso-dilatation diminue et le

tonus vasoconstricteur reprend son activité prépondérante : c'est la détumescence de la verge et la disparition de l'érection

Chez le chien

Si la femelle reçoit le mâle, elle dévie sa queue sur le côté, accepte le chevauchement et effectue quelques mouvements saccadés du bassin. Le mâle pénètre la femelle alors que l'érection est encore incomplète, l'intromission du pénis étant rendue possible par la présence de l'os pénien rigidifiant le pénis. L'érection ne se complète qu'une fois l'intromission accomplie.

L'éjaculation se déroule en **trois phases**:

-une **phase urétrale**, pauvre en spermatozoïdes, de couleur claire, émise en quelques secondes,

-une **phase spermatique**, de couleur blanche, dont l'émission est brève. Cette fraction du sperme est recueillie dans le cadre des inséminations artificielles,

-une **phase prostatique**, dont la durée d'émission est la plus longue, de quelques minutes à une demi-heure et dont le volume représente 90 % de l'éjaculat. C'est durant cette phase que le mâle "enjambe" la femelle pour se retourner et se retrouver en position opposée à elle.

Contrôle nerveux de l'éjaculation

Les mécanismes parasympathiques jouent un rôle important dans la sécrétion du fluide séminal alors que le SN sympathique contrôle la contraction des cellules musculaires du gland.

Le réflexe d'éjaculation utilise les mêmes voies sensitives que celui de l'érection : toutefois, la zone réflexogène de l'éjaculation est plus spécialement localisée au pénis. Les voies motrices sont ortho-sympathiques pour la contraction des muscles lisses et elles passent par le plexus hypogastrique ; les fibres motrices de la musculature striée (muscles du périnée-bulbo-caverneux) proviennent du nerf honteux. Les centres médullaires se trouvent légèrement plus haut que pour l'érection (entre L4 et L5). C'est ainsi que Laplaud et Thibaut ont pu mettre au point une électrode bipolaire qui introduite dans le rectum est capable de stimuler les centres médullaires et d'induire l'éjaculation.

La mise en évidence de fibres cholinergiques et de cholinestérase au niveau des voies efférentes du tractus génital mâle laisse supposer une part d'intervention du parasympathique dans l'éjaculation. Diverses recherches ont d'ailleurs été faites quant à l'action des agents pharmacodynamiques spécifiques du parasympathique sur le volume, la concentration et la composition du sperme.

L'atropine réduit le volume et la concentration de l'éjaculat tant chez le verrat que chez le taureau, tandis que la pilocarpine produit l'effet inverse

3. Modalités de l'accouplement

L'insertion du pénis peut comporter un bref contact génital suivie d'une éjaculation immédiate (bison, bélier et autres ongulés) ou consister en une longue connexion ou encore comporter une série de contacts brefs avant que l'éjaculation ait lieu.

Chez **l'étalon**, le coït ne dure qu'un temps très bref, environ 30 secondes, et l'éjaculation peut être suivie d'après les mouvements de la queue qui s'élève et s'abaisse sous l'action des contractions du muscle de l'anus et de la verge. Aussitôt après l'éjaculation, l'étalon se laisse retomber sur le sol.

Chez les **bovins**, le coït est très bref, l'éjaculation se produit aussitôt après le saut et elle se traduit par une brusque poussée vers l'avant. Comme chez les bovins, le colt est rapide chez le **bélier** et chez le **bouc.**

Chez le **porc,** l'accouplement est de longue durée ; la quantité de sperme éjaculée est particulièrement importante (150 à 250 ml) aussi est-il nécessaire de limiter les saillies au cours d'une même journée pour éviter l'épuisement des vésicules séminales.

chez le **chien**, l' érection se poursuit dans le vagin; le renflement postérieur du bulbe caverneux se gonfle fortement et s'applique très étroitement contre la paroi vaginale de manière telle que le pénis se trouve coincé dans le vagin et ne peut se déplacer. La première phase du coït est ainsi terminée. Le mâle descend alors du dos de la femelle en passant un des membres postérieurs au-dessus du pénis ainsi rivé dans le vagin, puis il se tourne du côté opposé de manière telle que les deux partenaires se trouvent alors opposés par leur face postérieure. Cette deuxième phase du coït, dite "phase d'accrochage" peut durer un certain temps (1/2 heure) et c'est au cours de cette phase qu'a lieu l'éjaculation.

Le **chat** appuie fortement sur le dos de la femelle, la colle littéralement sur le sol ce qui l'amène à s'étendre et à écarter les membres postérieurs. Tout en la maintenant

agrippée par la nuque, le mâle exécute des mouvements des lombes qui ont pour effet d'amener le pénis au niveau de la vulve dans laquelle il pénètre suivant une direction de haut en bas. Du fait du recouvrement du pénis par des épines cornées, les mouvements de va et vient effectués par le mâle sont douloureux pour la femelle qui en témoignent par de fortes manifestations vocales, dites "cris d'accouplement". L'éjaculation et le retrait du pénis se produisent très rapidement.

L'accouplement est très rapide chez le **lapin** ; il s'accompagne d'un cri poussé par le mâle lequel se retire rapidement et se jette de côté après l'éjaculation. Une nouvelle copulation peut avoir lieu immédiatement

CHAPITRE VI. RAPPROCHEMENT DES GAMETES ET FECONDATION

Le terme gamète désigne les cellules germinales différenciées qui possèdent un nombre haploïde de chromosomes et sont capables d'initier la formation d'un nouvel individu par fusion avec un autre gamète. Au moment de l'ovulation, l'ovocyte II émis est un gamète qui est au stade de la métaphase de la deuxième division de la méiose. La méiose reprend après la pénétration du spermatozoïde à travers la membrane vitelline. Les spermatozoïdes au moment de l'éjaculation sont aussi des gamètes car ils sont issus de la méiose.

Dans les systèmes de reproduction sexuée, la fécondation est l'étape qui assure la création d'un nouvel individu à partir de 2 gamètes, mâle et femelle. Elle peut se définir comme l'ensemble des transformations qui se produisent dans l'œuf suite à l'interaction et à la fusion des gamètes et qui aboutissent à l'association des 2 lots haploïdes de chromosomes d'origine maternelle et paternelle. Chez les mammifères, la fécondation se produit dans la partie supérieure de l'oviducte où les spermatozoïdes entrent en contact avec les ovocytes ovulés. Le transport des gamètes a lieu essentiellement dans l'oviducte car les spermatozoïdes sont transportés jusqu'au site de fécondation et le zygote est transporté de l'oviducte vers l'utérus (site d'implantation).

I- ASPECTS ANATOMIQUES

L'appareil génital (l'oviducte, l'utérus et une partie du vagin) a pour origine embryologique les canaux de Müller. Au cours du développement de l'appareil génital femelle, le canal de Wolf dégénère en raison de l'absence d'androgènes.

1. Le col de l'utérus ou cervix

Le tableau 9 donne les caractéristiques du sperme de plusieurs espèces. Au cours du coït, une quantité variable de sperme est déposé soit dans le vagin (Femme, vache, brebis, lapine, carnivores) soit dans l'utérus (jument, truie, ratte, souris). Chez certains rongeurs, le produit de sécrétion d'une des glandes génitales (i.e. la glande de coagulation ou "coagulating gland") coagule après l'accouplement, formant un bouchon qui remplit le vagin (vaginal plug).

Espèce	Intromissions nombreuses	Durée	Pénis retenu (après ejaculation)	Site insemination	Volume sperme (ml)
Taureau	Non	5-10 s	Non	Vagin	5-8
Bélier	Non		Non	Vagin	0.8-1.2
Bouc	Non		Non	Vagin	1
Verrat	Non	4-6 min	Non	Utérus	150-300
Etalon	Non	40 s	Non	Utérus	40-100
Chien	Non	30-40 min	Oui (15 min)	Utérus ou vagin	2-30
Chat	Non	5-10 s	Non	Utérus ou vagin	0.01-0.3
Rat	Oui (15-18)		Non	Utérus	0.1
Souris	Oui		Non	Utérus	0.1
Cobaye	Non		Non	Utérus	0.4-0.8
Hamster	Oui	30 min	Non	Utérus	0.15
Lapin	Non	5-10 s	Non	Vagin	0.4-6

Tableau 1 : Caractéristiques du sperme chez différentes espèces mammifères

Lorsque l'éjaculation projette le sperme directement dans l'utérus, le canal cervical ne représente pas une barrière au transport du sperme, tandis que chez la plupart des mammifères dont la femme, le sperme est déposé dans le vagin à proximité du col de l'utérus. Par conséquent, chez ces espèces, le col est traversé par les spermatozoïdes après le coït.

La paroi du col de l'utérus très épaisse par rapport à la lumière est bordée par une muqueuse plissée renfermant des cellules sécrétrices et des cellules ciliées. La tunique externe du col, composée de plusieurs couches renferme des fibres musculaires lisses dont les faisceaux sont emballée dans du collagène.

2. L'utérus

Selon les espèces, l'utérus se présente sous différentes formes anatomiques. Ces différences anatomiques ont des incidences sur les fonction utérines:

- La migration transutérine des blastocystes a peu de chances de se réaliser dans l'utérus double à la différence de l'utérus à 2 cornes.

- Les portées de grande taille s'observent chez les femelles dont l'utérus est double et constitué de 2 longues cornes (truie, chienne). L'utérus simple ou à 2 cornes courtes

(juments, ruminants), est plutôt adapté pour porter 1 à 2 fœtus.

3. L a trompe utérine ou oviducte

Le pavillon, l'ampoule et l'isthme constituent des régions de l'oviducte morphologiquement et histologiquement identifiables. Malgré des différences marquées entre les espèces, ces 3 régions conservent des caractéristiques identiques chez toutes les espèces. La jonction isthme-ampoule (JIA) ne présente aucun caractère particulier, on lui attribue un rôle de barrière dans la descente des œufs. La jonction utéro-tubaire (JUT) présente une anatomie qui varie en fonction des espèces selon la position d'entrée de la trompe dans l'utérus.

La muqueuse tubaire est constituée d'un épithélium cylindrique simple reposant sur un chorion conjonctif richement vascularisé. Elle forme des replis de hauteur et de complexité variables selon les segments et les espèces. Ainsi, ces replis hauts et complexes dans le pavillon et l'ampoule, se raccourcissent et se simplifient dans l'isthme. Tout au long des oviductes, une couche musculaire circulaire entourant la muqueuse, s'épaissit de la jonction isthme-ampoule à la jonction utéro-tubaire. Elle est doublée d'une couche externe constituée de bandelettes longitudinales.

II- TRANSPORT ET SURVIE DES SPERMATOZOÏDES DANS LE TRACTUS GENITAL FEMELLE

1. Motricité et transport des spermatozoïdes dans l'utérus

Sur plusieurs millions ou milliards de spermatozoïdes déposés dans le vagin ou l'utérus, généralement moins de mille parviennent à l'ampoule tubaire, lieu de la fécondation (tableau 2). L'élimination se fait principalement dans le vagin par phagocytose et le long du tractus utéro-tubaire. Une partie se retrouve dans la cavité péritonéale via l'ouverture du pavillon où ils finiront par être phagocytés.

Espèce	Nb de spermatozoïdes par éjaculat	Site du dépôt	Nb de spermatozoïdes dans l'ampoule
Souris	50.000.000	utérus	<100
Rat	58.000.000	utérus	500
Cobaye	80.000.000	vagin+utérus	25-50
Lapin	280.000.000	vagin	250-500
Furet	-	utérus	18-1600
Chien	18.000.000.000	vagin	
Chat	-	vagin	
Taureau	3.000.000.000	vagin	<100
Etalon	9.000.000.000	utérus	
Bélier	1.000.000.000	vagin	600-700
Verrat	8.000.000.000	utérus	1.000-5.000
Homme	280.000.000	vagin	200

Tableau 2 : Nombre de spermatozoïdes éjaculés et endroit du dépôt

Après le coït, les spermatozoïdes atteignent l'ampoule de l'oviducte en quelques minutes, soit beaucoup plus rapidement que ne le permettrait leur motilité propre (tableau 3).

Espèce	Durée
Souris	15 min
Ratte	15-30 min
Hamster	2-60 min
Lapine	quelques min
Cochon d'Inde	15 min
Chienne	2 min-quelques h
Truie	15 min
Vache	2-13 min
Brebis	6 min-5 h
Femme	5-68 min

Tableau 3: Durée de l'intervalle de temps qui sépare le coït et l'arrivée des spermatozoïdes dans l'oviducte

Ce phénomène est observé aussi bien chez les rongeurs où la semence est déposée directement dans l'utérus que chez les primates où le col fait obstacle à un tel dépôt. Les spermatozoïdes issus de cette première vague ne survivront pas chez les espèces où l'accouplement précède l'ovulation. A la suite de ce transport rapide, suit une phase de transit plus lente : les spermatozoïdes s'accumulent dans les premiers centimètres de l'isthme qui servent alors de réservoir pour assurer un flux continu vers l'ampoule. Leur mouvement ascendant pourrait être initié par l'entrée des produits de l'ovulation (ovocyte, liquide folliculaire) dans l'oviducte.

Il n'existe pas de description fine de la motricité du tractus génital en relation avec la remontée des spermatozoïdes. Par contre, chez la brebis, l'enregistrement de l'activité électrique du myomètre a apporté des résultats originaux et conduit à l'élaboration d'un **nouveau concept concernant le rôle conjoint des motricité utérine et cervicale dans la sélection et le transport des spermatozoïdes** (figure 6.1).

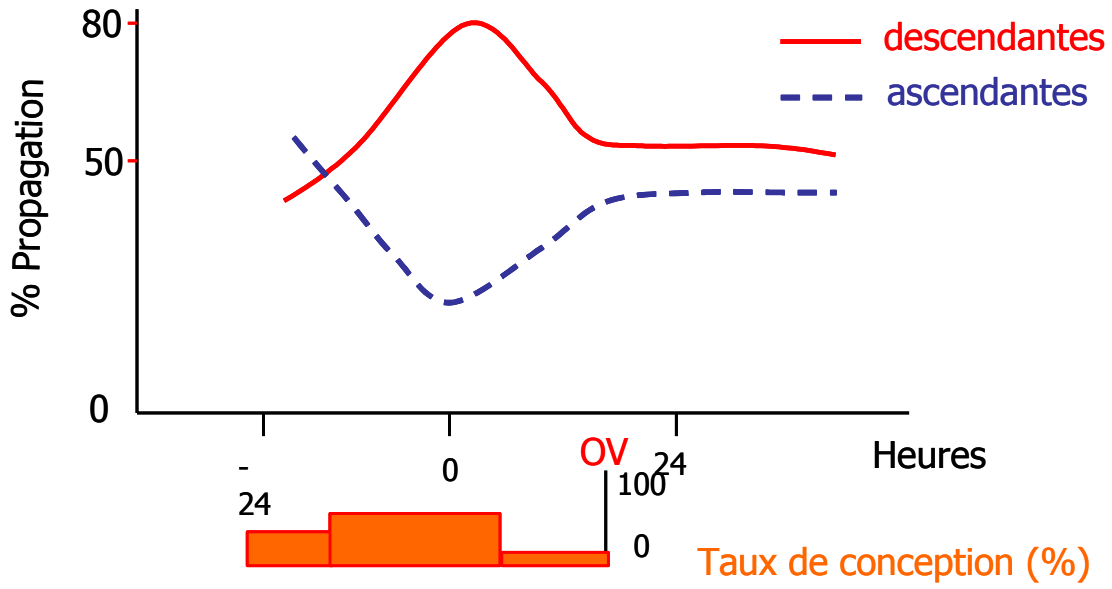


Figure 6.1 : Représentation des événements de la période périovulatoire du cycle œstral de la brebis. Pourcentage de contractions ascendantes et descendantes le long de la corne utérine et aspects physiologiques

Brièvement, dans cette espèce, on a longtemps pensé que l'utérus par ses contractions ascendantes assurait la remontée des spermatozoïdes. Or l'étude précédemment citée a montré qu'au cours de la période qui précède l'ovulation, la majorité des contractions utérines sont descendantes c'est à dire qu'elles se propagent de la jonction utéro-tubaire vers le cervix. Ces contractions s'opposent à l'ascension des spermatozoïdes, en les ramenant dans le col et à terme, seuls les plus vigoureux reviennent dans la cavité utérine, assurant ainsi une véritable sélection des

spermatozoïdes. En effet, l'accouplement réalisé pendant cette période se traduit par un taux de conception élevé. Quand l'ovulation est imminente, la proportion de contractions descendantes est identique à celle des ascendantes, ainsi, pendant cette période, les spermatozoïdes sont rapidement propulsés vers l'ampoule.

En plein œstrus, la motricité de l'utérus n'aurait donc pas pour conséquence la propulsion rapide de gros paquets de spermatozoïdes mais permettrait de sélectionner les spermatozoïdes les plus vigoureux.

- **La capacitation**

Le spermatozoïde des mammifères provenant de la queue de l'épididyme ou éjaculé ne peut exprimer sa fécondance qu'après un séjour de plusieurs heures dans les voies génitales de la femelle. Les changements que doit subir le spermatozoïde pour acquérir la capacité à féconder un ovocyte sont qualifiés de capacitation.

La capacitation consiste dans un premier temps à l'élimination du plasma séminal. In vivo, les spermatozoïdes quittent le plasma séminal pour les sécrétions génitales femelles. La capacitation implique également des changements membranaires, des changements de mobilité : l'amplitude du battement du flagelle est augmentée, il en résulte un battement de la tête, et enfin des changements métaboliques.

La capacitation demande au plus 6-8 heures et le spermatozoïde peut survivre plusieurs jours voire plusieurs semaines dans des sites privilégiés : jonction utéro-tubaire, isthme. Les sécrétions utérines et tubaires possèdent donc une double potentialité : assurer la capacitation tout en permettant une longue survie. Ainsi, la durée de vie des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle chez la plupart des mammifères de laboratoire présente de grandes variations entre les espèces : de 6-12 heures chez le rat, elle atteint 135 jours chez la chauve-souris.

2. Sécrétions utérines lors de la remontée des spermatozoïdes

La nature des sécrétions utérines a été peu étudiée La sécrétion utérine doit dans un premier temps participer au lavage et au conditionnement du spermatozoïde qui a séjourné pendant un temps parfois long dans un environnement qui est le produit des sécrétions testiculaires et des glandes annexes, fortement inhibitrices de son métabolisme.

La volume des sécrétions utérines est maximal au moment de l'œstrus (quelques mL).

La composition chimique résulte de l'activité sécrétrice de l'épithélium endométrial et de la filtration de composés sériques.

Il ne semble pas y avoir de synthèses de protéines spécifiques à rôle clairement défini, lors de la remontée des spermatozoïdes dans l'utérus. L'équipement enzymatique du fluide utérin est très complet. Les enzymes protéolytiques présentes aident sans doute à l'élimination des composés de surface du spermatozoïde, préparant ainsi le processus de capacitation.

Les estérases et osidases peuvent permettre une fourniture permanente de composés de faible poids moléculaire, directement assimilables par le spermatozoïde. Le volume de liquide, relativement important, associé à son mouvement de va et vient sous l'effet des contractions, augmente l'efficacité des actions enzymatiques.

3. Rôle de l'oviducte dans la remontée des spermatozoïdes

Durant la période péri-ovulatoire, seulement quelques milliers de spermatozoïdes sont présents dans l'oviducte, ce qui ne représente qu'une fraction de ceux qui atteignent la partie supérieure de l'utérus. Cette réduction peut être expliquée par l'anatomie de la jonction utéro-tubaire et de la partie proximale de l'isthme.

En effet, chez certaines espèces, la jonction utéro-tubaire empêche la remontée des spermatozoïdes dans l'isthme sous l'effet des contractions utérines. Ce système de valve limite certainement le nombre de spermatozoïdes entrant dans la trompe. Dans toutes les espèces, les spermatozoïdes sont immmobiles dans l'isthme. Cette immobilisation serait due à la présence dans cette partie de la trompe d'un mucus riche en glycoprotéines visqueuses. Elles assureraient ainsi le stockage dans l'isthme de spermatozoïdes sous une forme non hyperactivée leur conférant une survie prolongée. Quoiqu'il en soit, ceux qui échappent à l'isthme sont hyperactivées dans l'ampoule.

III- LA FECONDATION

La fécondation est la fusion du gamète mâle avec le gamète femelle. Cette fusion aboutit à la formation d'une cellule unique : le zygote (ou embryon de stade 1 cellule). Elle a lieu dans l'ampoule de l'oviducte chez les mammifères et dans l'infundibulum chez les oiseaux. La fécondation est donc précédée par la libération de l'ovule : c'est la ponte ovulaire ou ovulation et la libération des spermatozoïdes ou éjaculation. La

rencontre des deux gamètes s'opère à l'issue d'une insémination naturelle appelée aussi accouplement (ou coït) ou à l'issue d'une insémination artificielle (*in vivo* dans le tractus génital de la femelle ou *in vitro* en "éprouvette"). Chez la plupart des mammifères, si la rencontre n'a pas lieu dans les heures qui suivent leur libération, les gamètes dégénèrent (tableau 12).

ESPECE	Gamète mâle (en h)	Gamète femelle (en h)
Souris	6	12
Rat	14	12-14
Cobaye	21-22	20
Hamster		5-12
Furet	36-**126**	36
Lapin	30-32	
Chat		
Chien	48	**96**
Porc		20
Mouton	30-48	15-24
Vache	28-50	22-24
Cheval	**144**	24
Humain	24-48	24
Macaque		24
Chauve-souris	**3.240 (135 jours)**	

Tableau 4 : Durée de fertilité des gamètes

1. Pénétration du cumulus oophorus

Chez la plupart des mammifères euthériens, l'ovocyte ovulé est entouré d'un cumulus expansé constitué de cellules et d'une matrice riche en acide hyaluronique. Cependant, chez certaines espèces (vache, brebis, chèvre), le cumulus est rapidement dispersé après l'ovulation et les spermatozoïdes entrent directement en contact avec la zone pellucide de l'ovocyte. Le cumulus lorsqu'il est présent, n'est traversé que par les spermatozoïdes qui sont capacités. On a cru pendant longtemps que seuls les spermatozoïdes qui avaient fait leur réaction acrosomique étaient capables de traverser le cumulus; ceci parce que la hyaluronidase libérée lors de la réaction acrosomique était supposée faciliter leur passage en hydrolysant la matrice extracellulaire riche en acide hyaluronique. Des études *in vitro* chez les rongeurs ont montré qu'il n'en était rien. Pratiquement tous les spermatozoïdes qui atteignent la

zone pellucide ont un acrosome intact. La hyaluronidase associée en faible quantité à la membrane externe du spermatozoïde pourrait faciliter leur pénétration, elle n'est cependant pas indispensable.

2. Interactions du spermatozoïde et de la zone pellucide

Avant de pouvoir la pénétrer, le spermatozoïde doit se fixer à la surface de la zone pellucide et effectuer la réaction acrosomique.

Fixation du spermatozoïde

La zone pellucide reconnaît et fixe spécifiquement les spermatozoïdes de la même espèce lorsqu'ils sont capacités. L'adhésion se produit par interaction entre des molécules situées d'une part à la surface du spermatozoïde, et d'autre part, à la surface de la membrane pellucide. Chez la souris, des sites de reconnaissance spermatique de la zone pellucide ont été été identifiés; il s'agit de glycoprotéines spécifiques qui assurent la reconnaissance et l'adhésion.

Le spermatozoïde lorsqu'il est fixé à la membrane pellucide effectue sa réaction acrosomique; ce qui a pour effet d'exposer sa membrane acrosomique interne.

Induction de la réaction acrosomique

Avant la réaction, l'acrosome est intact. D'un point de vue morphologique, la réaction acrosomique est caractérisée par la fusion progressive de la membrane plasmique et de la membrane acrosomique externe du spermatozoïde. Cela donne lieu à la formation de vésicules mixtes et de trous par lesquels, le contenu de l'acrosome, hydrolysé par les enzymes acrosomiques, est libéré. Les vésicules membranaires sont abandonnées à la surface de la zone pellucide lorsque le spermatozoïde pénètre celle-ci, sa membrane acrosomique interne se trouve alors exposée. La réaction acrosomique est un phénomène rapide. Chez les rongeurs, elle se produit dans les 10-15 minutes qui suivent l'attachement à la zone pellucide. Elle est dépendante des ions Ca^{++}, elle s'accompagne toujours d'une élévation du Ca intracellulaire.

La réaction acrosomique est induite par les glycoprotéines de la zone pellucide.

La pénétration de la zone pellucide

Le spermatozoïde qui a effectué sa réaction acrosomique abandonne les vésicules

membranaires à la surface de la membrane pellucide puis traverse cette enveloppe en suivant un trajet oblique. Il est alors animé d'un mouvement qui lui confère une force propulsive importante. La pénétration met en jeu à la fois un processus mécanique et un processus enzymatique : en clivant des molécules de la zone pellucide, les enzymes libérées au moment de la réaction acrosomique peuvent faciliter le passage du spermatozoïde à travers cette enveloppe. Ainsi, la hyaluronidase hydrolyse l'acide hyaluronique contenu dans les mailles de la zone pellucide; l'acrosine peut hydrolyser partiellement des glycoprotéines de la zone pellucide.

Fusion des gamètes

Le spermatozoïde après avoir franchi la zone pellucide , pénètre dans l'espace périvitellin et entre en contact avec la membrane plasmique de l'ovocyte. Il s'immobilise alors et les deux gamètes fusionnent.

La fusion se produit entre la membrane plasmique de l'ovocyte et celle du spermatozoïde. La membrane plasmique du spermatozoïde est intégrée à celle de l'ovocyte au cours de la fusion. Par contre, la membrane acrosomique interne est incorporée dans le cytoplasme de l'ovocyte en même temps que le noyau du spermatozoïdes. L'enveloppe nucléaire disparaît rapidement après la fusion et la chromatine mâle commence à se décondenser. Chez les mammifères, à part quelques très rares exceptions, le flagelle est entièrement incorporé dans l'œuf.

- **Activation de l'ovocyte**

L'activation de l'ovocyte par le spermatozoïde entraîne des modifications de son métabolisme, ainsi que des remaniements cellulaires importants qui se manifestent par l'expulsion des granules corticaux et l'achèvement de la deuxième division de la méiose.

Exocytose des granules corticaux

Les granules corticaux sont présents dans l'ovocyte de tous les mammifères, ils sont alignés le long de la membrane plasmique. Leur contenu est libéré dans l'espace périvitellin au moment de la fécondation. Les granules corticaux contiennent entre

autre des enzymes hydrolytiques qui modifient la zone pellucide en la rendant impénétrable par des spermatozoïdes surnuméraires. L'exocytose des granules corticaux joue ainsi un rôle prépondérant dans la défense de l'ovocyte contre la pénétration de plusieurs spermatozoïdes (polyspermie). Ce blocage n'est pas limité à la zone pellucide; il intervient également au niveau de la membrane plasmique de l'ovocyte.

Achèvement de la seconde division méiotique de l'ovocyte et expulsion du deuxième globule polaire.

L'ovocyte ovulé est bloqué en métaphase de la deuxième division. Sous l'effet de l'activation, il termine sa seconde division méiotique, passe en anaphase et en télophase, puis se divise en donnant deux cellules de taille inégale : l'œuf et le deuxième globule polaire, contenant chacune la même quantité d'ADN maternel.

Lorsque l'œuf est en télophase II; un lot de chromatine femelle (Ch) se trouve dans le globule polaire en cours de formation (GP), tandis que l'autre reste dans l'œuf (OV). Les microfilaments présents de part et d'autre du fourreau de division assurent l'expulsion du globule polaire.

Cette division cytoplasmique inégale a un intérêt: elle assure le maintien dans l'œuf de la quasi-totalité des molécules et informations stockées lors de la croissance ovocytaire qui pourront être utilisées au cours du développement précoce.

Formation, développement et migration des pronoyaux

Avant d'être transformé en un pronoyau mâle fonctionnel, le noyau du spermatozoïde doit subir un certain nombre de modifications, dont la décondensation de la chromatine. Les pronoyaux mâle et femelle prennent naissance dans le cortex de l'œuf.

Une enveloppe nucléaire se forme autour de la chromatine mâle décondensée et autour des chromosomes femelles qui subsistent dans l'œuf après la deuxième division. La chromatine femelle fortement condensée se décondense progressivement. Lorsque les 2 pronoyaux sont développés, la réplication de l'ADN commence (chez le lapin, elle dure 1-2 h, débutant 3 h après la fécondation). Les pronoyaux se déplacent vers le centre de la cellule, de façon à ce que les lots de chromosomes d'origine maternelle et paternelle puissent se rassembler sur le fuseau

de la première division de segmentation. Les microfilaments et les microtubules sont impliqués dans le déplacement des pronoyaux sous l'effet de polymérisations-dépolymérisations. Les drogues qui inhibent leur polymérisation (nocodazole, colchicine) ou leur dépolymérisation (taxol) sont également efficaces et bloquent les pronoyaux en position corticale. Dans les pronoyaux en apposition, les chromosomes maternels et paternels se condensent. Après la rupture des membranes nucléaires, les chromosomes viennent s'aligner sur le fuseau de la première division mitotique qui se forme à partir des microtubules déjà présents dans cette région cytoplasmique. La première division cellulaire a lieu de façon simultanée avec la dernière étape de la fécondation : association des 2 lots de chromosomes homologues maternels et paternels.

IV- TRANSPORT DES ŒUFS

1. Motricité tubaire et migration des œufs

Deux modes de progression des œufs dans la trompe sont observés en fonction des espèces:

- La progression discontinue par arrêt prolongé à la jonction isthme-ampoule; ce sont des contrations antipéristaltiques (ascendantes) qui maintiennent l'œuf pendant 2-3 jours au niveau de la jonction. Ensuite, des contractions péristaltiques (descendantes) plus fortes sont capables de faire franchir tout l'isthme à l'œuf et de l'entraîner directement dans l'utérus (macaque, babouin, femme, cobaye).

- La progession lente et presque continue. Les œufs passent progressivement dans l'utérus Quelles que soient les modalités du transit tubaire des œufs, leur passage dans l'utérus se produit quand la sécrétion de progestérone par le corps jaune est suffisamment importante. Chez plusieurs espèces la progestérone administrée dès l'ovulation raccourcit la durée de transit tubaire. L'œstradiol entraîne le blocage prolongé des œufs s'il est donnée au moment de l'ovulation ou l'accélération de leur passage s'il est administré après. Des résultats expérimentaux ont montré que le blocage des œufs à la JIA par l'œstradiol peut s'expliquer par l'inhibition de l'activité électromyographique de l'isthme et de la JIA. La progestérone accélère le transit en augmentant la fréquence des salves et le pourcentage de celles qui se propagent vers l'utérus.

L'oviducte reçoit une innervation noradrergique importante (système nerveux

sympathique). Cependant le rôle du système nerveux central ne paraît pas essentiel dans la régulation de la motricité tubaire.

2. Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

Lors de sa descente vers l'utérus, le zygote utilise la sécrétion tubaire comme source de nutriment. Il existe une certaine homogénéité entre les différentes espèces, quant à la composition biochimique des sécrétions; il en résulte une grande tolérance entre espèces quant aux possibilités embryotrophiques, vis-à-vis d'embryons xénogènes : la segmentation de l'œuf est possible dans les trompes d'une femelle d'une autre espèce.

Chez la plupart des mammifères, la culture du zygote à partir de la fécondation conduit à des pertes rapides de viabilité (hamster) ou un arrêt de développement (souris, ovins..). Cet arrêt se produit au moment où normalement durant le transit tubaire, se met en route le génome embryonnaire. Les sécrétions tubaires joue donc un rôle fondamental dans le développement de l'œuf. Par contre, le milieu tubaire est peu favorable au développement prolongé de l'embryon puisque si les œufs sont maintenus dans l'oviducte, ils dégénèrent. Il n'existe pas d'implantation tubaire excepté chez la femme.

3. Motricité utérine et positionnement des œufs

Arrivés dans l'utérus, 2 à 7 jours après l'ovulation selon les espèces, le ou les blastocystes se répartissent dans l'utérus ou les cornes utérines. Chez les espèces polytoques, on observe une distribution régulière des sites d'implantation. L'équidistribution des sites d'implantation dépend de l'activité contractile du myomètre. Chez la rate, elle est sous la dépendance des catécholamines. En effet, le traitement des rates par des antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques au moment du transport des blastocystes dans l'utérus rend le myomètre quiescent et désorganise la distribution des embryons.

Les prostaglandines peuvent participer à l'induction de la motricité. Il est également probable que l'œstradiol soit l'élément déclencheur de la motricité associée au déplacement des blastocystes. Cependant les contractions restent localisées sous l'effet de la progestérone qui entraîne le découplage des cellules musculaires et par conséquent l'impossibilité pour les contractions de se développer. On peut très bien

imaginer que de telles contractions relativement stationnaires permettent de délimiter des loges où s’implantent les embryons.

CHAPITRE VII. DEVELOPPEMENT, IMPLANTATION DU BLASTOCYSTE ET PHYSIOLOGIE PLACENTAIRE

La fécondation marque le début de la période embryonnaire caractérisée, avant que ne débute l'implantation, par une succession de divisions cellulaires et l'apparition des premières différenciations qui vont conduire au stade blastocyste : stade auquel l'implantation a lieu. L'implantation de l'œuf sur la paroi utérine est une stratégie reproductive qui assure efficacement la nutrition et la protection des embryons. Elle implique une synchronisation précise entre le stade de développement du blastocyste et la réceptivité utérine au début du processus.

Chez les mammifères euthériens, la gestation interne implique le développement d'un organe transitoire, le placenta. C'est un organe d'échanges entre la mère et le fœtus qui assure la respiration et la nutrition du fœtus, ainsi que sa protection contre les bactéries et les substances toxiques. Il présente également une activité endocrine responsable en tout ou en partie de l'équilibre hormonal de la gestation.

Le caractère unique du placenta est lié au fait qu'il est composé de tissus issus des organismes maternels et fœtaux. D'un point de vue endocrinien, la gestation représente un état au cours duquel les 3 systèmes endocriniens maternels, fœtaux et placentaires interagissent pour permettre la nutrition et la croissance du fœtus, la programmation de la parturition et le développement des glandes mammaires pour assurer la survie du nouveau-né.

I. ASPECTS ANATOMIQUES ET CELLULAIRES DE L'IMPLANTATION

1. Développement pré-implantatoire

La fécondation a lieu dans l'ampoule des trompes utérines au début du cycle oestral (J2-3) et au jour 16-17 du cycle menstruel. Le développement embryonnaire est initié dans les trompes utérines et les embryons généralement au stade morula entrent dans l'utérus où ils se transforment en blastocystes et quittent la zone pellucide grâce à l'action de protéases.

Le stade dit blastocyste est défini par la présence d'une cavité centrale, le blastocèle, complètement entouré par une assise cellulaire appelée trophectoderme ou trophoblaste et un petit groupe de cellules situé sous le trophectoderme : masse

cellulaire interne (1/4 des cellules du blastocyste au début, figure 7.1).

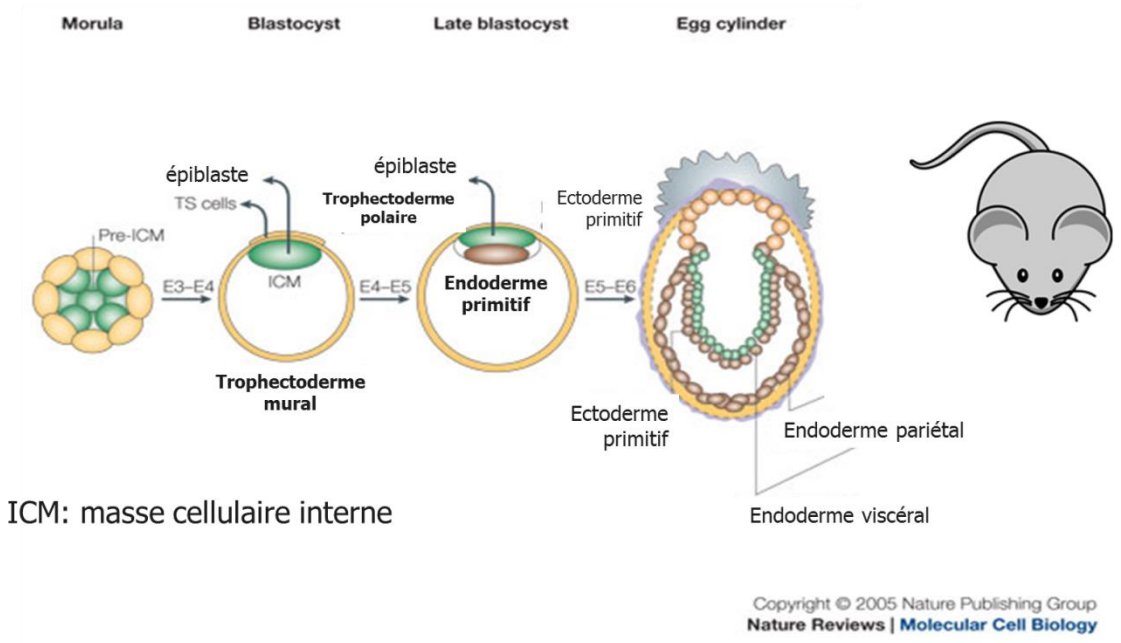


Figure 7.1. Développement préimplantatoire

Par la suite, la masse cellulaire interne se scinde en épiblaste (en vert) et en endoderme primitif (en marron), et le trophectoderme (TE) en TE polaire et TE mural (en jaune). Le TE polaire et l'épiblaste forment le pôle embryonnaire, alors que le TE mural et l'endoderme forment le pôle abembryonnaire. C'est le stade à partir duquel le blastocyste s'implante chez l'homme. Suite à l'implantation du blastocyste chez l'homme, l'endoderme primitif (en marron) se différencie en endoderme viscéral, qui reste associé à l'épiblaste (en vert), et en endoderme pariétal, qui est lié au trophectoderme (en jaune). L'embryon ainsi formé à 5-6jpc est appelé ovocylindre. Les noms des tissus extraembryonnaires sont indiqués en gris. Par la suite, le cône ectoplacentaire et l'ectoderme extraembryonnaire se forment, et la gastrulation débute. À ce stade, les précurseurs de PGC apparaissent au niveau du mésoderme extraembryonnaire. Suite à la gastrulation, l'épiblaste donnera naissance aux trois feuillets embryonnaires: ectoderme, mésoderme et endoderme.

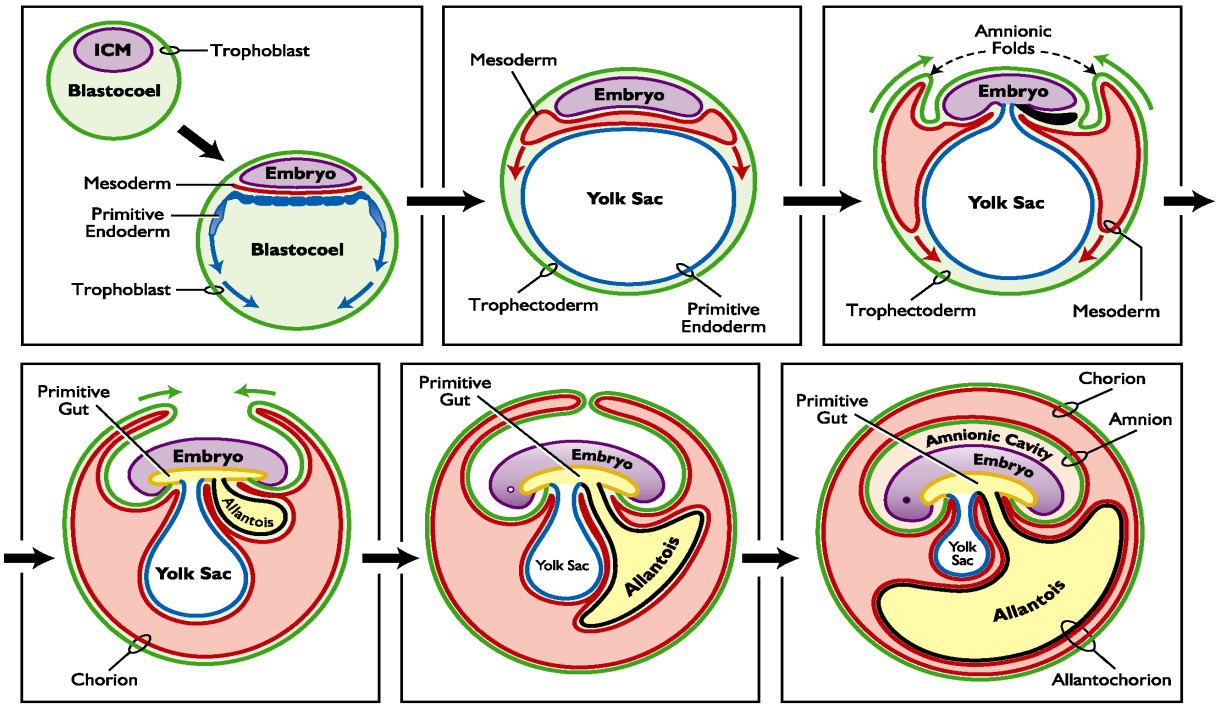


Figure 7.2. Formation des membranes extra-embryonnaires

Chez les animaux domestiques, l'implantation est tardive. Au cours de la période pré-implantatoire, les conceptus sphériques équins migrant d'une corne utérine à l'autre 12-15 fois par jour pour interagir avec l'endomètre utérin avant l'apposition et l'attachement. Le conceptus des ruminants et de la truie s'allonge et devient filamenteux avant de s'implanter. Chez la brebis, l'embryon atteint l'utérus à J4 au stade morula. Le blastocyste est formé à J6 et il quitte la zone pellucide à J8-9. Le blastocyste s'allonge à partir de J11 et devient filamenteux entre J12 et J16, ce qui marque le début de l'implantation avec apposition entre J12 et J16 et adhésion à partir de J16.

Au cours de cette période, le trophectoderme se différencie et secrète des substances anti-lutéolytiques ou des signaux lutéotropes essentiels pour la reconnaissance maternelle de la gestation associée au maintien du corps jaune.

Au cours de l'élongation du blastocyste, les membranes fœtales se mettent en place avant l'implantation chez les ruminants et les porcins. Le blastocyste devient un conceptus : embryon/fœtus et membranes extra-embryonnaires (figures 7.2 et 7.3). Chez les primates et les rongeurs, le blastocyste s'implante rapidement avant la formation des membranes extra-embryonnaires.

© 2009 Society for Reproduction and Fertility

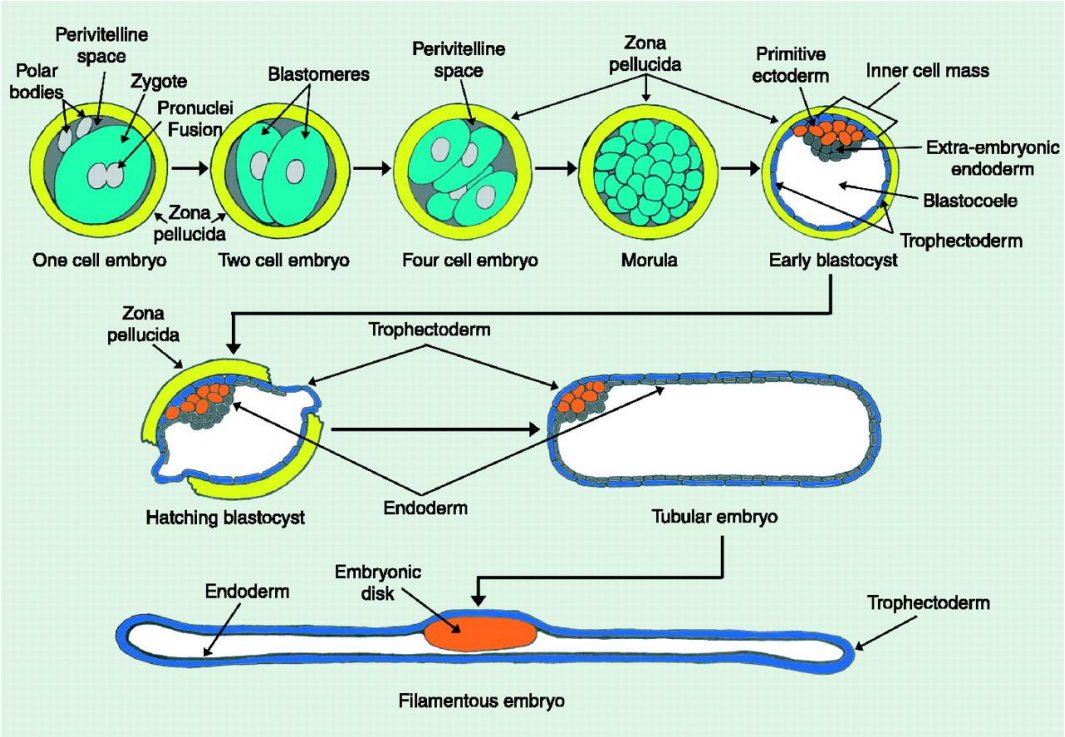


Figure 7.3. Développement du conceptus bovin (Bazer F et al. Reproduction 2009;138:195)

Les membranes extraembryonnaires dérivent des trois feuillets primordiaux, l'ectoderme, l'endoderme primitif et le mésoderme, auxquels se joignent les dérivés du trophectoderme du blastocyste. Ces structures sont abandonnées ou résorbées à la naissance.

Quatre structures extraembryonnaires sont classiquement décrites. Leur disposition et leurs caractéristiques histologiques diffèrent selon l'espèce.

Au cours du développement, l'endoderme extra-embryonnaire qui a pour origine la masse cellulaire interne migre sous le trophectoderme au fur et à mesure que le blastocœle se développe. Le mésoderme qui a pour origine la masse cellulaire interne migre entre l'endoderme et le trophectoderme. Le chorion est ainsi la membrane la plus externe. Elle est constituée du trophectoderme et d'un feuillet mésodermique. Chez les mammifères, le chorion participe à la formation du placenta.

Le sac vitellin est l'organe nutritif par excellence chez les embryons dérivés d'œufs macrolécithes (oiseaux, reptiles, poissons, amphibiens et prothériens). Il est constitué d'un feuillet dérivé de l'endoderme primitif doublé du feuillet mésodermique. Il entoure les réserves vitellines ("le jaune") de l'oeuf et développe le système sanguin vitellin chargé de la nutrition de l'embryon. Chez les mammifères placentaires, le sac vitellin

apparaît, mais ne se développe pas ou peu. Il ne renferme aucune réserve nutritive, mais met en place le système vasculaire vitellin. Au niveau du pôle abembryonnaire, le feuillet endodermique du sac peut rester accolé au feuillet ectodermique du chorion sans que le mésoderme extraembryonnaire ne les sépare. Cette zone représente l'ombilic du sac vitellin des oiseaux, précurseur de l'omphalo-placenta de certains mammifères (cheval, chien). Chez les oiseaux, le sac vitellin est résorbé au sein de la cavité abdominale peu avant l'éclosion. Chez les mammifères, il régresse lors du développement de l'allantoïde.

L'amnios ne se rencontre que chez les amniotes (mammifères, reptiles et oiseaux). L'amnios reconstitue l'environnement aqueux de leurs ancêtres amphibiens et poissons ou anamniotes. La cavité amniotique forme soit par cavitation du massif cellulaire surmontant l'embryon (Femme, primates, rongeurs), soit par la fusion de replis amniotiques (ruminants, cheval, carnivores, lapin). L'amnios est formé d'une couche de l'ectoderme et du mésoderme Après la fusion des replis, l'amnios et le chorion sont complètement séparés par une lame mésodermique, voire une partie de l'allantoïde.

La membrane et le liquide amniotique protègent le fœtus des chocs et de la déshydratation, empêche toute adhérence entre le fœtus et ses annexes et de dilater et de lubrifier le canal pelvien lors de la parturition.

L'allantoïde constitue une cavité qui se développe à partir de la portion postérieure de l'intestin primitif et prolonge la future vessie à l'extérieur de l'embryon. L'allantoïde est limitée par l'endoderme primitif et le mésoderme extraembryonnaire. Chez toutes les espèces de mammifères à implantation tardive (ruminants, porc, cheval, lapin, carnivores), l'allantoïde se développe considérablement, Il rejoint l'amnios pour former l'allanto-amnios et le chorion pour former l'allanto-chorion.

La cavité allantoïdienne reste en communication avec l'intestin postérieur par le canal allantoïdien ou canal de l'ouraque. La partie proximale de l'ouraque formera la vessie et la partie distale le ligament vésical médian.

Les fonctions de l'allantoïde sont :

- de servir de réservoir d'eau et de déchets urinaires,
- de mettre en place le système vasculaire extraembryonnaire (respiration,

nutrition et excrétion). Ce système comprend deux artères et deux veines ombilicales. Les deux veines fusionnent par la suite.
Bien que très variables parmi les mammifères, les premiers stades de l'implantation sont communs à toutes les espèces.

2. Phases et mécanismes cellulaires de l'implantation

Le stade à partir duquel le blastocyste s'implante sur l'endomètre est très variable d'une espèce à l'autre et sans rapport avec la durée de la gestation (tableau 1). Les différences interspécifiques portent principalement sur la durée des phases, l'évolution des contacts cellulaires et le degré d'invasion de l'endomètre par le trophoblaste qui définit le type de placentation. Toutefois, les premières phases de l'implantation sont communes à toutes les espèces (figure 7.3).

Espèce	Entrée dans l'utérus	Perte de la ZP	Implantation	Durée gestation (j)	Placentation
Souris	3 (morula)	4	5	20	hémochoriale
Rat	3-4 (morula)	5	5	22	hémochoriale
Hamster	2.5 (8 C)		4	16-19	hémochoriale
Cobaye	3.5 (8 C)	6	6	68	hémochoriale
Lapin	3 (morula)	*	6.5	31	hémochoriale
Homme	3-4 (morula)		5-6	280	hémochoriale
Chat	6-7 (morula)		13-14	63	endothélio-choriale
Vache	4 (16-32 C)	9-10	19-20	280	épithélio-choriale**
Brebis	4 (16-32 C)	8-9	15-16	145	Epithélio choriale**
Cheval	5-6 (blasto.)	*	30	330	épithélio-choriale
Porc	2 (4 C)	6	14	115	épithélio-choriale

Tableau 1 : Chronologie comparée de la gestation
Stades en jours post-ovulation. ZP : zone pellucide. * : remplacement de la zone pellucide par des enveloppes acellulaires, ** : existence de zones syncitiales maternelles

Les phases de l'implantation incluent la perte de la zone pellucid, l' accolement et

l'orientation du blastocyste, l'apposition, l'adhésion et l'invasion de l'endomètre.

Perte de la zone pellucide

Le dégagement de la zone pellucide se fait par rupture et éclosion dues à l'expansion du blastocyste ou après lyse enzymatique.

Accolement et orientation du blastocyste

Au moment de l'accolement, aucun contact cellulaire n'est observé entre le trophoblaste et l'épithélium utérin. Cependant, dans un délai variable selon les espèces, après la perte de la zone pellucide, le blastocyste est positionné dans l'utérus. Son orientation n'est pas aléatoire et représente une constante de l'espèce. La position du blastocyste dans la cavité utérine peut être centrale dans les espèces qui présentent une grande expansion du blastocyste (lapine, jument, truie, vache, brebis) ou excentrée avec (rate, souris) ou sans (femme) formation d'une chambre d'implantation (figure 7.4). La localisation du contact initial du trophectoderme avec l'endomètre par rapport au plan mésométrial définit aussi un type d'implantation : antimésométriale (rate, souris, lapine), mésométriale (chauve-souris), latérale (femme), diffuse (truie, jument) ou cotylédonnaire (vache, brebis).

Apposition et adhésion

Dans toutes les espèces, il y a apposition entre le trophectoderme et l'épithélium utérin. A partir de ce stade des contacts étroits s'établissent entre les tissus embryonnaires et utérins.

Chez la lapine, la vache, la brebis, la jument et la truie, l'apposition est facilitée par l'expansion du blastocyste qui lui permet d'occuper un volume tel qu'il obstrue la cavité utérine au moment de l'implantation. Chez les rongeurs, le blastocyste ne croît pas après sa sortie de la zone pellucide et c'est l'endomètre qui doit assurer le maintien du trophoblaste contre l'épithélium dans la chambre d'implantation; il le fait en absorbant localement le fluide utérin par des projections cytoplasmiques des cellules utérines (pinopodes).

Dans la plupart des espèces, l'apposition s'accompagne d'une réduction des microvillosités de la membrane des cellules trophoblastiques contribuant à un rapprochement étroit des 2 tissus. Les contacts membranaires entre le trophoblaste et les cellules utérines sont de plus en plus serrés (<200 A). Un système

d'interpénétration des microvillosités utérines et de la membrane plasmique du trophoblaste se met en place, assurant l'ancrage définitif du blastocyste à l'endomètre.

Augmentation de l'expression de protéines d'adhésion (intégrines) et diminution de l'expression des protéines anti-adhésives (mucine) par les cellules épithéliales utérines L'adhésion représente la phase ultime de l'implantation chez les espèces à placentation épithélio-choriale.

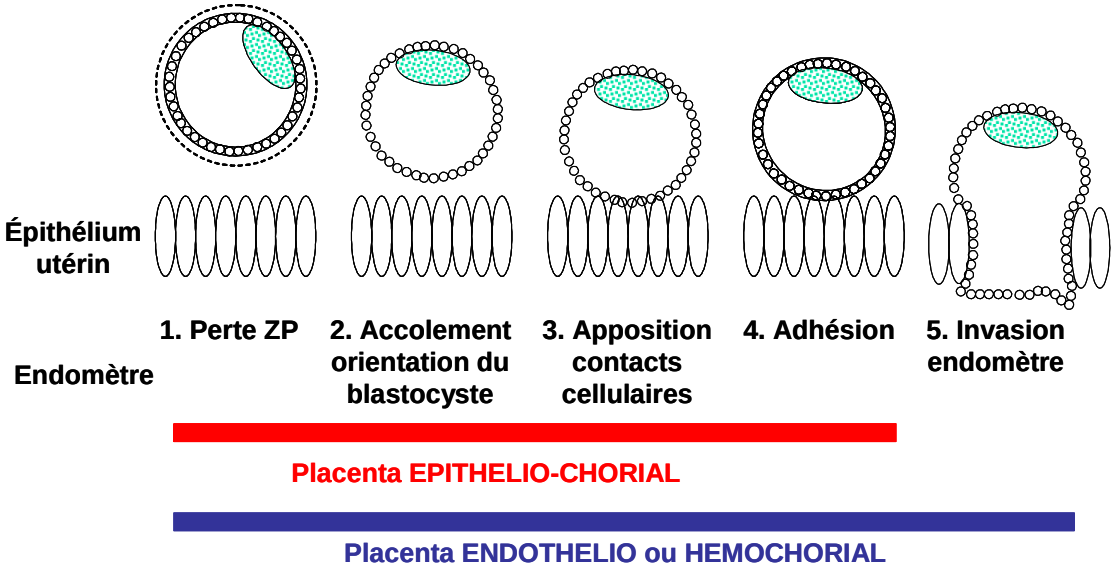


Figure 7.3 : Schéma des différentes phases de l'implantation (le disque embryonnaire est arbitrairement localisé au pôle opposé au site d'implantation.

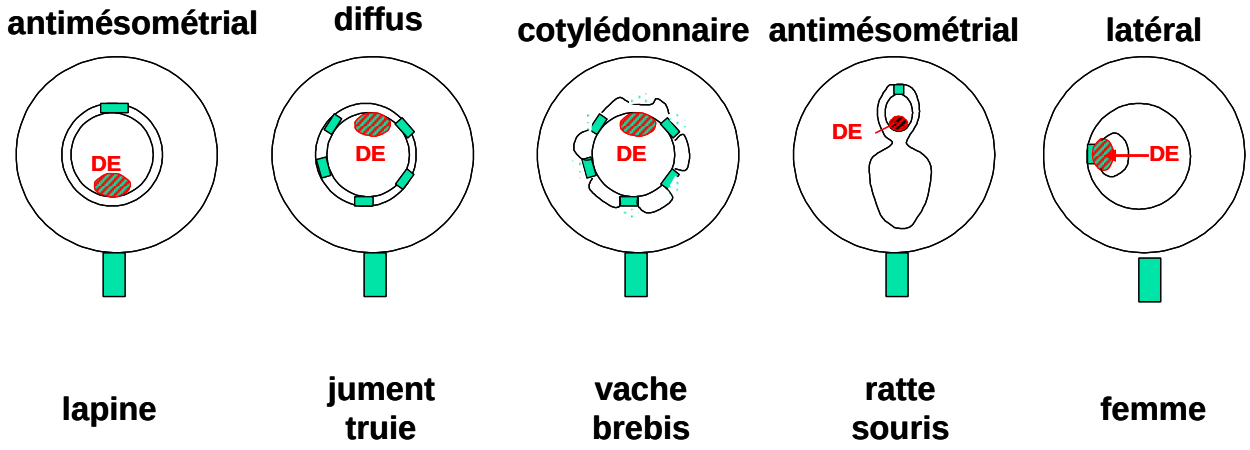


Figure 7.4 : Schéma des différents types d'implantation par rapport au plan mésométrial (dirigé vers le bas des figures, les vaisseaux sanguins convergent au mésomètre). Ce schéma montre la position du blastocyste dans la cavité utérine, l'orientation du disque embryonnaire (D.E.) et du contact initial (trait épaissi) du trophectoderme avec l'endomètre

- **Invasion de l'endomètre**

Le trophoblaste est doué d'une grande activité invasive au moment de l'implantation.

Cette propriété est variable selon les espèces. Dans tous les cas où il y a invasion de l'endomètre, le trophoblaste érode totalement l'épithélium utérin, traverse la membrane basale, s'insinue dans le stroma jusqu'à la paroi des vaisseaux sanguins (placenta endothélio-chorial des carnivores) ou les pénètre (placenta hémo-chorial des rongeurs et des primates). Dans les espèces où l'implantation est profonde (femme, cobaye, souris, rate), l'épithélium utérin se reforme, recouvre le conceptus, constituant la **caduque réfléchie**. On distingue 3 modes de pénétration de l'épithélium utérin par le trophoblaste:

- *Invasion par intrusion: le trophoblaste s'insère entre les cellules épithéliales sans les lyser (furet, cobaye)*

- *Invasion par déplacement : le trophoblaste phagocyte les cellules utérines (rat, souris, hamster)*

- *Invasion par fusion au cours de laquelle le syncytiotrophoblaste fusionne avec les cellules utérines et forme un syncitium composé de noyaux maternels et embryonnaires (lapin, homme, macaque).*

Chez les ruminants, cette activité est limitée à un nombre restreint de cellules particulières. Les cellules binucléées (donc syncitiales) du trophoblaste fusionnent avec quelques cellules utérines pour former un syncitium alternant avec un épithélium simple typique aboutissant à la mise en place d'un **placenta syndesmo-chorial partiel.**

Les modalités suivant lesquelles 2 tissus aussi génétiquement différents peuvent fusionner sont encore inconnues. Il semble que la forme syncitiale du trophoblaste acquise juste avant l'adhésion (cobaye, lapin, furet) ou peu après (tatou, rat) lui confère des capacités de migration, de fusion, et contribue sans doute au non rejet par l'organisme maternel.

II- CONTROLE HORMONAL DE L'IMPLANTATION

1. Contrôle stéroïdien

L'implantation dépend d'une séquence hormonale de base commune à presque tous les mammifères.

- Une **vague d'œstrogènes** émanant des follicules ovariens en croissance qui joue un rôle préparatoire de la maturation endométriale.

- Une **production de quantités croissantes de progestérone** par les corps jaunes.

L'implantation est synchronisée avec le cycle ovarien. Avant l'ovulation, les ovaires produisent de grandes quantités d'oestradiol. L'oestradiol stimule le croissance de l'endomètre utérin et induit l'expression de récepteurs à la progestérone. L'oestradiol stimule la sécrétion de LH et induit la décharge ovulante de LH qui à son tour induit l'ovulation et la reprise de la méiose (figure 7.5).

La progestérone produite par le corps jaune stimule les sécrétions des glandes utérines et fournit des nutriments à l'embryon. La progestérone inhibe les contractions utérines.

© 2004 Society for Reproduction and Fertility

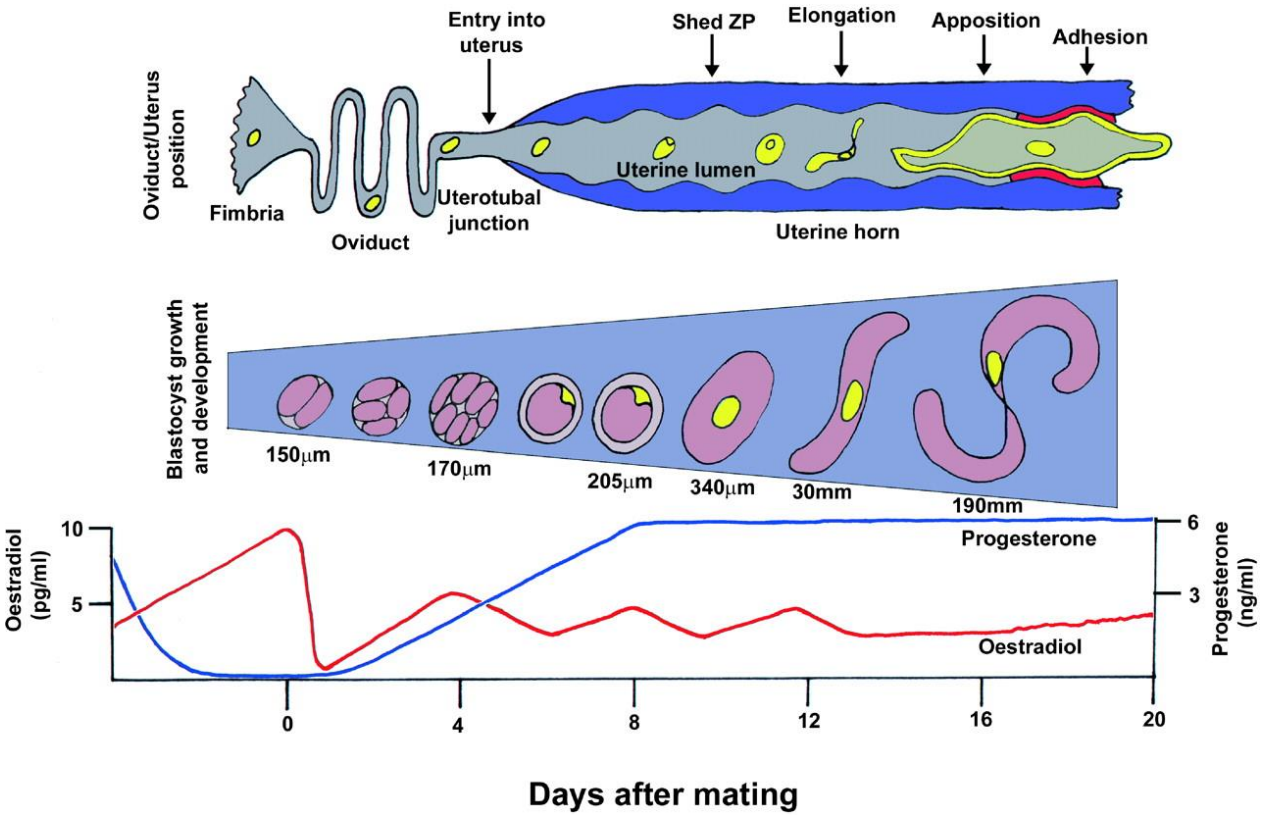


Figure 7.5. Evènements précoces de la gestation des ovins. La figure met en relation le développement du blastocyste au cours de son déplacement dans le tractus génital et les niveaux circulants des stéroïdes ovariens. La fécondation a lieu dans les trompes utérines et l'embryon entre dans l'utérus au stade morula 4 jours après la fécondation. La blastocyste formé à J6 quitte la zone pellucide à J8-9. A J11, il a une forme tubulaire et s'allonge considérablement entre J12 et J16. L'élongation marque le début de l'implantation qui implique une apposition et une adhésion ferme à J16.

2. Réceptivité utérine et activation du blastocyste

La progestérone induit « une fenêtre de réceptivité » de l'endomètre utérin. Cette phase réceptive est associée à une adhésivité accrue de l'épithélium de l'endomètre utérin et implique la formation de pinopodes ou expansions cellulaires à la surface apicale de l'épithélium ainsi qu'une augmentation de l'expression des protéines d'adhésion et une diminution de l'expression des protéines anti-adhésives (mucine).

Sous l'action des stéroïdes ovariens, l'endomètre prolifère et se différencie suivant un programme immuable. Si aucune gestation n'est amorcée, ce processus aboutit à une mort cellulaire plus ou moins étendue selon l'espèce (exemple de la menstruation chez la femme).

L'implantation implique la synchronisation entre le stade de développement du blastocyste et l'état de réceptivité de l'endomètre

Si, au contraire le blastocyste s'accole, une nouvelle séquence différenciative est déclenchée, produisant chez de nombreuses espèces le tissu décidual où l'œuf se nichera.

La notion d'une « fenêtre d'implantation » dérive essentiellement de l'étude des Muridés qui ont une brève période de réceptivité de 15 heures. Elle est immédiatement suivie par une période réfractaire à l'implantation, pendant laquelle le milieu utérin devient hostile aux embryons. Réceptacle normal de la gestation, l'utérus apparaît paradoxalement le seul organe capable d'empêcher la nidation, sauf pendant une phase hormonalement définie et contrôlée dans le temps. La phase réfractaire correspondrait à la sécrétion endo-utérine d'une substance blastotoxique assimilée récemment à l'acide cholique.

Pour de nombreuses espèces, la règle d'application de la fenêtre d'implantation semble moins stricte. Ainsi, chez la femme, la période où le blastocyste peut s'accrocher s'étale du 20 au 23ème jour du cycle.

L'activation du blastocyste implique probablement la production de facteurs embryotrophiques par les cellules de l'endomètre. Une série de molécules ont été identifiées à partir des sécrétions endométriales humaines, parmi elles les α1 et α2-PEG (Pregnancy-Associated Endometrial Globulins de Bell) qui sont produites respectivement, par le stroma décidualisé et l'épithélium glandulaire. Leur rôle dans

l'implantation n'est pas élucidé.

L'implantation différée est un phénomène très répandu chez les mammifères. Chez les espèces qui présentent une diapause saisonnière, la réactivation de l'œuf se produit lorsque surviennent des modifications saisonnières de conditions écologiques telles que la durée d'illumination diurne et la température. Ces stimuli en empruntant la voie hypothalamo-hypophysaire doivent stimuler la production par l'ovaire de substances non stéroïdiennes qui sont aussi nécessaires à l'implantation que la progestérone (l'administration de stéroïdes exogènes ne permet pas d'induire la nidation).

L'implantation différée remplit deux fonctions: **adaptation chronobiologique** qui permet la mise-bas au cours des saisons où la nourriture est abondante. Chez la rate et la souris, la lactation peut retarder l'implantation. Ainsi, la durée d'une gestation initiée au cours de l'œstrus immédiatement post-partum peut être allongée de 16 jours. Ce phénomène d'implantation différée permet un r**endement reproductif maximal chez les espèces qui ont une durée de vie courte**.

4. Réaction déciduale

Chez les espèces dont le trophoblaste n'effracte pas l'épithélium utérin, le stroma de l'endomètre ne subit guère de modifications nidatoires. Modérée chez la plupart des carnivores, la réaction déciduale est surtout l'apanage des rongeurs, de certains primates et de la femme.

Cytologiquement, **la réaction déciduale consiste essentiellement en une transformation de type épithélial des fibroblastes du stroma endométrial.** En raison de son existence temporaire, le tissu décidual est appelé la caduque ou décidue. Chez les rongeurs, la réaction déciduale s'effectue en réponse à l'accolement du blastocyste et prend l'ampleur d'une véritable organogenèse. Elle implique non seulement la prolifération et la différenciation des fibroblastes, mais ausi une atrophie des glandes, la néogenèse de fibres de soutien et d'un réseau de sinusoïdes vasculaires et, enfin, la formation d'une chambre d'implantation. Ce processus aboutit à la formation en chapelet, le long des cornes utérines, de déciduomes nodulaires dont chacun correspond à un site d'implantation.

Dans un climat hormonal adéquat induit par l'administration de stéroïdes à l'animal castré ou une pseudogestation, la formation de déciduomes peut être induite par des

stimuli utérins (grattage, stimulus électrique, injection de prostaglandines...) sans que la présence de l'œuf soit nécessaire. Chez la rate, il a été montré que des substances telles **que les prostaglandines, l'histamine, les leucotriènes et le facteur d'activation plaquettaire sont impliqués dans l'induction déciduale**.

Les cellules déciduales humaines font leur apparition autour des artérioles spiralées de l'endomètre, dès la fin du cycle menstruel normal. Chez la femme, la décidualisation est placée exclusivement sous contrôle hormonal. Cette différence avec les autres espèces chez lesquelles un stimulus utérin est requis explique pourquoi seuls la femme et quelques primates subissent la menstruation. La dégénérescence des cellules déciduales péri-artérielles, consécutive à la privation hormonale de la fin de cycle non conceptuel, aboutit à l'érosion des vaisseaux endométriaux. Chez les rongeurs, au contraire, la décidualisation n'est normalement induite que par le blastocyste, en l'absence duquel seul l'épithélium dégénère, sans que le stroma et les vaisseaux soient affectés.

Les cellules déciduales chargées de glycogène et de lipides constituent une réserve nutritive pour l'œuf en développement. Chez les rongeurs, les déciduomes exercent, par ailleurs une fonction lutéotrope.

Anomalies de l'implantation

Bien que l'utérus soit le site privilégié de l'implantation, il existe des cas pathologiques où le blastocyste s'implante en-dehors du lit utérin, provoquant une grossesse ectopique ou extra-utérine. Cette anomalie est surtout fréquente chez la femme (1% des gestations) et rarissime chez les autres espèces. Dans la majorité des cas de grossesses ectopiques, le blastocyste s'implante dans l'oviducte (implantation tubaire). Les causes de cette pathologie de gestation sont encore mal connues. Certains facteurs favorisent ce processus: anomalies structurales congénitales ou acquises (infections, chirurgie) des voies génitales, l'âge et le nombre de grossesses antérieures. La fréquence élevée de grossesses extra-utérines chez la femme peut être liée aux propriétés particulièrement invasives du trophoblaste, à une plus grande réceptivité de la muqueuse tubaire, comparée à d'autres espèces et à l'absence de rôle de l'utérus dans la lutéolyse.

III. PHYSIOLOGIE PLACENTAIRE

Le placenta est un organe transitoire propre aux mammifères euthériens. C'est un organe d'échanges entre la mère et le fœtus qui assurent la respiration et la nutrition du fœtus, ainsi que sa protection contre les bactéries et les substances toxiques. Il présente également une activité endocrine responsable en tout ou en partie de l'équilibre hormonal de la gestation.

L'abondante production d'hormones stéroïdes et d'hormones protéiques est largement utilisée pour le diagnostic et la surveillance biologique de la grossesse chez la femme. Elle joue un rôle probable dans le maintien de la gestation et le développement du fœtus.

Le développement du placenta est complexe (cf cours embryologie). Pour des raisons pratiques, on considère le développement du placenta au niveau de l'utérus gravide et ensuite la structure fine du placenta.

1. Les différents types de placenta

On rencontre différents types de placentas classés d'après les altérations de l'endomètre, leur morphologie ou leur structure.

- **Altérations de l'endomètre**

- Placenta adécidué (ou indécidu) : Les interdigitations des villosités placentaires et utérines sont peu profondes et se séparent facilement à la naissance sans entraîner d'hémorragie ni de perte de tissu maternel. C'est le cas du placenta diffus de la truie et de la jument ou du placenta cotylédonaire des ruminants.

- Placenta décidué (ou décidu) : Les interdigitations fœto-maternelles sont profondes et ramifiées. Il y a hémorragie et perte de tissu maternel à la naissance. C'est le cas du placenta zonaire des carnivores et discoïde des primates.

- **Variations morphologiques (figure 7.6)**

L'embryon se couvre de villosités qui s'inséreront sans les cryptes maternelles et cet engrènement présente non seulement l'avantage d'assurer la fixation mais aussi de multiplier la surface d'échange entre l'endomètre et l'allantochorion. En fonction de la répartition des villosités, on distingue :

- Le placenta diffus. Les interdigitations ou villosités sont réparties sur toute la surface du chorion (jument, truie) à l'exception de la région cervicale (col de l'utérus) et des extrémités du sac chorial. Il s'agit donc plus exactement d'une placentation diffuse incomplète.

- Le placenta cotylédonaire. Le chorion forme des villosités qui s'engrènent dans celles de caroncules utérines. C'est uniquement au niveau de ces zones de contact, les placentomes, que s'établissent les contacts fœto-maternels efficaces. Chaque placentome est formé d'une partie fœtale, le cotylédon et d'une partie maternelle, la caroncule (ruminants). Entre les placentomes, le chorion reste lisse.

- Le placenta zonaire. Les villosités chorioniques forment une large ceinture entourant le milieu du sac chorionique (carnivores). Les extrémités de ce sac restent lisses et sans villosités.

- Le placenta discoïde ou bidiscoïde. Le placenta se présente sous la forme d'une masse discoïde unique ou dédoublée (Femme, rongeurs, lapine)

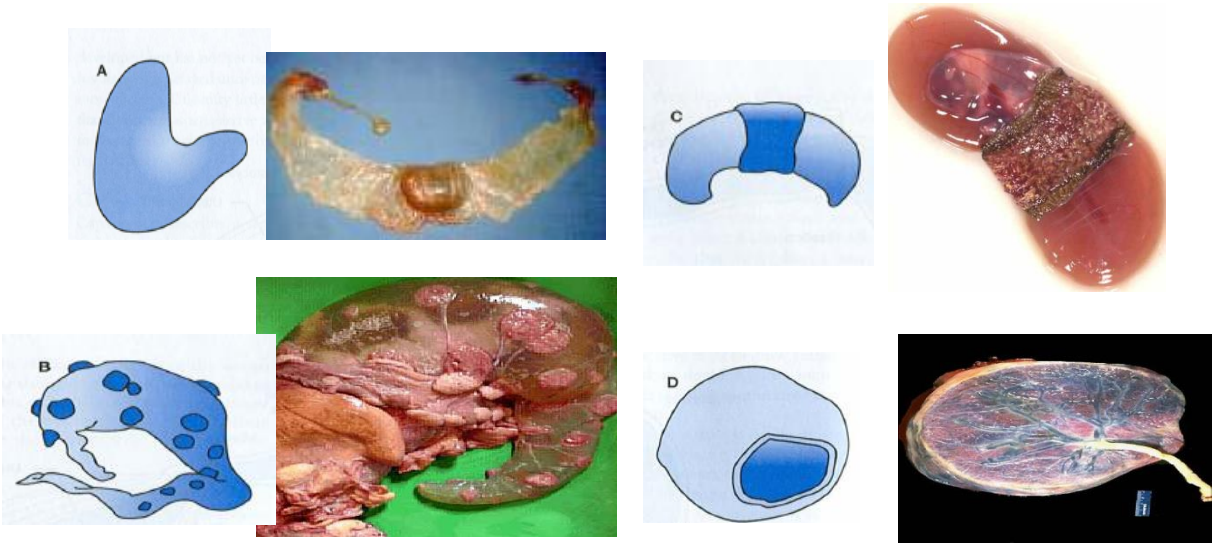


Figure 7.6 : Les différents types de placenta (morphologie)

A : Placenta diffus
B : Placenta cotylédonnaire
C : Placenta zonaire
D : Placenta discoïde

- **Variations structurales**

La structure intervenir le nombre de couches tissulaires qui séparent les circulations sanguines maternelle et fœtale (figure 7.7).

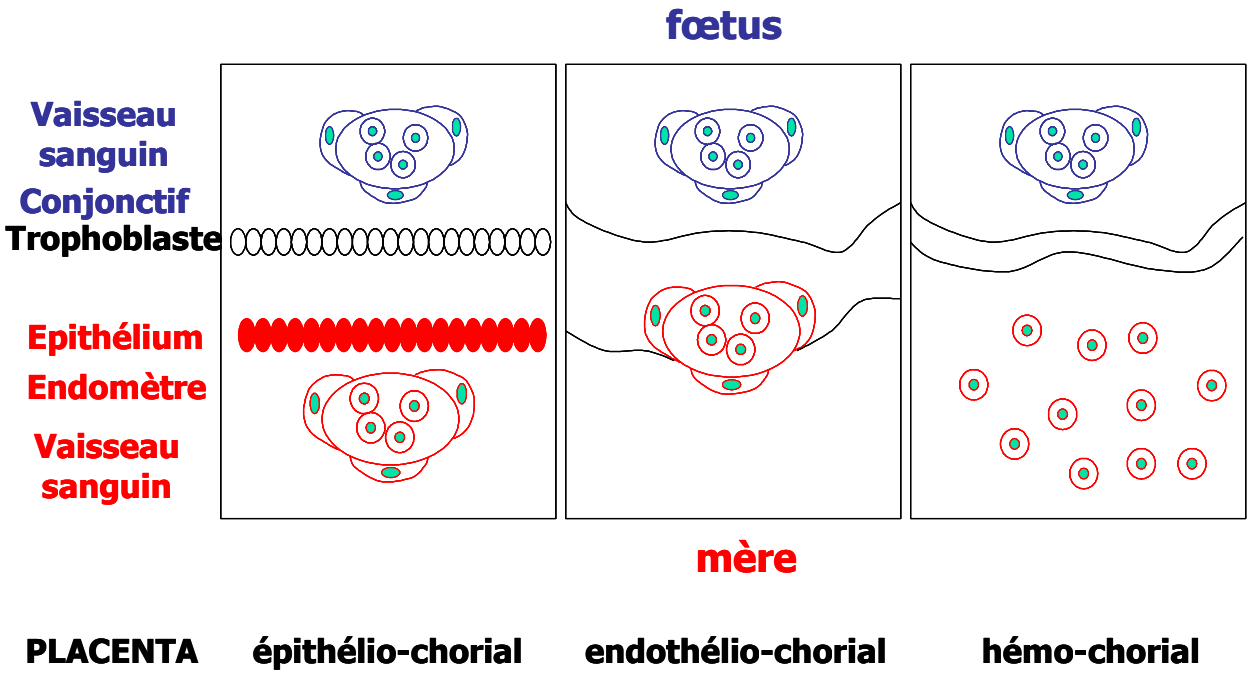


Figure 7.7 : Les différents types de placenta (structure

- Placenta épithéliochorial. Aucune dégradation utérine n'a lieu durant l'implantation. L'épithélium trophectodermique s'accole à l'endomètre. Il existe donc 6 couches tissulaires (endothélium vasculaire fœtal, mésoderme fœtal, épithélium trophectodermique, endomètre, mésenchyme utérin, endothélium vasculaire maternel). Ce type de placenta s'observe chez la lapine, la truie, la jument et certains ruminants (vache).

- Placenta syndesmochorial. Ce terme signifie que le mésenchyme maternel est en contact avec le chorion. Il y a donc disparition de l'endomètre. En fait, l'endomètre ne disparaît pas partout et ces espèces (brebis, chèvre) présentent un type de placenta intermédiaire entre l'épithéliochorial et le syndesmochorial. Le type syndesmochorial est abandonné par plusieurs auteurs récents qui considèrent que le placenta de tous les ruminants est de type épithéliochorial.

- Placenta endothéliochorial. L'endomètre et le mésenchyme utérin sont détruits. L'endothélium vasculaire maternel est en contact avec le chorion. Il n'existe plus que 4 couches séparant les systèmes vasculaires fœtal et maternel (endothélium vasculaire maternel, épithélium trophoblastique, mésoderme extraembryonnaire et endothélium vasculaire fœtal). Ce type de placentation est observé chez les

carnivores.

- Placenta hémochorial. Le chorion est très invasif. L'endomètre, le mésenchyme et, par endroits, l'endothélium vasculaire maternels sont lysés. L'épithélium trophectodermique est en contact direct avec le sang maternel au niveau des lacs sanguins. Une substance n'a plus que trois couches à traverser pour passer de la circulation maternelle dans la circulation fœtale. Ce type de placentation est notamment observé chez les rongeurs et les primates.

Il n'y a jamais de mélange entre le sang maternel et fœtal.

Les échanges materno-fœtaux sont plus faciles dans le cas du placenta hémochorial où les nutriments ont seulement 3 couches à traverser : épithélium, conjonctif et endothélium fœtal que dans le cas du placenta épithéliochorial où ils en ont alors 6 : épithélium, conjonctif et endothélium fœtal et épithélium, conjonctif et endothélium maternel. En fonction du type de placenta, on peut distinguer à la parturition les espèces adéciduées chez lesquelles la mise bas réalise une simple séparation des tissus maternels et fœtaux sans évacuation de tissu utérin et sans perte de sang importante. Chez les espèces déciduées, une partie de la muqueuse utérine est expulsée en même temps que le placenta.

Le placenta cotylédonnaire des ruminants comprend :

- Les villosités chorioniques qui contiennent les terminaisons des branches des vaisseaux sanguins ombilicaux. Ces vaisseaux sont de plus en plus fins et participent aux échanges materno-fœtaux, ils constituent les cotylédons soit la partie fœtale du pacenta

- La partie maternelle correspond aux caroncules dans lesquels s'engrènent les villosités choriales

2- Fonctions d'échanges du placenta

- **Circulations maternelle et fœtale**

Les échanges placentaires sont essentiels à la physiologie du fœtus. La surface d'échange des villosités choriales est considérable : de l'ordre de 14 m² pour le

placenta humain à terme; elle est équivalente à la surface intestinale chez l'adulte. La longueur du réseau capillaire des villosités choriales est évaluée à 50 km. Chez la femme, le débit sanguin utérin est de 500-700 ml/min, dont environ 80 % est destinée au placenta. Le sang artériel maternel arrive par les branches terminales des artères spiralées utérines qui s'ouvrent dans la chambre intervilleuse. C'est au niveau des villosités placentaires que le sang fœtal, contenu dans les capillaires réalise son oxygénation et élimine le gaz carbonique. L'oxygène dissous dans le sang maternel gagne directement le sang fœtal. Inversément le CO2 dont la pression partielle est plus élevée dans le sang fœtal diffuse vers le sang maternel. Le sang fœtal oxygéné parvient au fœtus et retourne au placenta par les artères ombilicales.

Les échanges placentaires se font suivant plusieurs mécanismes classiques:

- Par simple diffusion : les molécules passent d'une zone de concentration élevée à une zone de basse concentration jusqu'à l'obtention d'un équilibre. C'est le cas des gaz et de l'eau. L'iode traverse facilement la barrière placentaire et se fixe sur la thyroïde dès la 12ème semaine de grossesse chez la femme.

- Par transport actif à travers les membranes cellulaires, ce qui nécessite un apport d'énergie (pompe Na-K, pompe Ca). Ce mode de transport est couplé à l'hydrolyse de l'ATP.

- **Par diffusion facilitée** : Ce processus est lié au flux d'un ion, ainsi le glucose et l'ion Na se liant à une protéine spécifique de transport pénètrent ensemble.

- Par endocytose : Des macromolécules sont captées par les microvillosités cellulaires. Les substances absorbées subissent en général une dégradation enzymatique dont les produits sont ensuite réutilisés par le placenta et le fœtus.

- Par fuite cellulaire : c'est le cas des hématies fœtales. Chez l'homme, on peut les retrouver dans le sang maternel comme si par endroits les circulations maternelle et fœtales étaient directement en communication.

- **Le placenta est un filtre sélectif**

Les **protéines maternelles** ne traversent pas le placenta, à l'exception des immunoglobulines G chez les espèces à placentation hémochoriale ou endothélio-choriale. Le fœtus synthétise ses propres protéines à partir des acides aminés maternels.

Le **glucose** est la principale source d'énergie du fœtus. Dans l'espèce humaine, le fœtus capte 60 % du glucose dans la circulation maternelle. Les **lipides** ne traversent pas le placenta humain qui dégrade les triglycérides et les phospholipides maternels et synthétise de nouvelles molécules de lipides utilisées par le fœtus. Les vitamines sont transferrées au fœtus. Les **hormones polypeptidiques** (TSH, ACTH, GH, insuline, glucagon) ne traversent pas le placenta, à l'opposé des **hormones stéroïdes, de la thyroxine et de l'adrénaline** dont les poids moléculaires sont relativement faibles.

Certains produits toxiques traversent facilement la barrière placentaire (alcool, plomb, phosphore, mercure), de même certaines drogues (opiacés), ou de nombreux médicaments (barbituriques, tétracyclines, steptomycine, kanamycine, diurétiques, antibiotiques oraux, antithyroïdiens...). Certaines de ces substances sont nettement tératogènes (LSD, amphétamines, lithium, diethylstilbœstrol, thalidomide).

La perméabilité placentaire aux substances organiques dépend en grande partie de leur poids moléculaire; celles dont le poids moléculaire est inférieur à 600 traversent le placenta; celles dont le poids moléculaire est supérieur à 1000 ne le traversent pas. Les éléments radio-actifs artificiels se comportent exactement comme leurs formes stables.

Le placenta s'oppose en principe au passage des germes figurés dans le sens mère-fœtus; mais on sait que certains germes pathogènes (bactéries, protozoaires) peuvent contaminer le fœtus: syphilis, toxoplasmose, paludisme. Les virus franchissent aisément la barrière placentaire et sont susceptibles de provoquer des désordres embryonnaires ou fœtaux très graves (rubéole, herpès, hépatite, sida). La syphilis ne rend pas stérile mais elle compromet gravement la santé fœtale. La syphilis néonatale existe toujours en France malgré la prévention systématique par dépistage sérologique au cours du premier trimestre de grossesse. L'hépatite retentit sur le fœtus dans 2 circonstances différentes : si la mère a une hépatite virale clinique pendant la grossesse, la virémie et l'altération éventuelles des fonctions hépatiques de la mère peuvent entraîner la mort *in utéro*, des troubles de la coagulation chez le fœtus avec hémorragie méningée, accouchement prématuré. Si la mère est porteuse saine du virus, la virémie n'entraîne une pathologie qu'après la naissance. Seule, la primo-infection herpétique dans sa manifestation sévère s'accompagne d'une virémie susceptible d'entraîner une attiente fœtale avant la naissance. Si elle survient au cours

du premier trimestre de la grossesse elle entraîne souvent un avortement. Le rétrovirus responsable du sida (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise ou AIDS en anglais) est actuellement désigné sous le nom de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; la seule voie de contamination de l'enfant d'une mère séro-positive dont on est sûr est la voie transplacentaire entre 15 et 28 semaines d'aménorrhée.

Enfin, les sulfamides administrés à la mère traversent le placenta, ce qui peut permettre une thérapie du fœtus par voie maternelle.

3- Fonction endocrine du placenta

Le placenta des Mammifères peut être considéré comme une volumineuse glande endocrine produisant des hormones stéroïdes et des hormones protéiques.

- **Les hormones stéroïdes placentaires**

La **progestérone** joue un rôle essentiel dans l'établissement de la gestation. Elle est nécessaire au cours de la grossesse au maintien d'un état quiescent du myomètre. Au début de la gestation, la progestérone est sécrétée par le corps jaune jaune qui chez certaines espèces est indispensable pendant toute la durée de la gestation comme la truie, la chienne et la rate. Chez d'autres espèces, le placenta prend le relais du corps jaune pour la sécrétion de progestérone à partir d'un stade variable en fonction des espèces et qui correspond au stade à partir duquel l'ovariectomie n'entraîne plus un avortement. Ce relais peut être assuré précocement (macaque : 21ème jour) ou tout à fait à la fin de la gestation (vache).

Le taux de progestérone sécrétée par le placenta varie largement selon les espèces (figures 7.8 et 7.9)

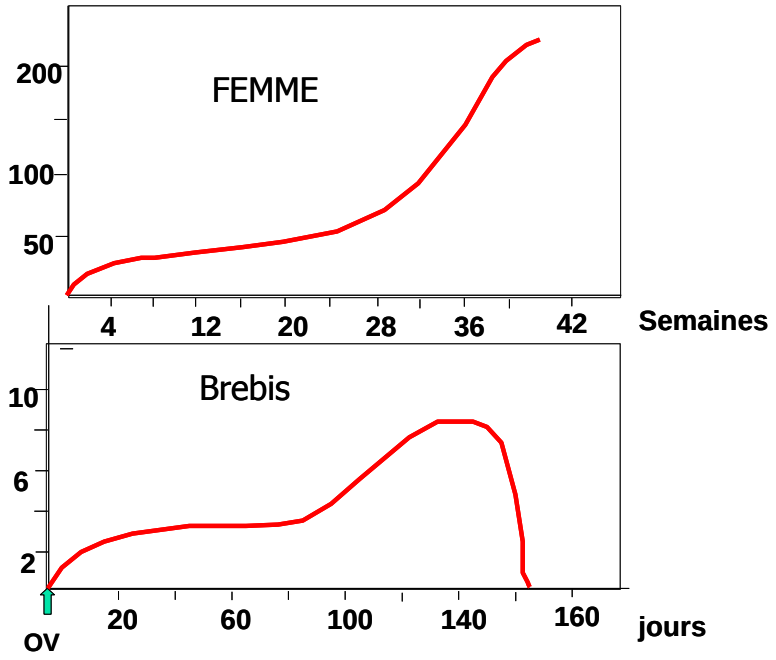


Figure 7.8: Variation des concentrations plasmatiques en progestérone au cours de la gestation chez la femme et la brebis

Chez la femme, la progestéronémie est élevée (50-200 ng/mL) alors qu'elle est beaucoup plus faible chez la brebis (5-10 ng/mL). Chez cette espèce, l'importance du placenta est reflétée par l'augmentation des taux plasmatiques de progestérone à partir du 50ème jour de gestation. Chez les carnivores, le placenta ne sécrète pas de progestérone, excepté celui de la chatte en fin de gestation.

Chez la femme, jusqu'à la 8-10ème semaine à partir des dernières règles, la progestérone sérique provient essentiellement du corps jaune gravidique. La normalité de la sécrétion de progestérone peut être estimée par dosage de la progestérone dans le sang ou dans l'urine ou par dosage de son principal métabolite, le pregnandiol. Le taux de progestérone d'environ 10 ng/mL en phase lutéale, croît lentement en début de grossesse. Entre la 8ème et la 12ème semaine, la valeur moyenne est d'environ 25 ng/mL. Des taux anormalement faibles (2-8 ng/mL) correspondent le plus souvent à des avortements imminents. Au cours des 2 et 3ème trimestres de grossesse, le taux de progestérone plasmatique n'est plus un bon critère de fonctionnement placentaire (grande variabilité intra et interindividuelle).

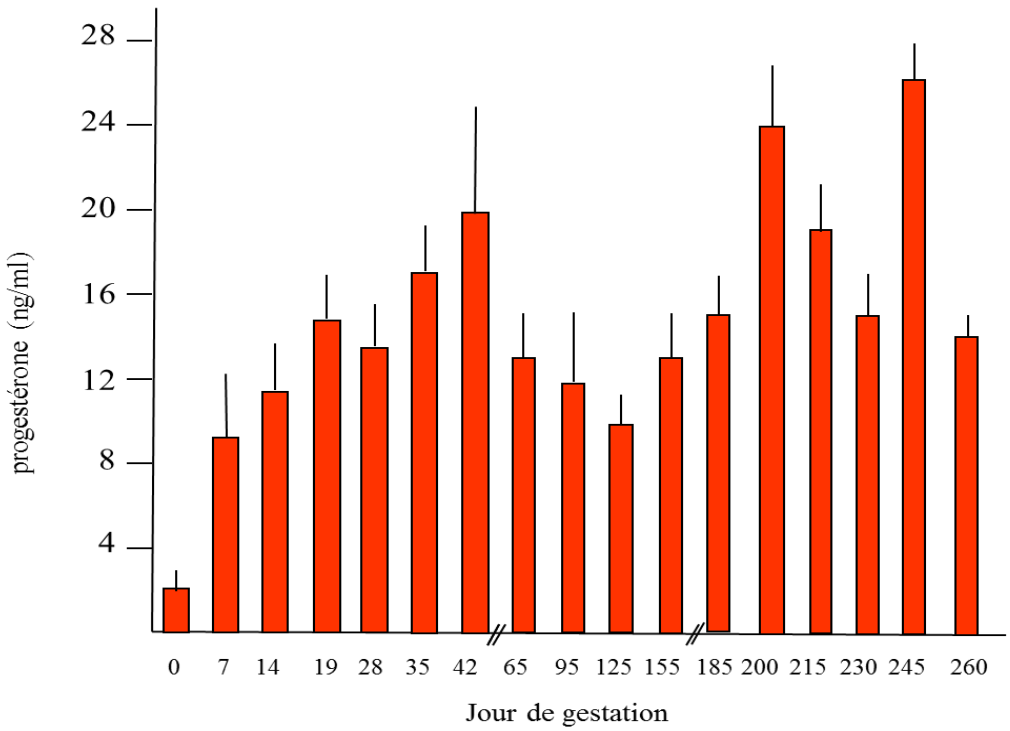


Figure 7.9: Évolution des concentrations plasmatiques moyennes (± écart-type) en progestérone (au cours de la gestation (d'après Randel et Erb, 1971)

La production de progestérone par le placenta bovin contribue de façon temporaire et limitée aux concentrations maternelles plasmatiques en progestérone dont la principale source est le corps jaune.

Le sulfate d'oestrone-E1S) est le principal œstrogène placentaire. Si la production d'œstrogènes placentaires est détectée dès 33 jours de gestation, les concentrations périphériques en E1S dans le plasma maternel n'augmentent qu'entre les stades 70 et 100 jours de gestation pour atteindre des valeurs maximales au moment de la parturition. Les concentrations plasmatiques en œstrone et en œstradiol restent faibles (inférieures à 5 et 1pg/ml) au début de la gestation. Leur augmentation est ensuite très importante au cours des 10 jours précédant la parturition (Figure 7.10).

A l'exception de leur rôle essentiel dans la période péripartum (parturition et mammogenèse), les œstrogènes d'origine placentaire pourraient être impliqués dans la régulation de la croissance, de la différenciation et de la fonction placentaire.

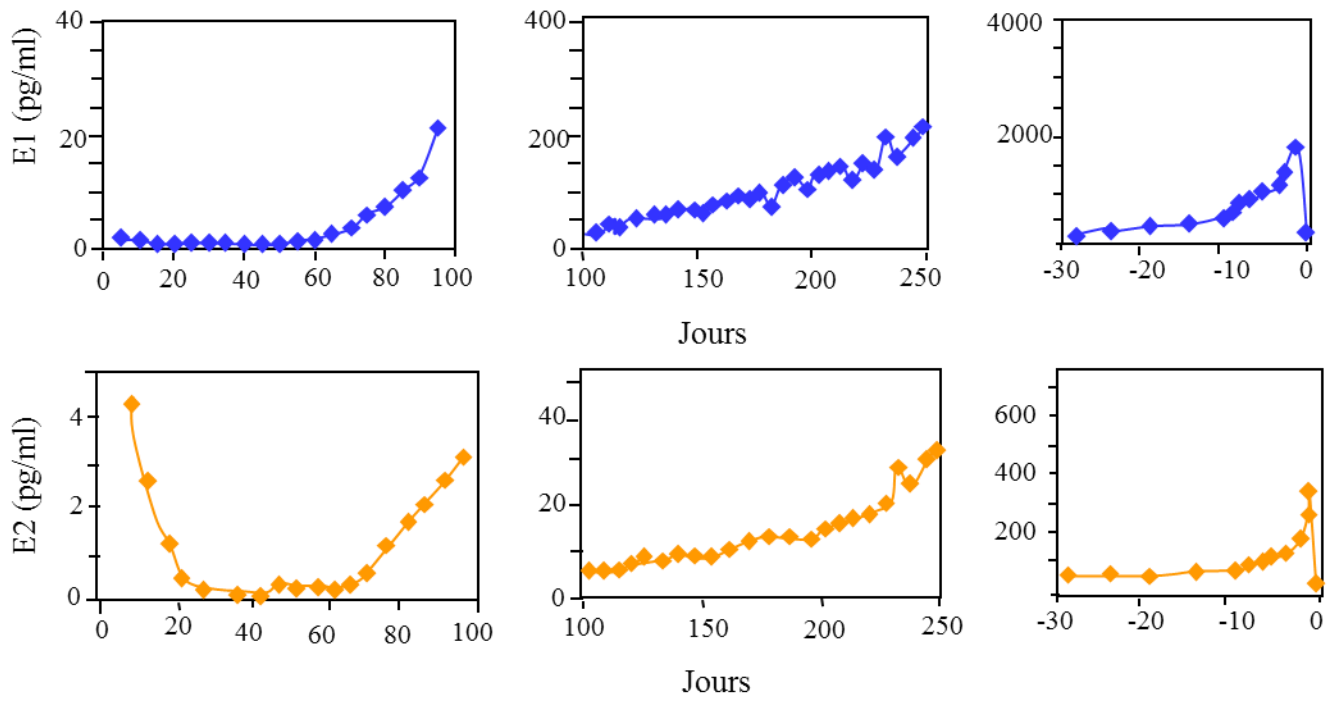


Figure 7.10. Évolution des concentrations plasmatiques moyennes en œstradiol (E2) et œstrone (E1) pg/ml) au cours de la gestation (d'après Patel et al., 1999)

Le profil des concentrations plasmatiques des stéroïdes sexuels au cours de la gestation de la jument est unique (figure 7.11).

Les concentrations plasmatiques en progestérone atteignent une valeur pic de 8-15ng/ml entre J6 et J14 post-ovulation puis diminuent pour atteindre 4-6 ng/ml à J30-35. Il y a des évidences d'une résurgence du corps jaune primaire à partir de J35 en réponse à l'augmentation de la PMSG circulante. Une augmentation de la progestéronémie est associée au développement des corps jaunes accessoires avec des concentrations de 8-25ng/ml qui sont maintenues jusqu'à J150 à partir duquel régressent les corps jaunes primaire et accessoires (10-15). Durant la deuxième moitié de la gestation, les concentrations en progestérone restent faibles (<4ng/ml) avec une augmentation au cours des derniers 30-50 jours.

La formation des corps jaunes accessoires qui a lieu autour de J40 est un évènement unique seulement observé chez la jument. Ces corps jaunes sont issus de l'ovulation de follicules matures et de la lutéinisation d'autres follicules sous l'influence de l'activité LH de la PMSG produite par les cupules endométriales.

La production placentaire de progestérone débute J70 et cette sécrétion est suffisante pour le maintien de la gestation chez la jument ovariectomisée.

Les concentrations plasmatiques en oestrogènes conjugués augmentent d'un facteur 2-3 avec la sécrétion de PMSG à partir de J35, suggérant que la PMSG stimule la production d'œstrogènes par le corps jaune. Après J70, les concentrations plasmatiques en œstrogènes conjugués reflètent la production d'œstrogènes par l'unité Foteo-placentaire, dont l'équiline, l'équilénine dont les précurseurs sont les stéroïdes produits par les gonades fœtales, qui entre le 4ème et le 10ème mois atteignent une taille équivalente à celle de l'adulte. La jument comme la femme est la seule espèce pour laquelle on observe une chute des concentrations en œstrogènes et une augmentation de la progestéronémie au stade terminal de la gestation.

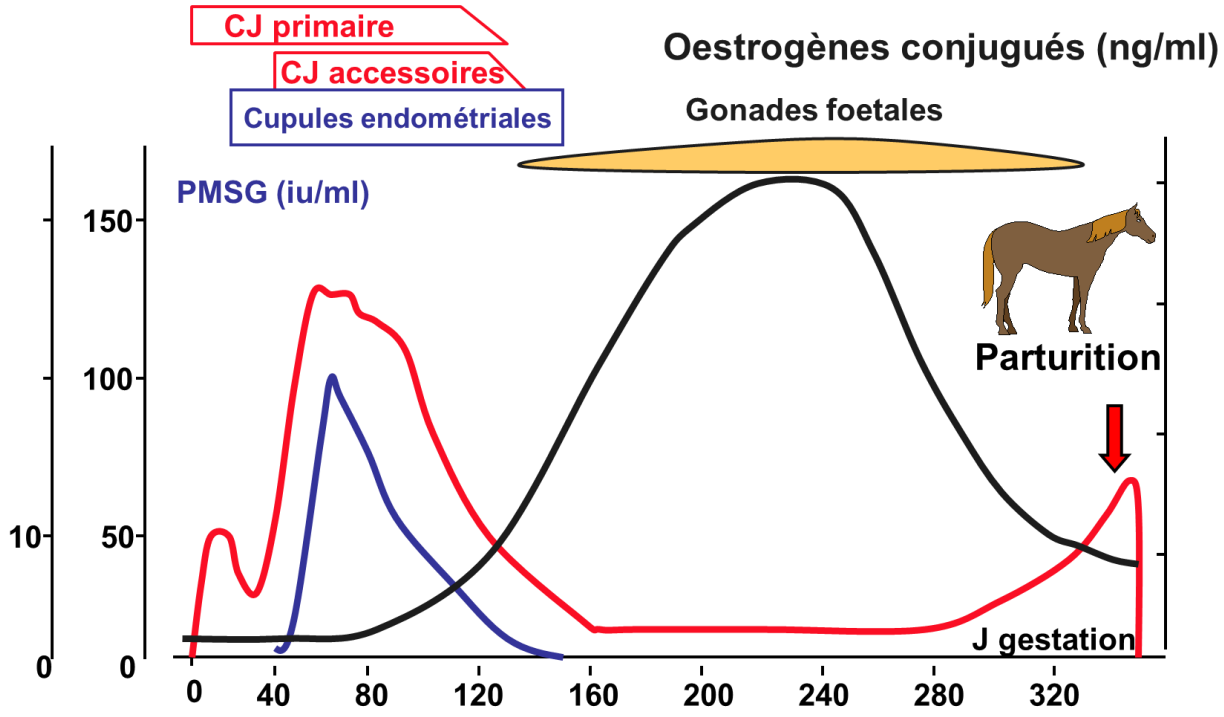


Figure 7.11 Evènements endocriniens de la gestation de la jument (Allen, 1978)

Le placenta humain est un organe stéroïdogène incomplet, d'où le concept d'unité fœto-placentaire. La contribution du fœtus a d'abord été suggérée par la constatation d'une faible sécrétion d'œstrogènes dans les cas de grossesses à fœtus anencéphale; en effet dans ce cas, le cortex surrénalien est atrophique alors que le placenta est normal. Le placenta est tributaire des surrénales de la mère et du fœtus pour la fourniture des androgènes (sulfate de déhydroépiandrostérone).

Durant le premier trimestre de grossesse, les œstrogènes plasmatiques sont de peu

d'utilité pour apprécier la gravité d'une menace de fausse couche en raison de la dispersion des valeurs normales. En revanche, durant, les 2 et 3ème trimestres de grossesse, l'œstriol qui provient à 90% de la collaboration entre la fœtus et le trophoblaste est un bon témoin de la vitalité du placenta et du développement fœtal. L'œstradiol et l'œstrone dont la synthèse provient à égalité de la déhydroépiandrostérone (DHA), d'origine maternelle et fœtale caractérisent essentiellement la fonction placentaire. On remarque une fréquence particulièrement élevée (7%) de malformations congénitales lorsque la production d'œstriol est anormalement basse pendant la grossesse. Certaines thérapeutiques peuvent diminuer l'activité sulfasique placentaire et diminuer les taux d'œstrogènes.

- **Les hormones peptidiques placentaires**

Le placenta humain en particulier, sécrète des homologues de la plupart des hormones hypophysaires. Les hormones lactogènes placentaires présentent une activité de type prolactine et, souvent, en fonction des espèces, une activité de type hormone de croissance. Le placenta humain sécrète également une TSH, une β-MSH, une ACTH, une hormone β lipotropique et des endorphines. Il a également été caractérisé dans le placenta, des peptides analogues aux « releasing » hormones hypothalamiques: les GnRH, TRH, GH-RH et de la somatostatine.

Chez la femme, la **gonadotropine chorionique** (hCG) est détectée dans le sang périphérique dès les 8-10 premiers jours de grossesse (implantation 6-7 jours). Elle est synthétisée par le syncytiotrophoblaste. D'activité proche de LH, hCG est responsable du maintien du corps jaune et de sa transformation en corps jaune gravidique.

Au cours du cycle, la régression du corps jaune s'accompagne d'une chute des taux plasmatiques de progestérone. Pendant la grossesse, le corps jaune est maintenu et transformé en corps jaune gestatif, ce qui se traduit par l'augmentation des taux plasmatiques de progestérone stimuléé par hCG. L'hCG serait éaglement responsable de la sécrétion précoce de testostérone par le testicule embryonnaire et de la stimulation de la cortico-surrénale fœtale. Elle stimule également la production d'œstrogènes placentaires.

L'intérêt clinique principal de l'hCG tient au diagnostic précoce de grossesse, à sa valeur pronostique d'avortement ou d'implantation ectopique et à la détection de

tumeurs trophoblastiques. On observe une plus grande fréquence de mongolisme chez les femmes présentant des taux élevés de hCG entre la 15ème et la 18ème semaine d'aménorrhée.

La présence de **gonadotropines placentaires** a été démontrée chez d'autres espèces Mammifères: chez les grands singes (gorille, chimpanzé, orang-outang), la sécrétion de CG est 10 fois plus faible que dans l'espèce humaine et elle est 100 à 1000 fois plus faible chez les macaques, les babouins et les ouistitis. Chez la jument, la gonadotropine chorionique équine eCG ou PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) est sécrétée à partir du 35ème jour de gestation par le trophoblaste. A la différence des primates, l'eCG n'est pas le facteur de sauvegarde du corps jaune cyclique en début de gestation puisqu'elle est sécrétée bien après la fin du corps jaune cyclique. L'eCG est impliquée dans les mécanismes immunitaires de l'implantation. Enfin, une gonadotropine chorionique a été détectée chez les ruminants (vache, brebis), chez la rate, la souris et la lapine.

- **Les hormones lactogènes ou hormones chorioniques somatomammotropines**

L'hormone lactogène placentaire humaine (hPL) est synthétisée dans le syncytiotrophoblaste et elle est sécrétée dès la 5ème semaine dans la circulation maternelle (20 ng/mL) où sa concentration s'élève progessivement jusqu'à 5-16 µg/mL au moment du part (figure 7.12). Cette augmentation est parallèle à celle de la masse du placenta. Des faibles taux sériques de hPL peuvent traduire une menace imminente d'avortement.

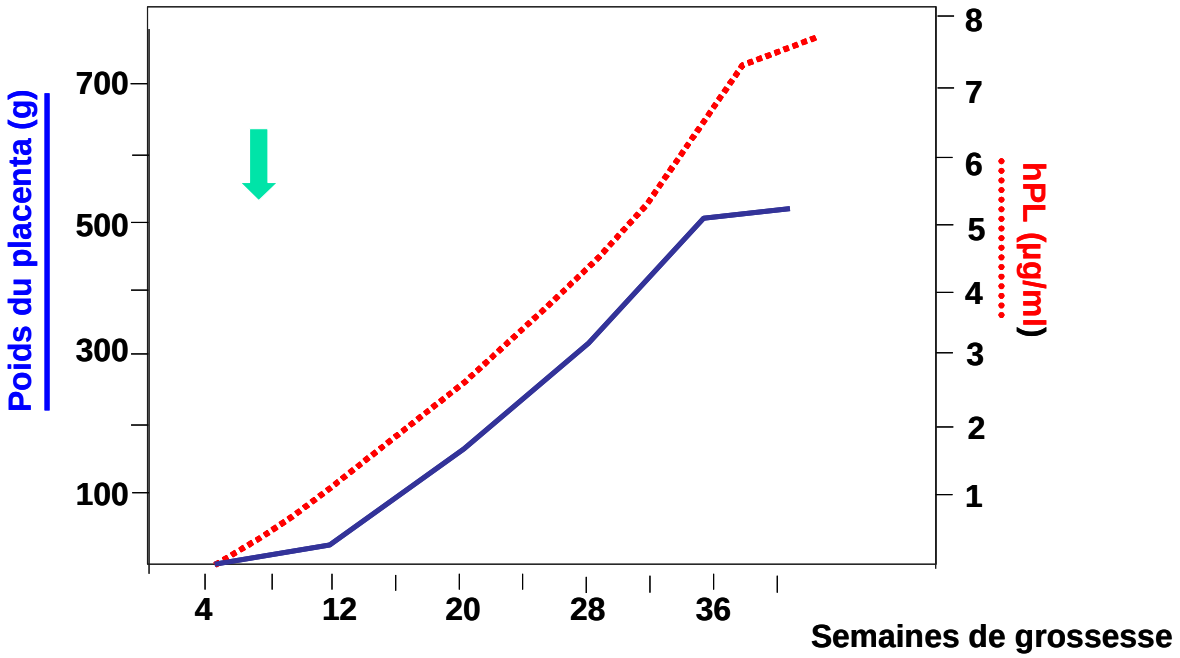


Figure 7.12: relation entre les concentrations sériques d'hormone lactogène placentaire humaine (hPL) et le poids du placenta humain

Ces hormones existent chez d'autres primates (macaque, rhésus, babouin), chez les ruminants (brebis, chèvre, vache) et chez les rongeurs (rate, souris, hamster, cobaye) mais elles ne sont pas produites par les placentas de jument, de truie, de carnivores (chienne, chatte), de lapine. Les hormones lactogènes placentaires de ruminants et de cobaye ont à la fois de fortes activités lactogène et somatotrope, d'où le nom de somatomammotropines chorioniques.

La ratte et la souris sécrètent 2 hormones lactogènes placentaires PLI et PLII. Elles sont produites par les cellules géantes de placenta. PLI est sécrété essentiellement pendant la première moitié de la gestation. Elle présente à la fois une activité lactogène et une activité lutéotrophique, de type prolactine. PLII ne présente qu'une activité lactogène.

Les hormones lactogènes placentaires sont capables de se lier à la fois aux récepteurs de la prolactine et à ceux des hormones de croissance sauf celles de souris et de rate qui ne se lient pratiquement pas aux récepteurs de l'hormone de croissance. Les hormones lactogènes placentaires sont surtout impliquées dans la croissance de la glande mammaire et celle du fœtus et dans la régulation du métabolisme intermédiaire maternel. Dans l'espèce humaine, les taux d'hPL sont particulièrement faibles chez le fœtus et il semble que le rôle de hPL dans la croissance fœtale soit essentiellement

indirect, en favorisant les adaptations du métabolisme maternel à la nutrition du fœtus. Ainsi, l'augmentation de la lipolyse sous l'action de l'hPL lors de jeûne fournit davantage d'acides gras libres comme source d'énergie à la mère, d'où une économie de glucose pour le métabolisme fœtal. **L'hormone placentaire de croissance**, hpGH complèterait l'action de l'hPL sur le développement fœtal.

Chez la vache, l'hormone lactogène placentaire (PL) est sécrétée par le trophoblaste à partir du stade 30 jours. Chez le fœtus bovin, la concentration plasmatique de PL, qui est de l'ordre de 25-30 ng/ml au 90ème jour de gestation, diminue graduellement pour atteindre 5 ng/ml au moment de la naissance (Figure 7.13).

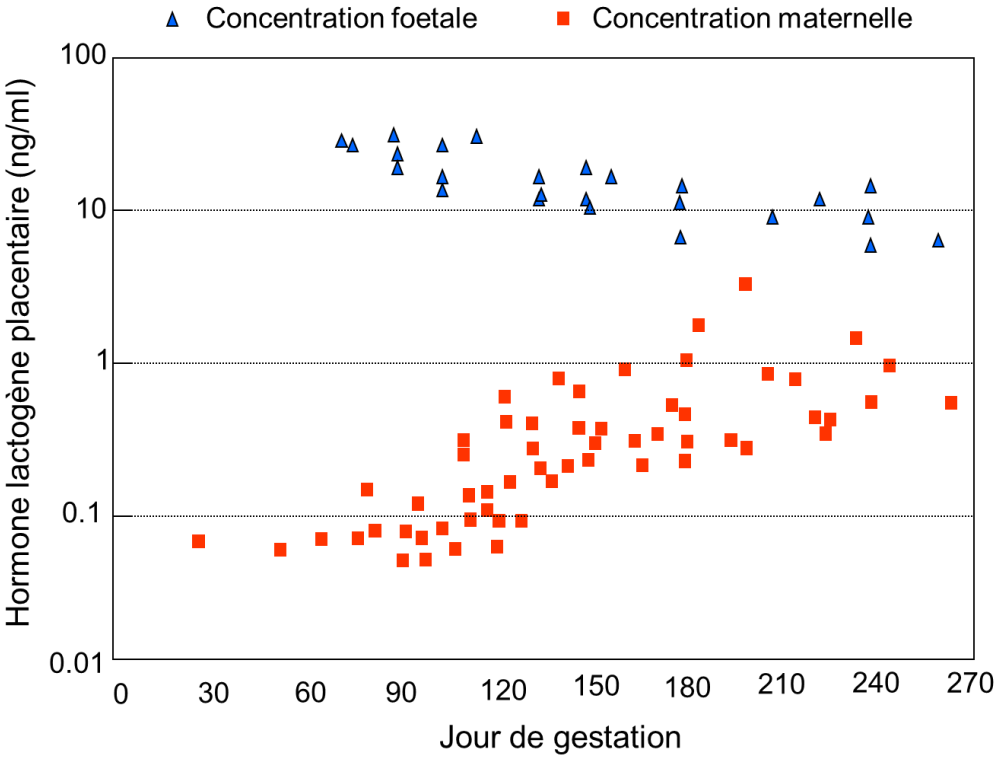


Figure 7.13. Profils plasmatiques de l'hormone lactogène placentaire (ng/ml) chez la mère et le fœtus bovin (d'après Beckers et al., 1982)

La PL peut être détectée dans le plasma maternel à partir du 60ème jour de gestation, les concentrations plasmatiques maternelles de PL augmentent progressivement jusqu'au stade 200 jours de gestation (0.6ng/ml), elles sont doublées entre le 200 et le 220ème jour de gestation et restent ensuite constantes jusqu'au moment de la parturition. Ces concentrations sont près de 1000 fois inférieures à celles des autres espèces. La PL a une activité somatotrope et mammotrope et serait impliquée dans la

régulation de la fonction lutéale, de la mammogenèse, de la lactogenèse et de la croissance fœtale.

- ***Les protéines spécifiques de la gestation***

Les protéines spécifiques de la gestation (PSP) ou associées à la gestation (PAG) sont connues sous diverses appellations : pregnancy-specific protein B (PSPB), pregnancy-serum protein 60 kDa (PSP-60) et SBU-3 antigen. Ces protéines d'origine placentaire peuvent être détectées dans la circulation maternelle chez la plupart des vaches à partir de 28-30 jours de gestation à des concentrations plasmatiques supérieures à 0.8 ng/ml, qui constitue le seuil des concentrations qui permet d'établir un diagnostic de gestation positif (Figure 7.14).

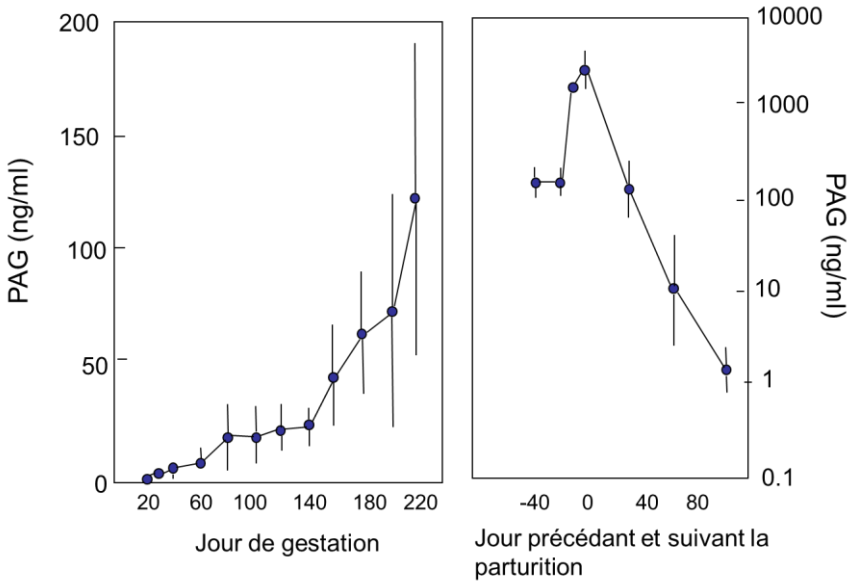


Figure 7.14. Profil des concentrations sériques des protéines associées à la gestation (ng/ml) au cours de la gestation et après la parturition (d'après Zoli et al., 1992)

Ces concentrations augmentent ensuite progressivement pour atteindre une valeur moyenne de 160 ng/ml au stade 240 jours de gestation, l'augmentation devient exponentielle à la fin de la gestation pour atteindre des concentrations maximales comprises entre 1000 et 5000 ng/ml quelques jours avant le part. La persistance de valeurs élevées des concentrations plasmatiques en PAG, 100 jours après la parturition constitue une limite à l'utilisation du dosage de PAG pour le diagnostic de gestation si la mise à la reproduction a lieu moins de 80 jours post-partum.

CHAPITRE VIII. LE DECLENCHEMENT DE LA PARTURITION

La parturition est définie comme l'expulsion hors des voies génitales maternelles du fœtus et de ses annexes. La naissance ou mise-bas est une période critique pour le fœtus qui passe de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine ainsi que pour la mère qui passe de l'état de gestation à l'état de lactation.

La perte du placenta à la naissance prive le fœtus d'une source d'oxygène, de glucose et de chaleur. Sa survie va donc dépendre de la maturité des organes fœtaux qui vont devoir assurer ces fonctions. Il est donc important que la naissance survienne à un terme approprié.

Le déclenchement de la parturition initié par le fœtus résulte d'une cascade d'événements endocriniens maternels. La parturition comporte plusieurs stades dont le stade préparatoire (stade I) qui consiste en des adaptations anatomiques, physiologiques et comportementales de la femelle et les stades successifs d'expulsion du fœtus (stade II) et du placenta (stade III).

I. THEORIE DU BLOCAGE PROGESTERONIQUE

1. Bases physiologiques

Cette théorie repose sur trois faits principaux:

(1) La parturition est précédée d'une chute des concentrations plasmatiques de progestérone.

Chez la plupart des espèces, les concentrations plasmatiques en progestérone sont élevées pendant toute la durée de la gestation. La parturition est précédée d'une chute de ces concentrations.

Chez la brebis et la femme, les concentrations plasmatiques en progestérone sont élevées pendant toute la durée de la gestation, la parturition est précédée d'une chute de ces concentrations (figure 8.1). Une brusque augmentation des concentrations plasmatiques en œstradiol 17-β (origine placentaire ou ovarienne) est également observée. Il en résulte une diminution du rapport des concentrations de progestérone à celles d'œstradiol.

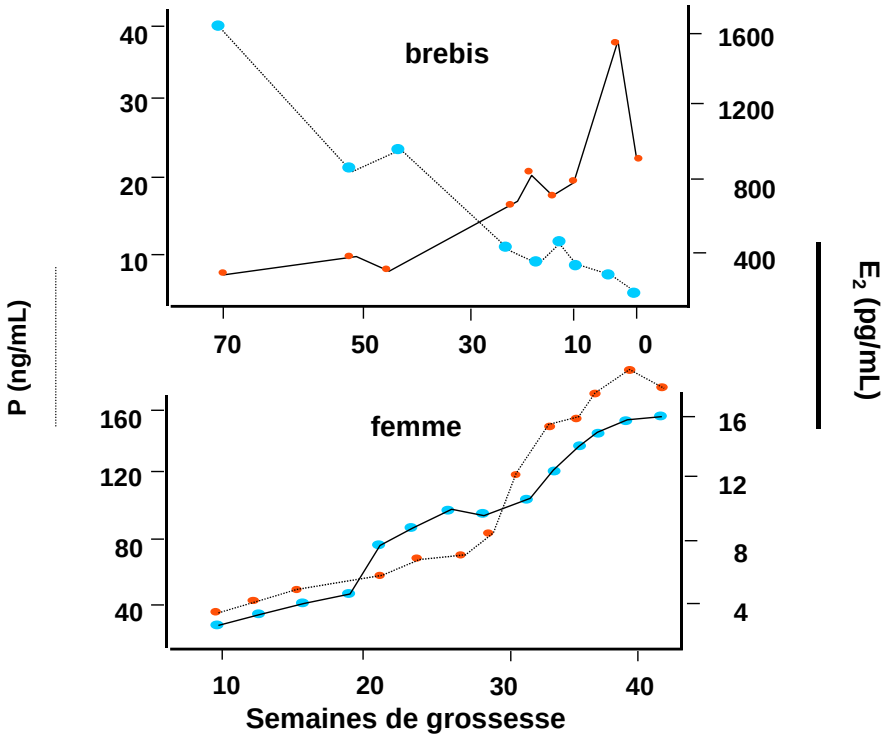


Figure 8.1: Evolution entre les concentrations plasmatiques de progestérone et d'œstradiol en fin de gestation chez la brebis et la femme

(2) La progestérone est indispensable au maintien de la gestation

Pendant toute ou une partie de la gestation, la sécrétion de progestérone est assurée par le corps jaune gestatif : l'ovariectomie induit un avortement si elle est pratiquée pendant cette période. Cette observation est illustrée chez la brebis de la façon suivante (figure 8.2):

Chez la brebis, l'ovariectomie induit une chute des concentrations plasmatiques en progestérone et un avortement lorsqu'elle est pratiquée avant le 50ème jour de gestation. Le maintien de la gestation nécessite donc la présence d'ovaires fonctionnels pendant cette période. Chez tous les mammifères domestiques sauf la jument, le corps jaune persiste pendant la gestation. La persistance du corps jaune après la fécondation est responsable du maintien de la production de progestérone. Chez la brebis, l'ovariectomie lorsqu'elle est pratiquée après le 50ème jour de gestation ne modifie pas significativement les concentrations plasmatiques en progestérone et ne provoque pas un avortement. Chez cette espèce, le placenta a pris le relais du corps jaune pour la sécrétion de progestérone à partir du 50ème jour de gestation. La gestation peut être maintenue chez les animaux ovariectomisés par l'administration de progestérone.

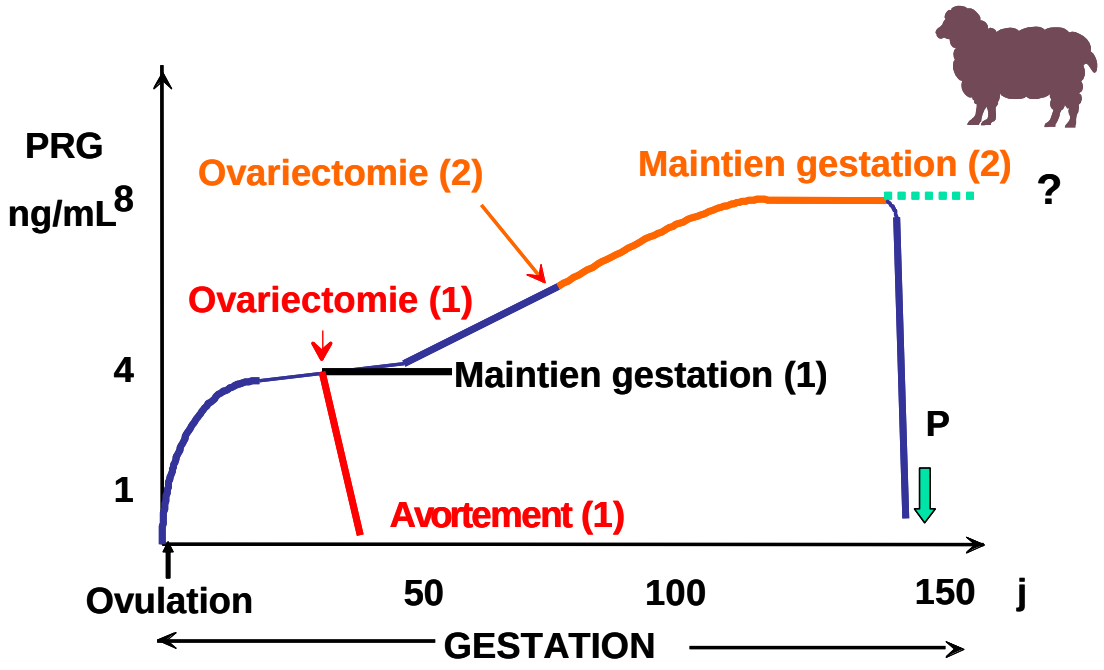


Figure 8.2: Effet de l'ovariectomie sur les concentrations plasmatiques en progestérone et le maintien de la gestation de la brebis. L'ovariectomie induit une chute des concentrations plasmatiques en progestérone et un avortement lorsqu'elle est pratiquée avant le 50ème jour de gestation. L'ovariectomie lorsqu'elle est pratiquée après le 50ème jour de gestation ne modifie pas significativement les concentrations plasmatiques en progestérone et ne provoque pas un avortement

(3) L'administration de progestérone retarde la parturition

Une parturition induite pharmacologiquement comme une parturition spontanée est précédée d'une chute des taux plasmatiques en progestérone pendant les 3 jours qui précèdent la parturition. L'administration de progestérone aux doses de 50, 75 mg par 24h n'est pas suffisante pour maintenir les concentrations plasmatiques en progestérone au niveau de celles observées pendant la gestation. Ces administrations de progestérone ne bloquent pas la parturition. Seule l'administration de progestérone à la dose de 200 mg/24 heures permet le maintien des concentrations plasmatiques en progestérone au niveau de celles de la gestation et bloque la parturition (figure 8.3).

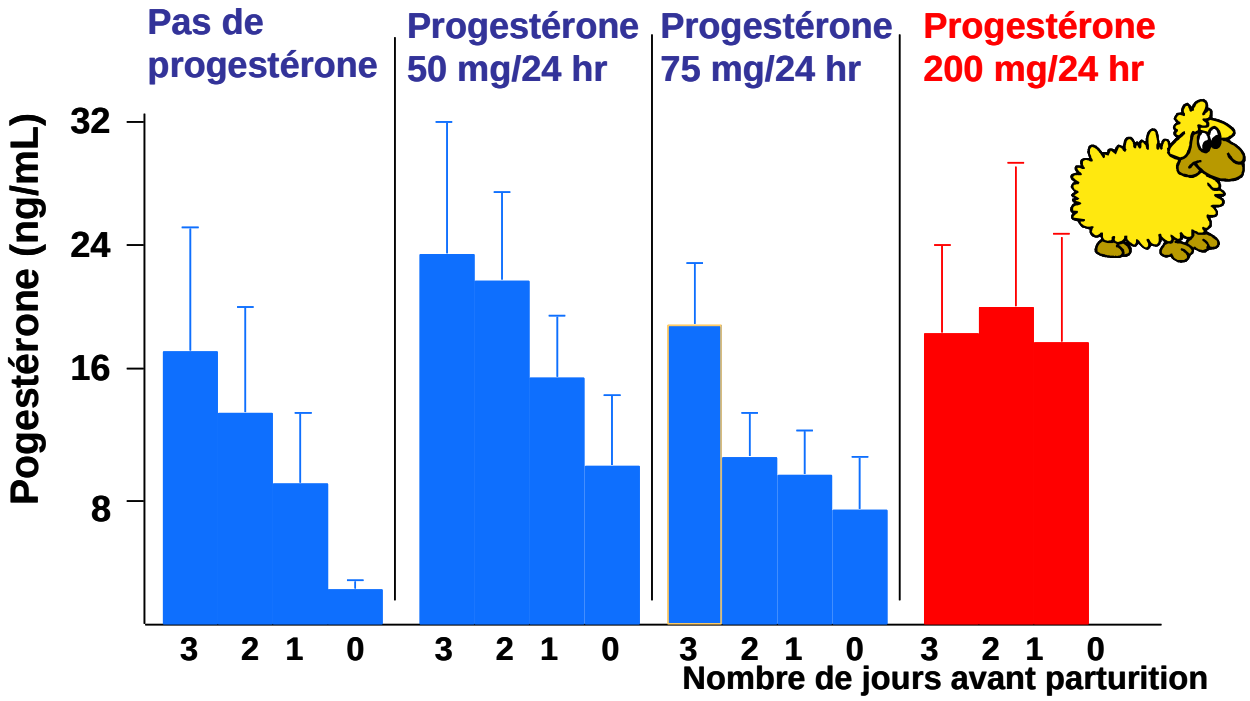


Figure 8.3: Effet de l'administration de progestérone aux doses de 50, 75 et 200 mg/24 h sur les concentrations plasmatiques en progestérone et la survenue de la parturition induite pharmacologiquement. L'administration de progestérone aux doses de 50, 75 mg par 24h n'est pas suffisante pour maintenir les concentrations plasmatiques en progestérone au niveau de celles observées pendant la gestation. Ces administrations de progestérone ne bloquent pas la parturition. Seule l'administration de progestérone à la dose de 200 mg/24 heures permet le maintien des concentrations plasmatiques en progestérone au niveau de celles de la gestation et bloque la parturition

Ces observations expérimentales ont conduit les premiers auteurs à postuler que la chute des concentrations plasmatiques en progestérone est le mécanisme responsable du déclenchement de la parturition. La progestérone a une double origine ovarienne et/ou placentaire. la théorie du blocage progestéronique implique donc un contrôle maternel de la durée de la gestation. Selon cette théorie, la mère détermine le moment de la parturition.

Cette théorie a cependant des limites:

2. Limites de la théorie

(1) L'administration de progestérone, si elle permet de retarder la parturition, ne peut pas maintenir indéfiniment une gestation.

(2) Les observations expérimentales précédentes montrent qu'il existe une relation temporelle entre l'évolution des concentrations plasmatiques en progestérone et le moment de la parturition mais elles ne démontrent pas que la progestérone est l'hormone clé du déclenchement de la parturition.

(3) De plus, chez la femme comme chez tous les primates, les concentrations plasmatiques en progestérone augmentent tout au long de la gestation, la parturition a lieu au moment où les concentrations plasmatiques en progestérone sont les plus élevées (figure 8.1).

La théorie du blocage progestéronique n'est pas suffisante pour expliquer le déclenchement de la parturition.

II. MISE EN EVIDENCE DU ROLE DU FŒTUS

1. Observations épidémiologiques

Les observations épidémiologiques ont suggéré que d'autres facteurs pouvaient influencer le déclenchement de la parturition. C'est en 1933 qu'est né ainsi le **concept de la participation du fœtus au contrôle physiologique de la parturition**. Ainsi, Malpas, un obstétricien anglais (1933) a observé chez la femme une association entre une durée prolongée de gestation et une anencéphalie fœtale. Il en a conclu qu'un fœtus anormal ne pouvait contribuer aux mécanismes de la parturition.

Cette théorie a bénéficié par la suite des arguments épidémiologiques. Ainsi, 2 types de syndrome ont été décrits en médecine vétérinaire:

- Un **syndrome de gestation prolongée** : chez les vaches jerseyaises, ce syndrome a été mis en relation avec des anomalies de l'hypophyse fœtale. La gestation prolongée a une durée de 13 mois. De même, chez les vaches de race Holstein, un syndrome de gestation prolongée a été associé à des anomalies cytologiques de l'hypophyse. La seule anomalie fœtale mise en évience est l'absence de cellules corticotropes (cellules à ACTH). Dans le cas de gestations gémellaires, une gestation prolongée est observée seulement en l'absence d'un fœtus normal i.e., lorsque les deux fœtus sont affectés.

Dans les années 60, une prolongation de la gestation a été observée dans les cas d'ingestion de plantes tératogènes comme *Veratrum Californicum* (ellebore, f. liliacées) qui détruit l'hypophyse du fœtus. La molécule impliquée est un alcaloïde, cyclopamide.

De façon générale, une gestation prolongée est observée en présence d'une déficience de la fonction hypophysaire conduisant à une hypoplasie des surrénales fœtales.

- A l'opposé, un syndrome de **mise bas prématurée** chez la chèvre a été mis en relation avec une hyperplasie des surrénales. De façon générale, dans tous les cas d'avortement, une hyperplasie des surrénales a été mise en évidence.

Toutes ces observations épidémiologiques ont conduit à postuler que c'est le fœtus et non la mère qui détermine le moment de la naissance. Le déclenchement de la parturition dépendrait de l'intégrité de l'hypophyse fœtale, en particulier de l'activité sécrétoire des cellules corticotropes qui contrôlent le fonctionnement des surrénales. Ces hypothèses nécessitaient une confirmation expérimentale qui a été apporté par les travaux pionniers de Liggins dans les années 70 réalisés sur le modèle expérimental ovin.

2. Preuves expérimentales

Liggins a reproduit expérimentalement le syndrome de gestation prolongée en pratiquant une hypophysectomie (destruction de l'hypophyse) du fœtus de brebis par électrocoagulation. Ce syndrome a été également observé après la section de la tige hypophysaire du fœtus qui supprime la connexion vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Ces résultats montrent que l'hypothalamus et l'hypophyse fœtales sont impliqués dans les mécanismes responsables du déclenchement de la parturition. Les observations épidémiologiques précédentes suggérent que l'action de l'hypothalamus et de l'hypophyse fœtales s'exerce via le contrôle de l'activité des surrénales fœtales. Cette hypothèse a été confirmée par les observations expérimentales suivantes (figure 8.4):

(1) L'ablation des surrénales fœtales prolonge la durée de gestation.

(2) Les surrénales sont divisées en 2 zones anatomiquement distinctes: la médullosurrénale et la corticosurrénale. Après une destruction sélective des médullosurrénales fœtales, la parturition a lieu spontanément au moment du terme. Cette expérience a permis de dissocier les rôles respectif de ces 2 tissus dans le déclenchement de la parturition. La médullosurrénale fœtale n'interviendrait donc pas dans le contrôle de la parturition.

L'étape suivante était la reproduction expérimentale du **syndrome de mise-bas prématurée.**

(1) La stimulation des corticosurrénales fœtales par l'administration d'ACTH au stade

J88 de gestation induit une mise bas prématurée (4 ou 7 jours post-administration). A la naissance, le poids des surrénales des agneaux nés prématurément a été identique à celui des agneaux délivrés à terme. Par conséquent, l'initiation de la parturition dépend de l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales du fœtus.

(2) L'administration au fœtus de dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse qui n'a pas d'effet type minéralocorticoïde est très efficace pour induire la parturition. L'effet des corticosurrénales sur les mécanismes de la parturition est donc médié par un glucocorticoïde.

(3) Le principal glucocorticoïde est le cortisol. L'administration de cortisol au fœtus ovin induit une mise-bas prématurée après 48-72h alors que l'administration de corticostérone ou de deoxycorticostérone n'interrompt pas la gestation.

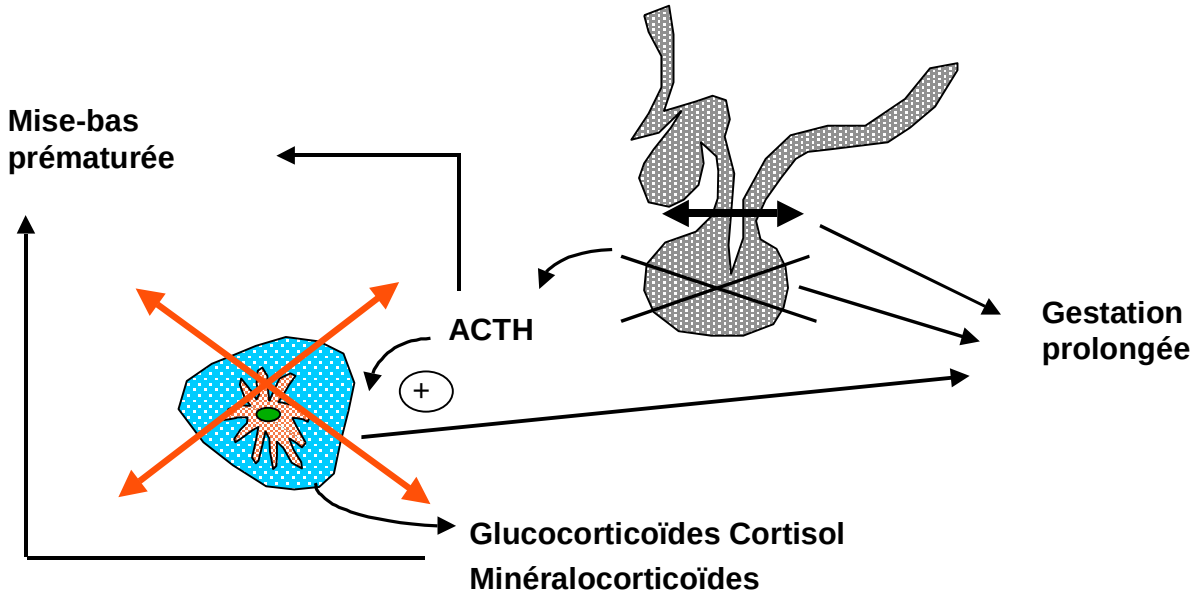


Figure 8.4 : Liggins a reproduit expérimentalement le syndrome de gestation prolongée en pratiquant une hypophysectomie (destruction de l'hypophyse) du fœtus de brebis par électrocoagulation. L'ablation des surrénales fœtales prolonge la durée de gestation.

Après une destruction sélective des médullosurrénales fœtales, la parturition a lieu spontanément au moment du terme. La stimulation des corticosurrénales fœtales par l'administration d'ACTH au stade J88 de gestation induit une mise-bas prématurée (4 ou 7 jours post-administration). A la naissance, le poids des surrénales des agneaux nés prématurément a été identique à celui des agneaux délivrés à terme. Par conséquent, l'initiation de la parturition dépend de l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales du fœtus. L'administration au fœtus de dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse qui n'a pas d'effet type minéralocorticoïde est très efficace pour induire la parturition. Le principal glucocorticoïde est le cortisol. L'administration de cortisol au fœtus ovin induit une mise-bas prématurée après 48-72h alors que l'administration de corticostérone ou de deoxycorticostérone n'interrompt pas la gestation.

Le cortisol est donc capable de déclencher la parturition.

Ce résultat a eu des applications thérapeutiques, les corticoïdes peuvent être utilisés pour induire la parturition chez la brebis et la vache (les corticoïdes fluorés sont particulièrement efficaces). Ils ont cependant pour effets secondaires des rétentions placentaires (temps de rétention supérieur à 12 h, placentomes immatures). Ces rétentions placentaires constituent une limite à l'utilisation des corticoïdes dans les traitements d'induction de la parturition pour 2 raisons:

(1) Tant que le placenta n'est pas expulsé, la sécrétion de progestérone placentaire bloque la lactation et le retour à l'activité cyclique ovarienne.

(2) Les rétentions placentaires expliquent 1-4% du taux de mortalité et peuvent induire des problèmes de fertilité post partum.

L'ensemble des observations épidémiologiques et expérimentales suggèrent que le cortisol fœtal est l'hormone clé du déclenchement de la parturition. Il restait à démontrer que le cortisol est produit par le fœtus pendant la période qui précède une parturition spontanée.

3. Sécrétion de cortisol par le fœtus

Une augmentation lente de la cortisolémie fœtale est observée pendant les 7 jours qui précèdent la parturition. Elle est suivie d'une augmentation rapide pendant les 48 h précédant la mise-bas et atteint 70 ng/mL (figure 8.5). Pendant cette période, les concentrations plasmatiques maternelles en cortisol restent comprises entre 5 et 15 ng/mL comme pendant toute la durée de la gestation.

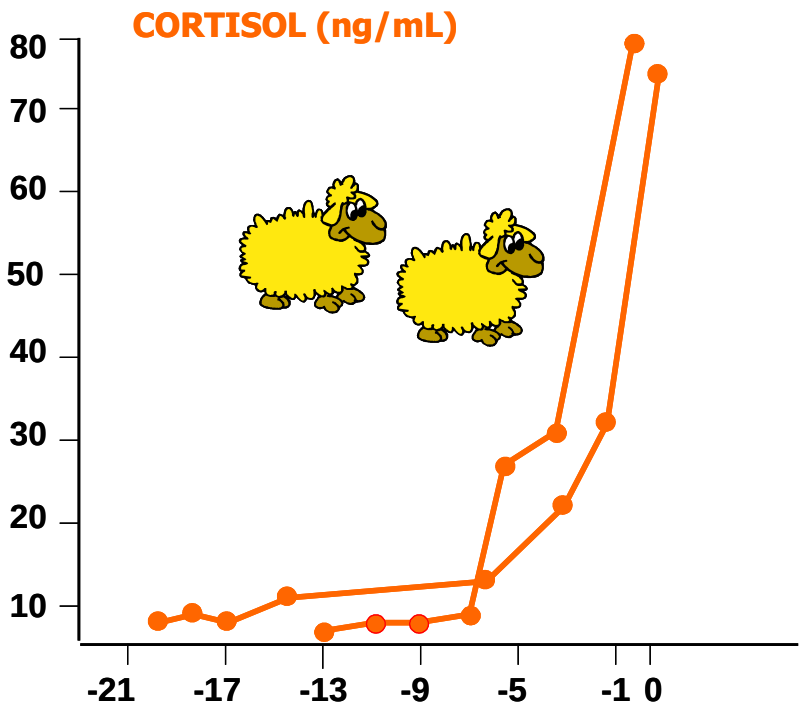


Figure 8.5 : Evolution de la cortisolémie du fœtus ovin pendant la période qui précède la parturition

L'augmentation des cortisolémies avant la parturition résulte d'une augmentation de la production du corticoïde par le fœtus. Au cours de la maturation des surrénales fœtales, il y a acquisition de l'activité enzymatique de la 11-β-hydroxylase et donc synthèse de cortisol. Elle est précédée par une augmentation des concentrations plasmatiques en ACTH du fœtus.

Une parturition spontanée est précédée d'une augmentation de la production de cortisol et l'administration de cortisol au fœtus est capable d'induire la parturition. Par conséquent, l'augmentation de l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales du fœtus est le signal du déclenchement de la parturition.

L'activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales pourrait résulter de la maturation des thermorécepteurs hypothalamiques. A ce moment, la perception par le fœtus du stress de chaleur de son environnement stimule la libération de corticolibérine.

Lors d'une parturition provoquée par l'administration de glucocorticoïdes au stade 120 jours de gestation, l'agneau survit alors qu'il n'est normalement viable qu'à partir du stade 130 jours. Cette observation a conduit à la mise en évidence du rôle plus général de la fonction cortico-surrénalienne dans le développement normal du fœtus

(croissance et différenciation des organes) et du nouveau-né (synthèse du surfactant pulmonaire).

Le cortisol a une fonction générale d'induire la maturation du fœtus, de l'adapter à la vie extra-utérine en mettant en route des fonctions vitales qui étaient assurées par l'organisme maternel pendant la gestation.

Les travaux de Liggins ont eu des retombées considérables car à la suite de ces travaux, des administrations de cortisol pratiquées dans des cas de menace d'accouchement prématuré ont sauvé des nouveaux nés de détresse respiratoire.

La parturition a lieu lorsque le fœtus a atteint un stade de maturité suffisant pour survivre dans les conditions extra-utérines. Au cours du développement du fœtus, l'augmentation de l'activité du système neurœndocrinien hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien se traduit par une augmentation de la production de cortisol qui joue un rôle pivot dans la maturation du fœtus et l'initiation de la parturition. Par conséquent, **le cortisol est l'hormone clé du déclenchement de la parturition**. Le cortisol agit par l'intermédiaire de relais endocriniens que nous allons examiner.

III. MODE D'ACTION DU CORTISOL FŒTAL

1. Contrôle de la stéroïdogenèse placentaire

Une parturition induite par l'administration d'ACTH est précédée d'une chute des concentrations plasmatiques maternelles en progestérone, d'une augmentation des concentrations d'œstradiol 17β sous la forme non conjuguée et de PGF2α dans la veine utérine (figure 8.6). L'administration d'ACTH au fœtus ovin induit des changements endocriniens identiques à ceux qui précèdent une mise bas spontanée. Ce résultat suggère que dans les conditions physiologiques, le cortisol fœtal est responsable de la chute des taux plasmatiques de progestérone et de l'augmentation des taux d'œstradiol observés pendant la période qui précède la parturition.

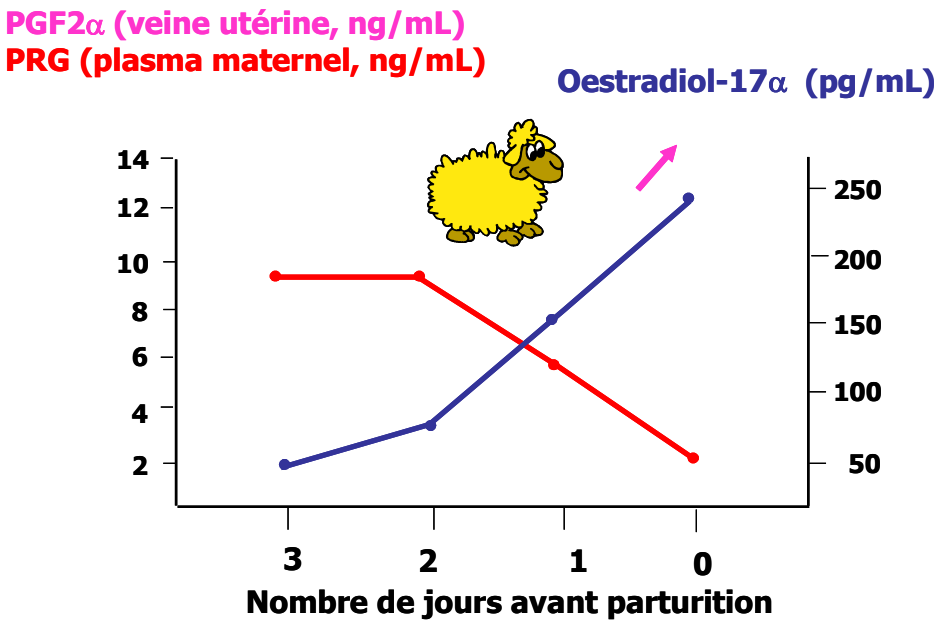


Figure 8.6: Evolution des concentrations plasmatiques maternelles en progestérone et en œstradiol 17β et des concentrations en prostaglandines F2α dans la veine utérine pendant la période qui précède la parturition

Chez la brebis, **le cortisol fœtal stimule la biosynthèse des androgènes** en induisant l'activité 17α hydroxylase (conversion de la prégnenolone et de la progestérone placentaires en leurs dérivés 17α-hydroxylés. **Le cortisol stimule également l'activité aromatase** (aromatisation des androgènes en œstrogènes). L'augmentation de ces activités enzymatiques induit une chute de la production de progestérone et une augmentation de la synthèse d'œstrogènes. Il en résulte une diminution du rapport des concentrations plasmatiques de progestérone à celles d'œstradiol (figure 8.7).

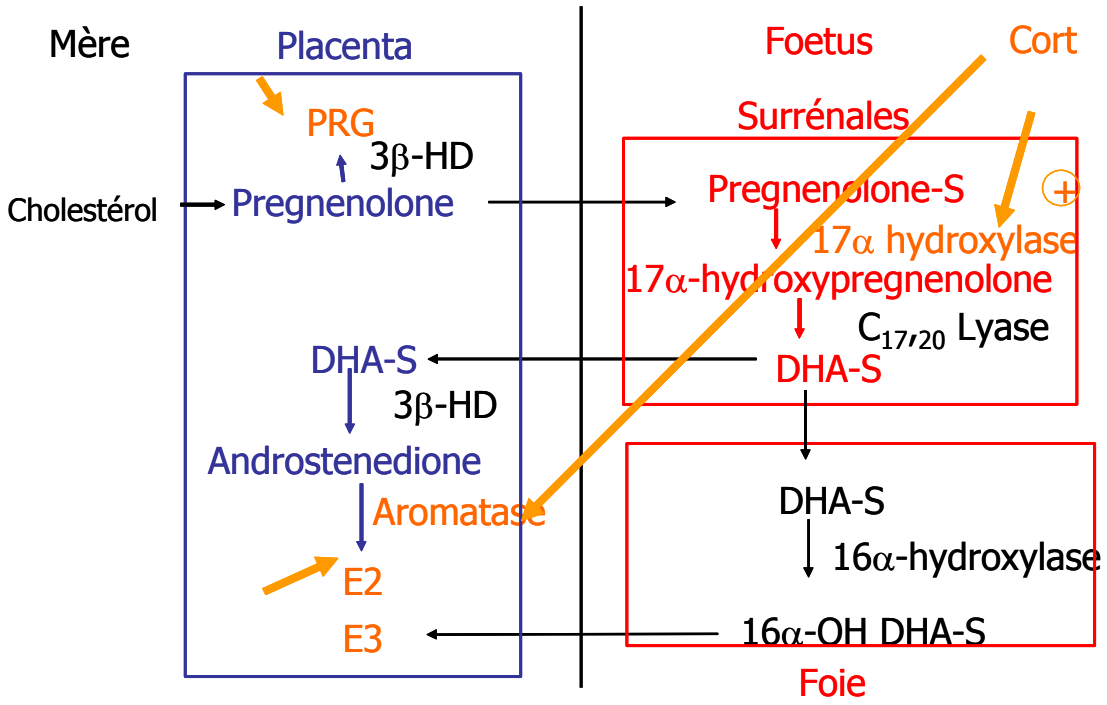


Figure 8.7 : Influence du cortisol sur la stéroïdogenèse placentaire

Le cortisol modifie l'activité des enzymes stéroïdogènes placentaires : il en résulte une chute de la production de progestérone et une augmentation de la synthèse d'œstrogènes. Par conséquent, l'augmentation de la production de cortisol par le fœtus est responsable de la diminution du rapport des concentrations plasmatiques de progestérone à celles d'œstradiol observée avant la parturition.

La conversion accrue de progestérone en oestradiol serait à l'origine de la première phase de décroissance progressive des concentrations plasmatiques maternelles en progestérone qui débute environ 10 jours avant le part chez la vache (figure 8.8) et de l'augmentation très rapide et importante des concentrations plasmatiques en oestrogènes (oestrone et oestradiol) au cours des 10 jours précédant la parturition.

L'oestradiol dont la production est accrue stimule la synthèse des prostaglandines (PGF2α) qui se traduit par une augmentation brutale des concentrations plasmatiques des PGF2α dans la veine utéro-ovarienne au cours des dernières 24h-48h de gestation, ces concentrations atteignent des valeurs maximales de 5.5-9ng/ml au cours de la parturition. En raison de l'intensité de l'effet de premier passage pulmonaire, les PGF2α ne sont pas détectées dans la circulation générale et les concentrations plasmatiques du principal métabolite, 15-keto-13,14-dihydro-PGF2α (appelé PGFM), témoignent des variations de la sécrétion des prostaglandines. Une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite des prostaglandines est

ainsi observée au cours des 24-48h précédant la part. Les PGF2α induisent la régression du corps jaune qui est responsable de la deuxième phase de diminution rapide des concentrations en progestérone observée au cours des 2-3 jours qui précèdent le part. L'augmentation des concentrations en œstradiol joue également un rôle important dans la maturation placentaire initiée à la fin de la gestation.

Le processus de maturation placentaire caractérisé histologiquement par une diminution du nombre des cellules épithéliales des cryptes des caroncules maternels et du nombre de cellules géantes trophoblastiques est un pré-requis à la séparation des tissus maternels et fœtaux au moment de la parturition. Elle contribue également à la lactogenèse, ce qui explique le gonflement de la mamelle par le colostrum à la fin de la gestation.

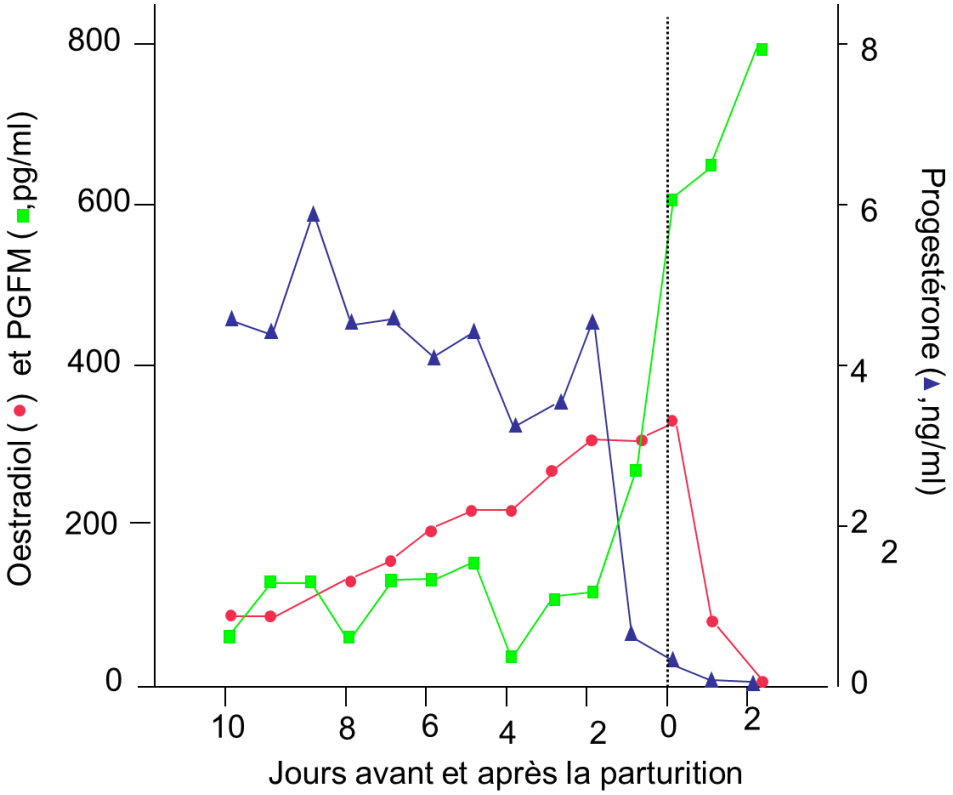


Figure 8.8. Evolution des profils hormonaux au cours les jours précédant la parturition de la vache

2. Influence des stéroïdes sexuels sur l'activité contractile du myomètre

La diminution du rapport entre les concentrations plasmatiques en progestérone et les concentrations en œstradiol crée un environnement hormonal favorable à l'initiation et la coordination des contractions utérines à travers la formation de jonctions perméables entre les myocytes et constitue un préalable à la reprise de l'activité

contractile du myomètre et à l'initiation des contractions utérines induites par les PGF2α.

De façon générale, l'œstradiol stimule l'activité contractile du myomètre tandis que la progestérone inhibe l'activité contractile du myomètre.

Les hormones stéroïdiennes ont des effets directs et indirects sur la motricité de l'utérus et du cervix.

Effets directs :

L'œstradiol augmente la contractilité du myomètre à travers différents mécanismes d'action : augmentation de la synthèse de protéines contractiles (actine, myosine), de la densité des canaux calciques permettant une entrée massive de calcium. L'œstradiol stimule également la synthèse des « gap junctions » (jonctions communicantes ») qui assurent le couplage électrique des cellules du myomètre. Ces jonctions permettent la propagation des contractions dans toutes les régions de l'utérus.

Les effets de la **progestérone** antagonisent ceux de l'œstradiol. Ainsi, la progestérone inhibe la synthèse des jonctions communicantes et induit une séquestration des ions Ca dans les citernes du reticulum sarcoplasmique.

Effets indirects :

Les effets indirects des hormones stéroïdiennes s'exercent via l'action de substances qualifiées d'ocytociques, c'est à dire capables de stimuler les contractions utérines comme l'ocytocine, les prostaglandines F2α. Ainsi, l'œstradiol stimule la synthèse de PGF2α, d'ocytocine, des récepteurs aux PGF2α et à l'ocytocine. La progestérone inhibe la synthèse des prostaglandines F2α.

Par conséquent, la nature de l'imprégnation hormonale du myomètre (œstrogénique ou progestéronique) détermine son état contractile. Ainsi, pendant la gestation, la progestérone inhibe les contractions utérines. Cette inhibition n'est cependant pas totale. Par contre, la chute des taux plasmatiques en progestérone et l'augmentation des taux d'œstradiol permet la reprise de l'activité contractile du myomètre, et l'augmentation des sécrétions de prostaglandines F2α.

Les prostaglandines F2α participent aux mécanismes physiologiques de la

parturition à travers différents effets:

- Effet lutéolytique : Régression du corps jaune responsable de la chute des concentrations en progestérone chez certaines espèces (« corps jaune dépendant »)

- Effet ocytocique: Les PGF2α augmentent le tonus et la fréquence des contractions utérines

Les PGF2α ainsi que la relaxine, sécrétée par le corps jaune au cours de la gestation joueraient un rôle à la fin de la gestation dans la dilatation du col de l'utérus et le relâchement des ligaments pelviens qui permet l'élargissement de la cavité pelvienne et facilite ainsi le passage du fœtus au moment de l'expulsion.

- Maturation du col utérin: Le rôle majeur du col de l'utérus pendant la gestation est de retenir le fœtus, il est alors ferme et rigide. La tunique externe du col renferme des fibres musculaires lisses dont les faisceaux sont emballés dans du collagène. La maturation du col résulte de modifications structurales et biochimiques du col : dispersion du collagène par des enzymes collagénolytiques (collagénase, activateur du plasminogène). Il en résulte un effacement du col utérin qui se dilate et devient mou. Cette phase dure plusieurs heures. *In vitro*, une réduction de la consistance du tissu cervical a été observée après incubation avec la PGF2α. La **relaxine**, hormone polypeptidique synthétisée pendant la gestation par le corps jaune (ruminants, truie, femme, rate), par l'endomètre (lapine, jument), et le placenta (cobaye, femme) possède la particularité de relâcher la trame collagénique du myomètre cervical en stimulant la sécrétion des enzymes collagénolytiques Il n'y a pas de preuve convaincante de son rôle dans la maturation du cervix chez la femme.

La cascade d'événements endocrininens déclenchée par l'action du cortisol fœtal aboutit à l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions utérines qui va permettre l'expulsion du fœtus. Lorsque la maturation du col est complète, le fœtus entre dans le canal pelvien, la dilatation du vagin va donner naissance à un réflexe neurœndocrinien **« le réflexe de Ferguson » qui entraîne une décharge d'ocytocine par la post-hypophyse.** L'ocytocine augmente la force et la fréquence des contractions utérines. L'augmentation de l'intensité et de la fréquence des contractions utérines permet une expulsion rapide du fœtus.

L'ocytocine n'est pas impliquée dans le déclenchement de la parturition, elle n'intervient qu'au cours du stade ultime d'expulsion du fœtus, c'est l'hormone

de l'expulsion.

L'ocytocine n'est pas sécrétée de façon significative avant que ne débute le deuxième stade de la parturition car le principal stimulus est la distension du cervix et du vagin induite par le fœtus qui est responsable de la libération réflexe de l'hormone par la post hypophyse. La puissance de l'effet stimulant des contractions utérines de l'ocytocine est amplifiée par l'augmentation de la synthèse des récepteurs à l'hormone. L'ocytocine constitue ainsi l'hormone finale de la cascade des événements endocriniens qui conduisent à l'expulsion du fœtus.

Le fœtus initie les mécanismes du déclenchement de la parturition. Lorsque ces événements sont initiés, ils vont aboutir à la parturition. Il existe cependant un **système de contrôle maternel instantané du moment de la parturition.** Par ce système, le stress peut interagir avec les mécanismes de la parturition et la retarder de quelques heures. Ainsi, chez les animaux sauvages, la présence d'un prédateur déclenche un mécanisme de blocage des contractions utérines qui met en jeu l'innervation noradrénergique de l'utérus. En effet, pendant la gestation, on observe au niveau du tissu utérin une prépondérance des **récepteurs β-adrénergiques myorelaxants ou inhibiteurs des contractions utérines**. Par conséquent, la libération d'adrénaline lors d'un stress inhibe les contractions utérines et retarde la parturition. Ce système permet à tout moment à l'organisme maternel de bloquer la parturition, ceci à condition que le col ne soit pas dilaté. Lorsque l'expulsion du fœtus a commencé, il y a libération d'ocytocine, l'effet de l'adrénaline ne peut pas s'opposer à celui de l'ocytocine. Ce phénomène est à la base de l'utilisation thérapeutique des β mimétiques comme agent tocolytique, c'est-à-dire, capable de réduire les contractions utérines. Ils sont utilisés en cas de menace d'accouchement prématuré chez la femme. En médecine vétérinaire, l'utilisation de clenbutérol permet de décaler les mises-bas et d'éviter les mises-bas nocturnes

En définitive, pour récapituler ces données, le fœtus lorsqu'il a atteint un certain stade de maturité sécrète du cortisol qui est l'hormone clé du déclenchement de la parturition. Le cortisol modifie l'équilibre œstro-progestatif de la gestation: diminution des taux plasmatiques de progestérone, augmentation des taux d'œstradiol. Il en résulte une augmentation des sécrétions de prostaglandines F2α. Cette modification

de l'équilibre hormonal de la gestation est responsable du développement des contractions utérines. Lorsque la cascade d'évènements endocrininiens est déclenchée, elle aboutit inexorablement à la parturition. Le système noradrénergique est un système de contrôle instantané qui permet de retarder de seulement quelques heures le moment de la parturition. L'engagement du fœtus dans le canal pelvien, entraîne une décharge d'ocytocine par la post hypophyse qui n'intervient qu'au cours du stade ultime d'expulsion du fœtus, c'est l'hormone finale de la parturition ou hormone de l'expulsion.

Le même déterminisme de la mise-bas existe chez la chèvre, la vache, la jument, la truie et la lapine. Chez les rongeurs comme chez les primates, il n'y a aucune certitude concernant le déterminisme de la parturition. Chez les rongeurs comme chez les primates, il n'y a aucune certitude concernant le déterminisme de la parturition. Même si la production de cortisol par la surrénale fœtale augmente brutalement au cours des dernières semaines de gestation, il n'y a pas d'argument pour considérer cette augmentation comme le signal déclencheur de la parturition. Pourtant, chez la femme un dépassement du terme est observé lors d'une insuffisance surrénalienne fœtale sévère.

Chez la vache, on définit 3 stades de la parturition

Premier stade (stade préparatoire)

Ce stade, d'une durée comprise entre quelques heures et une journée, est caractérisé par les contractions utérines et le relâchement (maturation) du col de l'utérus qui résulte de modifications structurales et biochimiques. La dégradation enzymatique du collagène induit un relâchement du col qui devient mou et peut se dilater. Les contractions utérines poussent les membranes fœtales et leurs fluides contre le col de l'utérus relâché. Chez les primigestes, le col reste fermé jusqu'au jour de la parturition, alors que chez les multigestes, l'orifice externe du col est suffisamment dilaté pour permettre le passage de 2 à 4 doigts une semaine avant le part. Au cours de ce stade, le col est maintenu ouvert par les contractions des muscles longitudinaux utérins. La dilatation de l'orifice interne du col débute 2-4 h après que la partie externe du col qui s'ouvre dans le vagin ou exocol ait atteint un diamètre de 8-12cm et 6-12 h après, le diamètre de l'ensemble du col est de 12-15cm, le col et le vagin constituant un canal occupé par l'allanto-chorion distendu. Lorsque la dilatation est complète par le passage du fœtus bovin qui est expulsé au cours des 2-4h suivantes.

Au cours du premier stade, les contractions utérines d'une durée de 15-30 secondes ont lieu toutes les 10 à 15 minutes. Leur fréquence augmente progressivement au cours de ce stade pour atteindre une contraction toutes les 3 à 5 minutes. Chez la vaches pluripares, les symptômes de douleurs abdominales ne sont pas toujours visibles alors que chez les primigestes, des symptômes de colique peuvent être présents pendant 1 à 24h. Les vaches manifestent de l'anorexie, une rumination irrégulière une posture caractéristique avec le dos arqué, la queue relevée et ont tendance à se relever et à se coucher de façon répétée tout en montrant des signes légers d'effort expulsif. Chez la vache, la diminution de la température corporelle de l'ordre de 0.5°C au cours des 24h précédant le vêlage a été mis en relation avec la chute des concentrations plasmatiques en progestérone. Elle suit généralement une augmentation transitoire de la température. La diminution de la température rectale est parfois utilisée par l'éleveur pour déterminer le moment de la mise bas. Il est pour cela nécessaire d'évaluer la température rectale pendant plusieurs jours consécutifs, aux mêmes moments de la journée.

Deuxième stade (expulsion du fœtus)

Ce stade est caractérisé par les contractions utérines, l'entrée du fœtus dans la filière pelvienne, les contractions abdominales, la rupture de l'allantoïde et l'expulsion du fœtus à travers la vulve. La rupture de l'allantochorion lors de son passage à travers le col de l'utérus associée aux contractions utérines et au raccourcissement de l'utérus pousse l'amnios et le fœtus vers le vagin. L'engagement du fœtus dans la filière pelvienne entraîne la recrudescence des contractions utérines liées à la libération réflexe d'ocytocine, les contractions réflexes des muscles abdominaux et du diaphragme ainsi qu'une fermeture de la glotte (i.e l'activation de la presse abdominale). Chez la vache, les contractions abdominales ont lieu seulement après le passage d'un membre du fœtus à travers le col de l'utérus. La présentation normale du veau qui permet un accouchement sans assistance est la présentation antérieure en position dorso-sacrée avec la tête posée sur les membres antérieurs en extension.

L'amnios peut alors apparaître au niveau de la vulve sous la forme d'une membrane translucide distendue. Au cours de ce stade, les contractions utérines sont très fréquentes (4-8 toutes les 10 minutes) et durent 80-100 secondes. Les membres du fœtus apparaissent au niveau de la vulve et l'amnios se rompt généralement à ce

moment. L'apparition de la tête au niveau de la vulve est suivie d'une période de repos de quelques minutes avant que de nouveaux efforts expulsifs permettent le passage des épaules. La plupart des vaches sont en position couchée à partir du moment où débutent les contractions abdominales.

La durée de ce stade varie entre 0.5-1h pour les vaches pluripares et 3-4 heures pour les primipares. Au cours de ce stade, il est nécessaire d'intervenir lors de non rupture de l'amnios ou lors de part languissant, si l'expulsion du fœtus n'a pas eu lieu dans l'heure qui suit la rupture de la poche des eaux.

Troisième stade (expulsion du placenta)

Ce stade correspond à l'expulsion des membranes fœtales ou délivrance qui survient dans les 6 à 12 heures après l'expulsion du veau. La séparation des cotylédons des caroncules maternelles est initiée par la collagénolyse progressive du tissu conjonctif fœtal et maternel au niveau des placentomes le dernier mois de gestation. D'autres événements sont impliqués, une diminution du nombre de cellules épithéliales au niveau des caroncules utérines et un afflux de polynucléaires neutrophiles important au niveau des placentomes dans les jours qui précèdent le vêlage. L'activité phagocytaire des neutrophiles augmente dans la période qui précède la parturition puis décroît rapidement au moment du vêlage, pour augmenter ensuite régulièrement pendant les 14 premiers jours de la période post-partum. Ces phénomènes sont étroitement contrôlés par des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes).

Après la naissance du veau, la diminution de la turgescence des cryptes consécutive à l'hémorragie funiculaire provoquée par la rupture du cordon ombilical, associée à l'arrêt de la circulation placentaire et à la diminution du débit sanguin utérin jouent un rôle important dans la séparation du trophoblaste fœtal et de l'épithélium des cryptes maternelles. Les contractions utérines qui persistent avec une fréquence élevée au cours des 48h suivant l'expulsion du fœtus augmentent l'anémie des cryptes et réduisent la surface des caroncules, contribuant à l'expulsion des membranes fœtales. Le cordon ombilical du fœtus se rompt au cours du passage du fœtus dans la filière pelvienne. La durée nécessaire à l'expulsion des membranes fœtales varie entre 0.5 à 8h chez la plupart des femelles.

La délivrance placentaire nécessite le désengrènement sans hémorragie de 60 à 120

cotylédons hors des cryptes utérines et leur expulsion. Le délai d'expulsion du placenta dépend du numéro de lactation.

La vache en post-partum doit concevoir au cours des 85 à 110 jours qui suivent la parturition alors qu'elle produit de grandes quantités de lait. A ce stade, la mise en place d'une nouvelle gestation nécessite:

1. Le retour de l'utérus à son état physiologique normal compatible avec une nouvelle gestation ou involution utérine
2. La reprise de la cyclicité

- **L'involution utérine**

Immédiatement après la parturition, l'utérus ressemble à un large sac de près d'un mètre de long pesant environ 9 à 10 kg. Des réductions considérables de taille et une réorganisation tissulaire sont nécessaires pour qu'une nouvelle gestation puisse être amorcée et maintenue. Ces changements résultent de trois processus : 1. Les contractions utérines. 2. L'élimination des tissus et des liquides et 3. La régénérescence tissulaire. La taille de l'utérus diminue de façon exponentielle, les changements les plus importants ayant lieu au cours des jours qui suivent la parturition (figure 8.9). Ainsi, le diamètre, le poids et la longueur de la corne précédemment gravide sont divisés par deux au bout de 5, 7 et 15 jours, respectivement. Environ, 30 jours après la mise-bas, le poids de l'utérus est de l'ordre de 900 g et le diamètre de la corne utérine précédemment gravide est inférieur à 5cm.

Chez la vache laitière, le temps nécessaire à l'aboutissement du processus d'involution utérine est variable et compris entre 26.2 et 52 jours

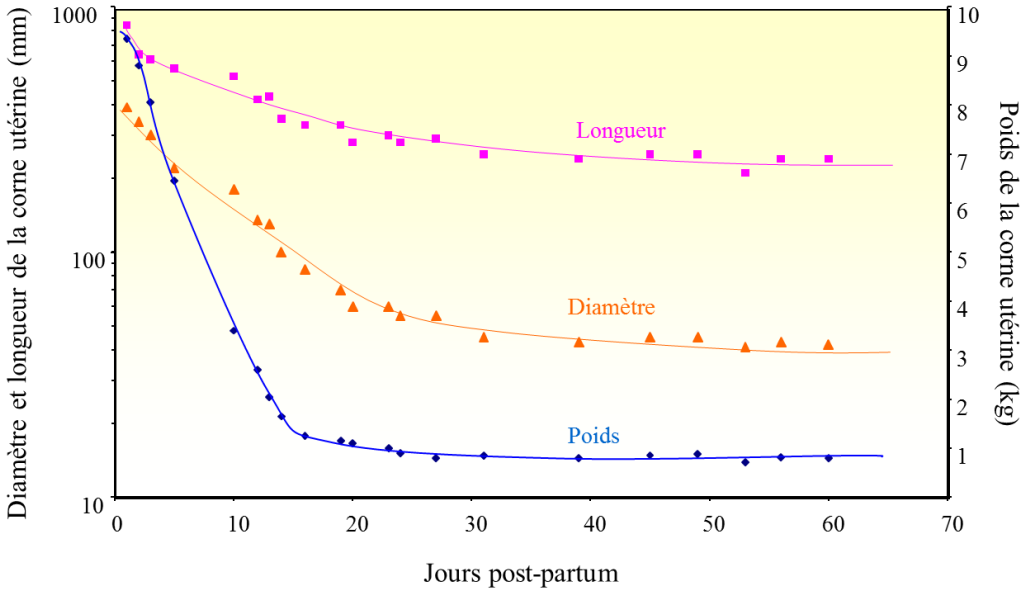


Figure 8.9. Evolution du poids, du diamètre et de la longueur de la corne précédemment gravide en période post-partum chez la vache de race Holstein-friesan (adapté de Gier and Marion, 1968)

La reprise de l'activité folliculaire

La croissance folliculaire se poursuit au cours des deux premiers trimestres de la gestation. A la fin de la gestation, l'absence de vagues de croissance folliculaire résulte de l'inhibition de la sécrétion de FSH par le puissant rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes d'origine essentiellement placentaire (œstradiol et œstrone). Ainsi chez la vache laitière, au cours de la première semaine post-partum, la taille des follicules ovariens n'excède pas 4 mm. Au moment de la parturition, la chute des concentrations plasmatiques en œstradiol permet, 4 à 5 jours après la parturition, la reprise de la sécrétion intermittente de FSH observée avec un intervalle de 7-10 jours. Cette sécrétion est à l'origine de la première vague de croissance folliculaire et du développement du premier follicule dominant post-partum qui apparaît en moyenne 12 jours après la mise-bas (Figure 8.10).

Selon le devenir du follicule dominant de cette première vague, trois profils de développement folliculaire ont été décrits (1) l'ovulation du follicule dominant au cours de la première vague de croissance folliculaire qui suit la parturition, cette première ovulation n'est en général pas accompagnée d'un comportement d'œstrus et la durée du cycle associé est courte avec une seule vagues de croissance folliculaire (2) le développement de vagues successives de croissance folliculaire anovulatoires avant la première ovulation (3) l'évolution kystique du follicule dominant de la première vague. Les premiers et troisièmes profils d'évolution ovulatoire ou kystique sont associés à la

production d'œstrogènes par les follicules dominants alors que le deuxième profil de type anovulatoire est caractérisé par une production faible d'œstrogènes par les follicules dominants qui deviennent atrétiques. Le devenir du follicule dominant de la première vague a un impact significatif sur la durée de la période anovulatoire post-partum. La régression des premiers follicules dominants ou la formation d'un kyste folliculaire sont associées à un allongement de la durée de l'anoestrus post-partum (51 et 48 jours, respectivement) qui est de seulement 20 jours chez les vaches qui ovulent leur premier follicule dominant post-partum.

Chez la vache laitière, le premier follicule dominant ovule dans 30-80% des cas, 20 jours en moyenne après le vêlage. L'atrésie ou l'évolution kystique sont observés chez respectivement 15-60% et 1-5% des vaches. Le devenir du follicule dominant de cette première vague dépend du niveau de la fréquence des pulses de LH. Une fréquence des pulses de LH de l'ordre de 1 pulse par heure permet la stimulation de la maturation du follicule dominant et une sécrétion d'œstradiol suffisante pour induire la décharge ovulante de LH. L'équilibre énergétique et les hormones du système digestif telles que l'insuline, l'hormone de croissance (GH), l'IGF-1 et la leptine joueraient un rôle critique sur le développement du follicule après le part. Ces hormones qui augmentent après le part et sont plus élevées chez la vache ayant une balance énergétique positive et plus basses chez la vache avec balance énergétique négative

La première ovulation est rarement accompagnée de comportement de chaleurs en raison d'une désensibilisation du système nerveux central aux œstrogènes résultant de son exposition prolongée aux œstrogènes à la fin de la gestation. Le corps jaune formé après la première ovulation produit de la progestérone qui va sensibiliser les récepteurs centraux à l'action des œstrogènes. La durée du premier cycle post-partum est courte en raison d'une libération prématurée de prostaglandine F2α qui est à l'origine du raccourcissement de la première phase lutéale post-partum. C'est l'augmentation de la production d'œstradiol par le follicule dominant au stade 5-8 jours du cycle, associée à un nombre insuffisant de récepteurs à la progestérone et d'un nombre élevé de récepteurs à l'œstradiol et à l'ocytocine dans l'endomètre utérin qui serait responsable de la libération prématurée de F2α et de la régression du corps jaune au stade 8-10 jours du cycle. La seconde ovulation qui a lieu 9-11 jours après la première ovulation est normalement associée à l'expression de l'œstrus et à une durée de vie du corps jaune cyclique normale.

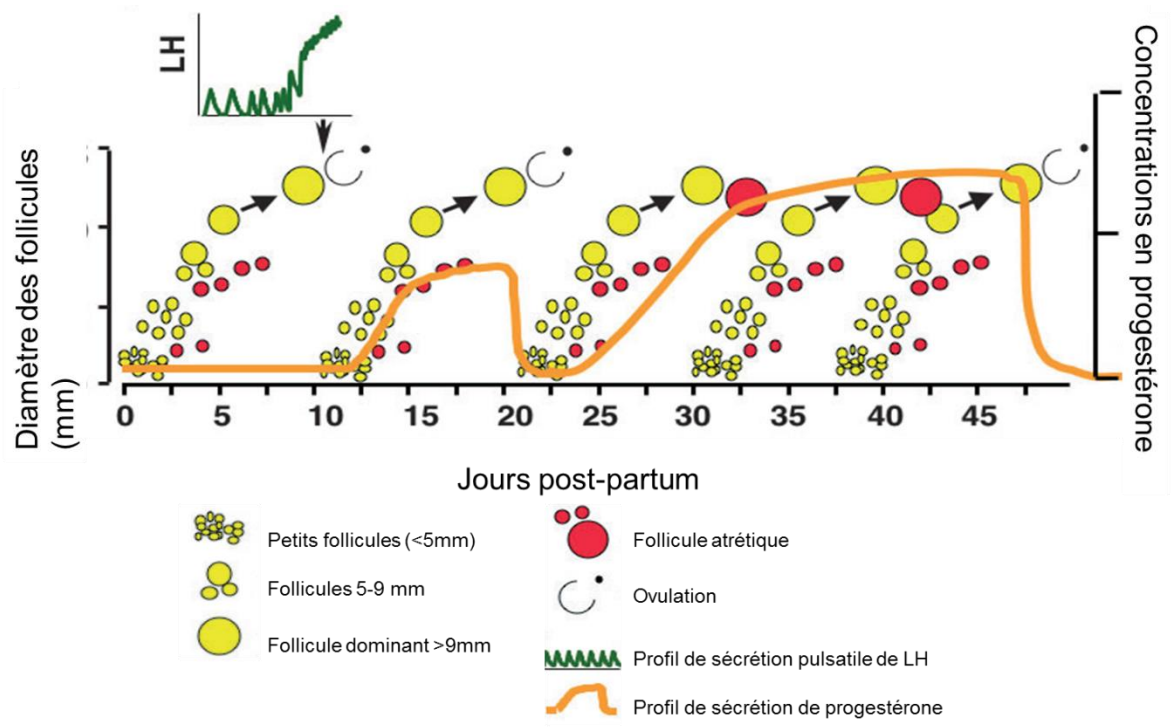


Figure 8.10 Représentation schématique de la reprise d'activité ovarienne pendant la période post-partum chez la vache laitière (d'après Crowe, 2008)

En conclusion, la parturition résulte d'une interaction complexe entre les facteurs maternels et fœtaux. Elle peut être considérée comme le résultat d'une séquence de maturations. Cette séquence débuterait au niveau du système nerveux central du fœtus à partir duquel le signal serait transmis et amplifié par l'hypophyse et les surrénales fœtales. C'est donc le fœtus qui détermine la durée de la gestation, la maturation du fœtus se comportant comme une horloge biologique. L'hormone du déclenchement de la parturition est le cortisol qui interagit avec la stéroïdogenèse placentaire et induit un environnement hormonal favorable au développement de l'activité contractile du myomètre.

CHAPITRE IX: PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION

La lactation est une fonction biologique, perfectionnement de l'évolution des mammifères. La lactation est le processus qui permet aux femelles mammifères d'apporter des nutriments, une protection immunitaire et des composés promoteurs de la croissance des nouveau-nés. Le lait est essentiel à la survie des nouveau-nés. Sa composition est variable selon l'espèce et le stade de développement du nouveau-né. Le développement de la glande mammaire et la régulation de la sécrétion de lait sont intimement liés au processus reproductif. L'exportation de quantités très importantes de nutriments pour répondre aux besoins de croissance du nouveau-né fait que la lactation est la phase du cycle reproductif la plus exigeante en termes de besoins énergétiques.

La lactation permet enfin l'établissement de relations privilégiées entre la mère et sa progéniture.

I. LA MAMMOGENESE

1. La glande mammaire

Les glandes mammaires sont distribuées sous la forme de paires isolées ou bien en nombre variable le long de cordons positionnés symétriquement sur la partie ventrale du corps (tableau 1).

Espèces	Nombre de paires	Situation : P, A, I	Forme
Jument	1	1 I	2 mamelles séparées par un léger sillon médian. Mamelon aplati ; 2 orifices (antérieure et postérieure)
Vache	2	2 I	4 mamelles volumineuses indépendantes terminées par un trayon avec orifice unique
Brebis, chèvre	1	2 I	2 mamelles assez volumineuses (arrondies chez la brebis, pisiformes chez la chèvre) terminées par un trayon avec orifice unique
Truie	5-8	2 P 3-4 A 2 I	
Chienne	5	2 P 2 A 1 I	
Chatte	4	1 P 2 A 1 I	
Lapine	4-5	1 P 2-3 A 1 I	
Souris	5	1 P 2 A 2 I	
Rate	6	3 P 1 A 2 I	

Tableau 1 : Variations interspécifiques de la distribution des glandes mammaires. P = pectorales ; A = abdominales ; I = inguinales

Chaque glande mammaire est une entité fonctionnelle indépendante qui peut allaiter un ou plusieurs petits (figure 9.1)

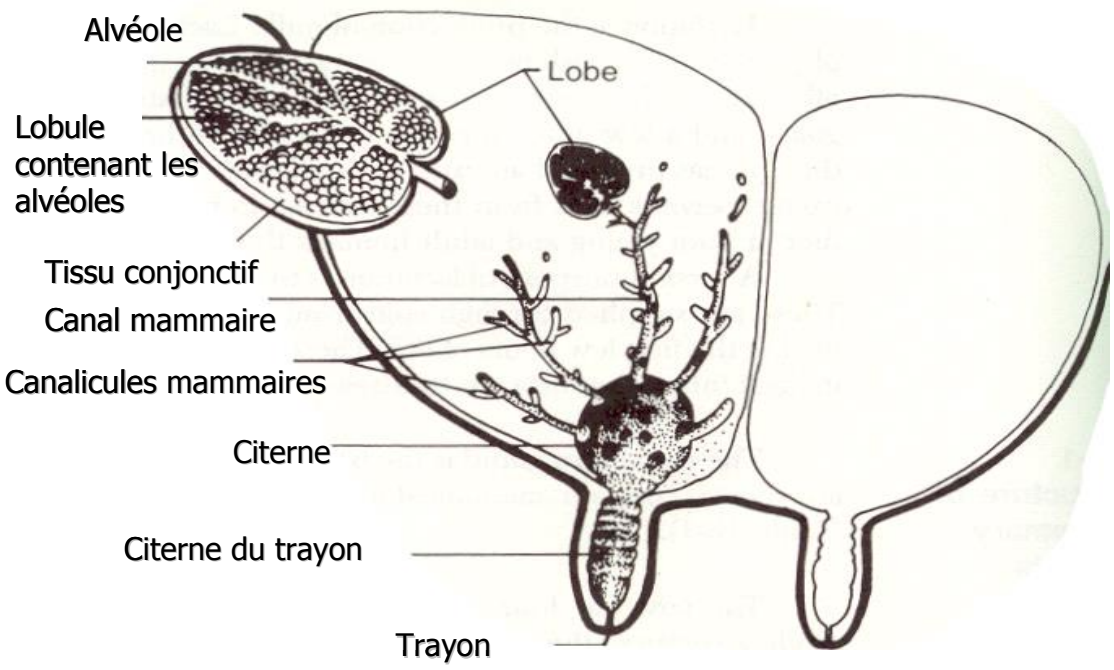


Figure 9.1 : La glande mammaire en lactation

La glande mammaire est une glande à sécrétion externe constituée d'un tissu épithélial tubulo-alvéolaire qui correspond à une structure épithéliale en grappe, organisée en alvéoles, groupées en lobules, eux-mêmes rassemblés en lobes. Cette structure sécrétoire est drainée par un réseau de canalicules et canaux lobulaires, lobaires et mammaires. Ces derniers débouchent à l'extérieur isolément sans structure spéciale (marsupiaux) ou au niveau d'un mamelon (primates, rongeurs, lagomorphes) ou dans une citerne (ruminants).

L'acinus mammaire ou alvéole est bordée intérieurement d'une couche unique de cellules épithéliales irriguées par leur pôle basal ; l'acinus est entouré par des cellules myoépithéliales (figure 9.2). Pendant la lactation, les alvéoles se développent dans le tissu adipeux au détriment du tissu adipeux qui reprend sa place après le tarissement.

Le canal lobulaire est bordé par une double couche de cellules épithéliales. Un réseau de fibres conjonctives confère à la glande mammaire attachée au muscle paucier, une structure plate (rongeurs, lagomorphes, porcins) ou sphérique (primates, ruminants).

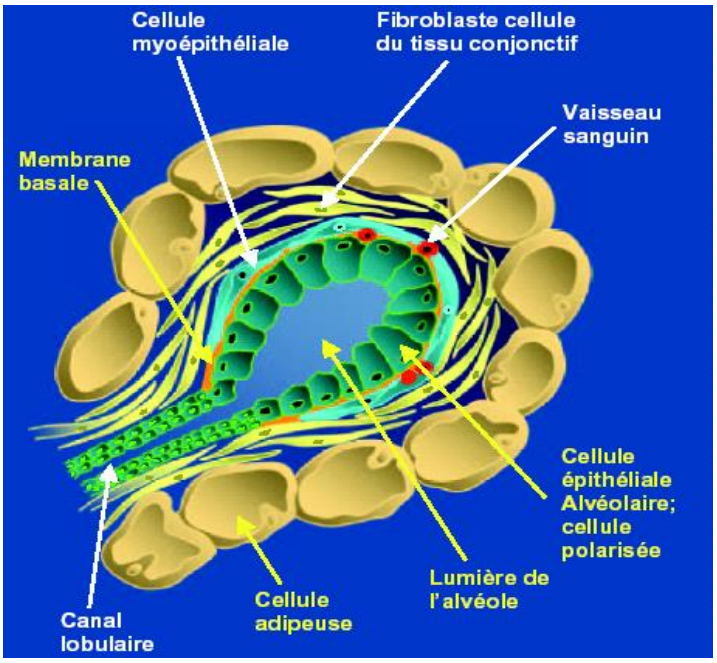


Figure 9.2 : Acinus mammaire

2. Les étapes du développement de la glande mammaire

<u>Période fœtale</u>

L'ébauche mammaire se forme par un phénomène d'induction à partir de l'ectoderme ventral du fœtus par migration des cellules de la peau. C'est l'endoderme sous-jacent, qui induit la migration des cellules ectodermiques: il acquiert cette propriété d'induction à 13 jours de vie fœtale chez la souris; l'ectoderme répond à l'induction un peu plus tard (au jour 17 chez la souris). La structure de base de la glande mammaire et sa localisation sont établis au cours du développement embryonnaire. Les glandes s'individualisent à partir des cordons mammaires bilatéraux ou crêtes sur la surface ventrolatérale de l'embryon. Ces cordons s'étendent de la région thoracique à la région inguinale. Les cordons mammaires se différencient en bourgeons mammaires et le nombre et la localisation de ces bourgeons le long des cordons mammaires varie selon les espèces.

Les bourgeons mammaires se développent dans la région inguinale des ongulés (vache, chèvre, brebis) et équidés (jument). Chez les primates, ils se développent dans la région pectorale et chez les espèces qui ont plusieurs petits par portée, comme les carnivores (chien, chat), les lagomorphes (lapin) et les suidés (truie), ils se développent dans les régions thoraciques, abdominales et inguinales. Chez les cétacés ou mammifères marins (dauphins, baleines, lamatins), les bourgeons mammaires sont localisés dans la région pectorale ou inguinale. La localisation des bourgeons mammaires détermine la localisation finale des glandes mammaires et des structures associées (mamelon, trayon), les vaisseaux sanguins et le tissu connectif.

Le développement ultérieur de la glande mammaire implique la croissance dans le mésenchyme des canaux primaires à partir des bourgeons mammaires. Des canaux secondaires se développent à partir des canaux primaires. Les structures support de la glande se développent également dont le tissu connectif, le tissu adipeux, les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les canaux débouchent à l'extérieur via un mamelon ou un trayon. Chez les espèces dont la glande mammaire présente une seule ouverture vers l'extérieur, une citerne permet de recueillir le lait issu de plusieurs canaux. A la naissance, la citerne, les trayons et les canaux primaires sont présents, entourés de cellules mésenchymateuses qui formeront le stroma. A la naissance, il y a peu de dimorphisme sexuel en ce qui concerne le développement des glandes mammaires. C'est l'exposition des mâles à la testostérone au cours de la vie fœtale qui réduit considérablement le développement post natal des glandes mammaires.

A la naissance, les cellules de l'ébauche mammaire sont déjà sensibles aux hormones lactogènes qui induisent la synthèse des protéines du lait. Ainsi, une petite sécrétion claire peut être observée à l'extrémité du mamelon chez le mâle comme chez la femelle (lait de sorcière). Cette sécrétion provient de la stimulation des cellules mammaires par la prolactine accumulée dans le liquide amniotique.

Période post-natale

Après la naissance, la glande mammaire se développe à la même vitesse que l'ensemble de l'individu avant de subir une croissance allométrique positive avant la puberté (soit à l'âge de 2-3 mois chez les génisses et 1-2 mois chez la chèvre). Chez ces espèces, le parenchyme mammaire se développe dans le tissu adipeux. Cette période correspond à une grande sensibilité du tissu aux stéroïdes, aux agents

carcinogènes et aux virus.

Au moment de la puberté, sous l'action des stéroïdes sexuels, survient une phase de croissance importante des canaux mammaires et du stroma. A la différence des autres espèces, chez la femme et les antropoïdes, la puberté se caractérise par un développement particulièrement intense du stroma qui conduit à la permanence du sein.

Ébauches mammaires
5e mois de gestation

Ébauches mammaires
Naissance

Figure 9.3: Ebauches mammaires chez le fœtus bovin

<u>Pendant la première gestation</u>

Au cours de la 2° moitié de la gestation, l'extrémité des canaux bourgeonne formant des lobules qui se substituent au tissu adipeux. Le développement lobulo-alvéolaire mammaire s'accompagne de la mise en place d'une petite activité sécrétoire (le matériel sécrété est retenu dans les lumières des alvéoles, période de la lactogenèse).

La structure canaliculaire qui représente environ 10% de la masse du sein en début de gestation va se transformer en un ensemble tubulo-alvéolaire qui en représente 90% en fin de grossesse. Chez les primates, les ruminants et le porc, espèces à durée de gestation longue, le développement de la glande mammaire est pratiquement complet au moment de la naissance du jeune. A la fin de la lactation, le tissu alvéolaire est détruit (involution du tissu alvéolaire). Lorsque la femme entre dans un nouveau cycle de reproduction, une nouvelle structure alvéolaire se différencie. Chez les

espèces chez lesquelles une gestation s'établit au cours de la lactation (mammifères d'élevage), il est nécessaire de tarir pendant la fin de la gestation pour obtenir une lactation optimale sinon la disparition des alvéoles existantes est incomplète et nuit à la formation optimale de nouvelles alvéoles.

3. Contrôle hormonal de la mammogenèse

La glande mammaire subit des périodes de croissance-développement et régression au cours des cycles reproductifs sous l'influence des hormones.

Le développement mammaire est régulé par des interactions entre les hormones et les facteurs de croissance produits localement. Avant la puberté, le développement et la croissance des canaux sont stimulés par l'hormone de croissance et les œstrogènes, même si les concentrations plasmatiques en œstradiol sont faibles, comme en témoigne la réduction importante du parenchyme mammaire suite à une ovariectomie des génisses de 2.5 mois. Alors que l'importance des hormones ovariennes et hypophysaires dans la mammogenèse est reconnu, les mécanismes pour les effets de ces hormones ne sont pas complètement compris. Les preuves accumulées suggèrent que l'insulin-Growth Factor I (IGF) -1 et les protéines de liaison à l'IGF-I produites par la glande mammaire sont les médiateurs de la réponse de la glande mammaire à l'hormone de croissance (GH) et peut-être aux oestrogènes.

La croissance de la glande mammaire survient au cours de la gestation à un moment où la progestéronémie est élevée, les concentrations plasmatiques des estrogènes augmentent, et chez certaines espèces, celles d'hormone lactogène placentaire sont très importantes (figure 9.4). Tout au long de la gestation, la prolifération de l'épithélium mammaire est induite par les hormones stéroïdiennes sexuelles 17β -estradiol et la progestérone. Ces hormones jouent un rôle essentiel au cours de la mammogenèse. Chez la vache multipare tarie, des administrations d'œstradiol et de progestérone qui simulent la production des hormones qui est observée au cours de la gestation pendant plusieurs mois ou des administrations à des doses plus importantes pendant 7-21 jours provoquent le développement de la glande mammaire, la prolactine dont la sécrétion est stimulée par l'œstradiol y contribue.

L'œstradiol et la progestérone agissent directement au niveau des cellules épithéliales souches situées à l'extrémité des canaux mammaires. L'œstradiol agit par ses récepteurs qui sont constitutifs dans les cellules épithéliales mammaires souches pour augmenter le nombre de récepteurs de la progestérone. Les cellules épithéliales

souches mammaires deviennent alors capables de se multiplier sous l'effet de la prolactine et de certains facteurs de croissance. La progestérone limite l'augmentation du nombre de récepteurs de la prolactine et limite ainsi l'effet lactogène de la prolactine pendant la mammogenèse. Les œstrogènes ne sont pas directement responsables de la multiplication des cellules épithéliales mammaires du tissu normal mais de certaines tumeurs. Les hormones du métabolisme général, insuline et thyroxine jouent un rôle indirect dans le développement de la glande mammaire.

Parmi les facteurs de croissance impliqués dans la différenciation de la glande mammaire, les IGF et l'EGF jouent un rôle très important. Présente dans le milieu de culture de tissus mammaires, l'IGFI stimule la synthèse d'ADN. L'EGF augmente la synthèse de collagène de type IV et favorise ainsi l'attachement de la cellule épithéliale à la membrane basale.

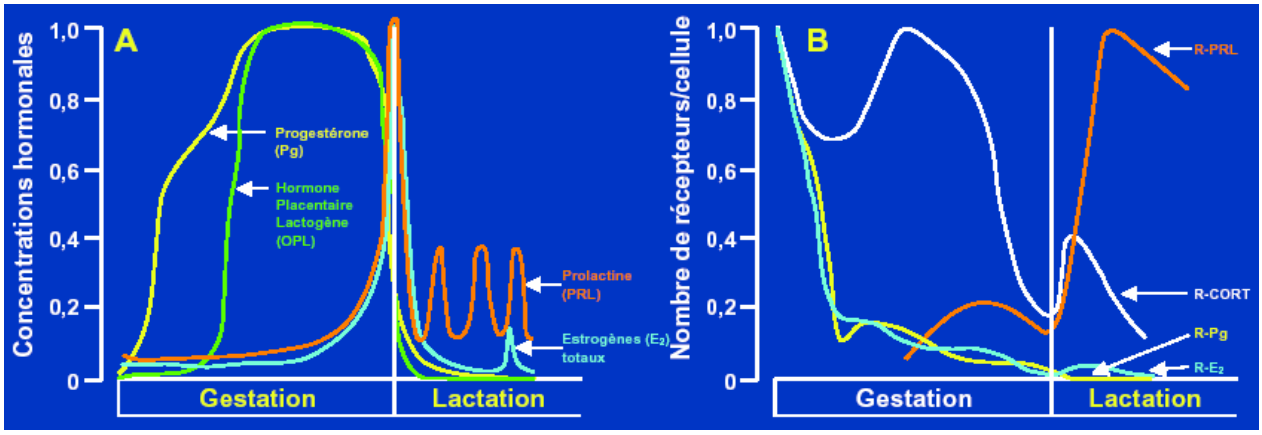


Figure 9.4: Contrôle hormonal de la mammogenèse (From http://www.pha.ulaval.ca/)

II. LA LACTOGENESE

Elle est caractérisée par l'apparition, pendant la mammogenèse, d'une activité synthétique de la cellule mammaire; les éléments du lait restent dans la lumière des alvéoles. Au moment de la naissance du jeune, la forte augmentation de la capacité de synthèse des cellules mammaires est responsable de l'augmentation considérable de la synthèse du lait. Ces 2 étapes de la lactogenèse sont caractérisées par l'évolution du contenu en ARN total de la glande mammaire de différentes espèces au cours de la gestation et de la lactation. Le moment de l'apparition du lactose correspond à la lactogenèse I caractérisée par une augmentation faible du contenu en ARN de la glande mammaire alors que la lactogenèse II correspond à une hypertrophie

de la cellule alvéolaire.

1. Les hormones lactogènes

La prolactine est l'hormone lactogène chez toutes les espèces étudiées. Sa sécrétion est stimulée par la TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone) et inhibée par la dopamine d'origine hypothalamique. Son action lactogène est inhibée par la progestérone qui inhibe la synthèse de ses récepteurs. La diminution des concentrations plasmatiques en progestérone qui suit la parturition permet la montée laiteuse qui est régulée par 2 mécanismes : l'augmentation de la prolactinémie et la stimulation de son action lactogène sur la cellule alvéolaire mammaire qui résulte d'une augmentation du nombre de ses récepteurs.

L'hormone de croissance est indispensable tout comme la prolactine au passage des cellules mammaires de l'état proliferatif à l'état sécrétoire. Une distinction quantitative peut être faite entre les ruminants (vache, chèvre et mouton) chez lesquels l'effet de la GH prédomine pendant la galactopoïèse, et d'autres espèces comme les rongeurs et les humains chez lesquels l'influence de la PRL prédomine pendant la galactopoïèse comme pendant la lactogenèse. En général, les concentrations basales en glucocorticoïdes sont nécessaires maintenir le métabolisme et l'action de plusieurs hormones spécifiques et joueraient un rôle permissif au cours de lactation. Néanmoins, il n'existe aucune preuve selon laquelle l'augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes se produisant autour de la parturition est impliqué dans la lactogenèse.

2. Mécanisme d'action des hormones lactogènes

La prolactine et GH stimulent la synthèse des protéines du lait et des acides gras. La prolactine agit directement sur la cellule épithéliale mammaire et stimule la transcription de gènes, dont ceux qui codent pour les protéines du lait.

Les hormones lactogènes ont un effet sur la machinerie cellulaire de synthèse des protéines du lait. Ainsi, l'insuline augmente le réticulum endoplasmique stabilisé par les glucocorticoïdes ; la prolactine participe à la polarisation des organites cellulaires.

<u>Lactation et métabolisme maternel</u>

La lactation est une fonction prioritaire. Des modifications du métabolisme maternel sont réalisées pendant la gestation et la lactation pour permettre son déroulement.

Ainsi, au cours de la gestation, la femelle augmente son métabolisme énergétique pour subvenir aux besoins du fœtus mais également pour constituer des réserves qui pourront être mobilisées au moment de la lactation (4kg de tissu adipeux chez la femme).

Au cours de la lactation, le quart de l'énergie du métabolisme est mobilisé pour la production de lait. Les équilibres hormonaux, en particulier, le niveau élevé de cholecystochinine sont responsables de la sensation de faim, de somnolence et de froid qui concourent à maximiser la réserve d'énergie et à minimiser les dépenses de calories.

Rôle de la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire constituée par des glycoprotéine (laminine, fibronectine, collagène IV, protéoglycanes) est essentielle pour la mise en place des alvéoles mammaires. En présence de matrice, les cellules épithéliales s'agrègent pour former des sphères pleines, celles qui sont au contact de la matrice restent intactes et se polarisent alors que les cellules centrales disparaissent par apoptose. Des remaniements de la matrice extracellulaire sont observés au cours de la gestation et après le sevrage. La déstabilisation de la matrice au cours de la gestation aurait pour effet de lever l'inhibition de la multiplication des cellules épithéliales.

III. LA LACTATION

À la naissance du jeune, la glande est fonctionnelle mais sa capacité de la synthèse est faible; elle devient très rapidement considérable après la première tétée. Aussitôt que débute la sécrétion lactée, le stimulus de la têtée permet son maintien, un processus appelé galactopoièse. Ce phénomène se traduit par une hyperplasie importante des cellules épithéliales mammaires dont le nombre conditionne la production de lait. La production laitière de la vache suit une courbe dynamique (figure 9.5; Stanton et al., 1992). Après une première augmentation rapide de la production laitière au début de la lactation, la production de lait (ainsi que la teneur en protéines et en matières grasses) culmine environ 6 semaines après la lactation, après quoi la production diminue lentement jusqu'à la fin de la lactation. Les vaches laitières connaissent un déficit énergétique au début de la lactation en raison des besoins énergétiques élevés pour la production laitière, qui ne sont pas satisfaits du fait des

limites de la capacité d'ingestion d'où la mobilisation des ressources énergétiques corporelles.

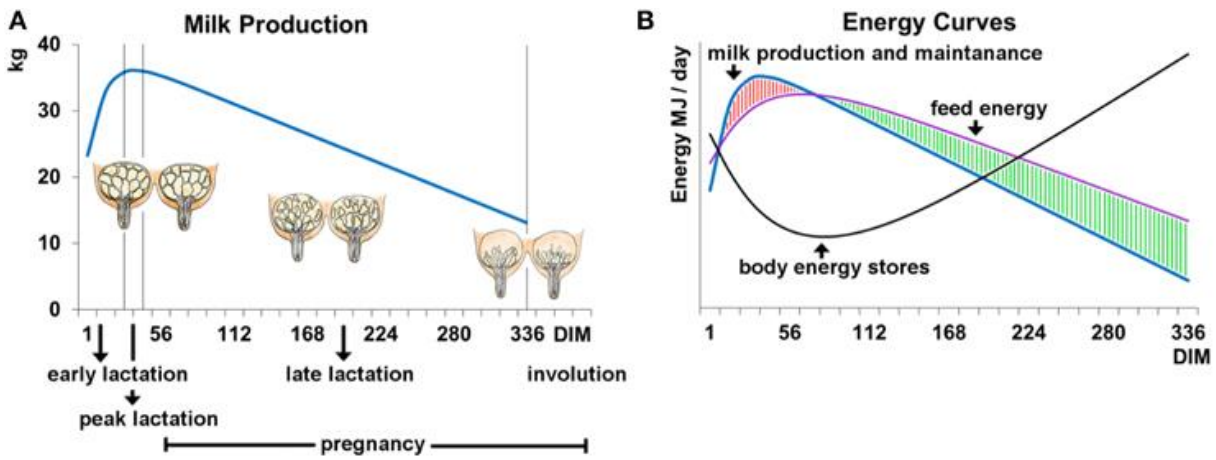


Figure 9.5. (A) Production de lait et (B) Apports en énergie et besoins énergétiques pendant le cycle de lactation de 340 jours. (A) La courbe représente la production de lait par jour de lactation et atteint un pic de production vers 40–50 jours de lactation. Peu avant la lactation et jusqu'au pic de production, le pis et le système alvéolaire sont très développés. En fin de lactation, le système alvéolaire régresse continuellement jusqu'à la fin de la lactation et en involution. (B) La courbe bleue représente l'énergie nécessaire à la production de lait et au maintien des fonctions vitales de l'organisme. L'énergie nécessaire à la production de lait est maximale lorsque la production de lait atteint un pic. Dans le même temps, l'énergie apportée par les aliments (courbe violette) ne peut pas couvrir les besoins énergétiques pour la production de lait, ce qui entraîne une perte de réserves d'énergie corporelle (courbe noire). Ce déséquilibre dans l'homéostasie énergétique change avec le déclin de la production laitière en fin de lactation.

Au cours de la lactation, chaque cellule épithéliale s'enrichit en organites pour atteindre une activité synthétique et sécrétoire maximale (figure 9.6 : cellule épithéliale mammaire).

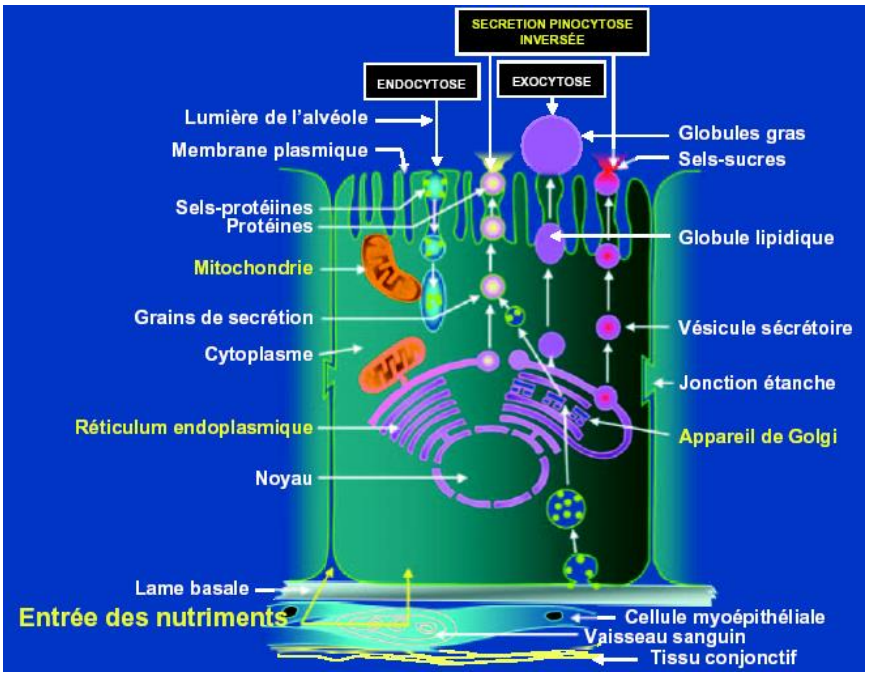


Figure 9.6 : La cellule épithéliale mammaire

Le lait est une émulsion de graisse et d'eau contenant des glucides dissous, des protéines, des vitamines et des minéraux qui doivent tous être produits ou transportés dans la glande mammaire. Pendant la lactation, le rendement laitier quantitatif est principalement régulé par le lactose contenu dans les alvéoles. Le lactose alvéolaire influe sur la pression osmotique entre le sang et les alvéoles et, par conséquent, sur la quantité d'eau qui passe dans les alvéoles (Figure 9.7). Certaines des substances présentes dans le lait, telles que les minéraux, les vitamines et les immunoglobulines, passent du sang dans la lumière via les protéines de transport. L'activité de ces protéines de transport augmente lorsque la production de lait augmente. Des substances telles que le lactose, les protéines et les graisses doivent être synthétisées dans les cellules sécrétoires à partir de composants tels que le glucose, les acides aminés, les triglycérides ou les acides gras qui proviennent de nutriments alimentaires ou de ressources corporelles telles que les tissus adipeux ou les muscles squelettiques. Le lactose est synthétisé à partir de glucose sanguin et de galactose (synthétisé à partir de glucose) par une enzyme de lactose synthase composée de galactosyltransférase et d'α-lactalbumine dans le complexe de Golgi de cellules sécrétoires mammaires. La quantité de glucose dans le sang est régulée par l'apport énergétique, l'insuline et la leptine.

Les protéines et les matières grasses sont importantes pour la production laitière

qualitative en termes de propriétés organoleptiques du lait. Les caséines, l'α-lactalbumine et la β-lactoglobuline représentent la fraction principale des protéines du lait. Ils sont synthétisés principalement à partir d'acides aminés transportés par la circulation sanguine jusqu'aux cellules sécrétoires. La matière grasse du lait est composée de triglycérides, d'acides gras à chaîne longue et à chaîne courte synthétisés en partie dans le foie ou dans les cellules sécrétoires de la glande mammaire à partir de lipides alimentaires à chaîne courte obtenus à partir du rumen et en partie à partir de graisses mobilisées provenant de la graisse corporelle.

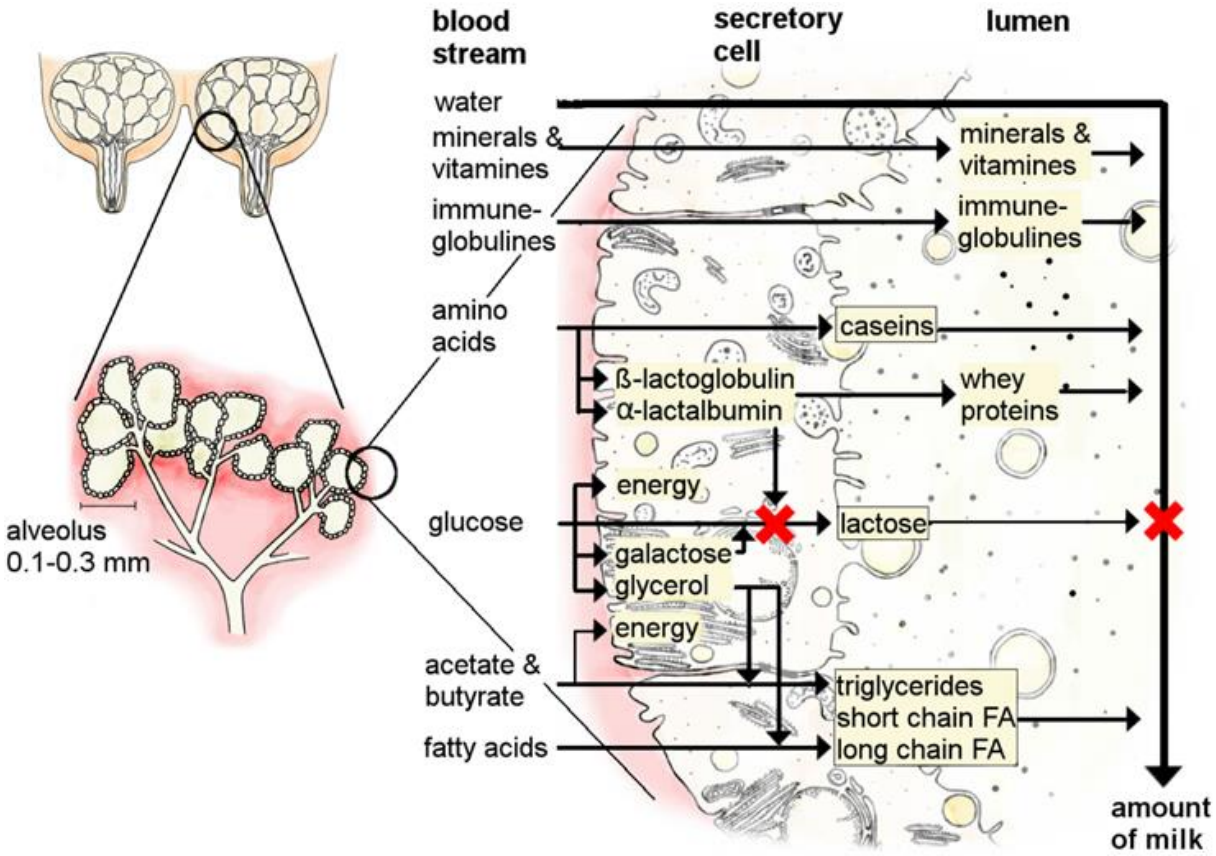


Figure 9.7. Le processus de sécrétion du lait (Strucken et al., 2015). Le lait est sécrété dans le système alvéolaire de la glande mammaire. Plusieurs substances passent à travers la membrane cellulaire depuis la circulation sanguine (eau, minéraux, vitamines, immunoglobulines) alors que d'autres nécessitent des transporteurs et sont produits dans les cellules sécrétoires (protéines, lipides et lactose).

La lactation est associée à des modifications de l'activité des gènes dans la glande mammaire mais aussi dans d'autres organes. Dans le foie, la synthèse de lipides et de glucose est fortement augmentée de la grossesse au début de la lactation pour fournir les acides gras et le glucose sanguin nécessaires à la production laitière tandis

que la synthèse de lipides est réduite et l'expression des gènes qui codent pour les transporteurs du glucose sanguin dans les cellules somatiques sont réduites afin de garantir la disponibilité des nutriments pour la production laitière.

En conclusion, pour comprendre la génétique sous-jacente à la lactation, plusieurs voies géniques doivent être envisagées. Ceux-ci incluent des gènes régulant la prise alimentaire et les taux de glycémie; la digestion, l'absorption et le transport des nutriments; l'activité des cellules sécrétoires dans la glande mammaire, le foie et le tissu adipeux; la synthèse des protéines et des graisses dans les cellules sécrétoires; et les voies qui fournissent les triglycérides, les acides gras et aminés, les protéines de transport et les facteurs de transcription.

1. La composition du lait et du colostrum

Le lait est synthétisé par l'acinus mammaire à partir d'éléments simples provenant du sang. La sécrétion dans la lumière de l'acinus des produits synthétisés, ou transférés directement du sang, se fait au niveau des villosités apicales. En moyenne, la glande mammaire produit 50 à 120 ml/kg de poids vif par jour.

Le lait maternel permet une croissance rapide du jeune: 0.2-0.5 gramme de gain de poids par gramme de lait ingéré. Le lait est composé d'eau, de protéines, de sucres (essentiellement le lactose), de lipides, de sels minéraux et de vitamines. Il contient des facteurs de croissance et de nombreuses autres hormones. La teneur en protéines du lait est stable pendant toute la durée de la lactation pour une espèce donnée. Le lait est plus riche en sucres et plus pauvre en lipides en début qu'en fin de lactation.

L'eau est le composant le plus important sauf pour certaines espèces arctiques pour lesquelles le lait est plus riche en lipides. La teneur en eau est régulée par la concentration en lactose qui dépend de la vitesse de synthèse de l'α-lactalbumine. Les protéines (1 à 20% des éléments du lait se divisent en deux catégories, celles qui sont spécifiques du lait et qui sont exclusivement synthétisées par la cellule mammaire et celles qui proviennent du sang. Les protéines majeures spécifiques du lait sont les caséines (80 à 90% des protéines totales). Les principales caséines (α, ß et κ) sont des phosphoprotéines riches en proline (8 à 17% des acides aminés) mais pauvres en cystéine ; elles sont insolubles à pH 4.6. Elles sont présentes sous forme de micelles composées d'une association des caséines (α et ß chevillée par une caséine κ). Celle-ci possède une liaison phénylalanine hydrolysable par la rénine ce qui produit la

coagulation du lait dans l'estomac du jeune. Le coagulum en séparant les lipides et les sucres, assure une absorption lente des caséines. Plusieurs minéraux sont associés aux micelles de caséines, essentiellement le calcium.

Le lait est une source essentielle de calcium particulièrement assimilable sous la forme de caséinates.

Les protéines mineures sont solubles dans l'eau et se retrouvent dans le lactosérum après coagulation du lait. Ce sont des protéines de liaison de métaux comme le fer et le cuivre (lactoferrine et transferrine); des glycoprotéines membranaires et des enzymes (44 enzymes différents ont été caractérisées dans le lait humain) dont la galactosyltransférase, la lactoperoxydase, la xanthineoxydase et des enzymes liées aux membranes des globules gras comme la lipoprotéine lipase. Les protéines solubles les plus abondantes sont les immunoglobulines, l'α-lactalbumine, la β-lactoglobuline et l'albumine sérique.

Le lactose est le sucre spécifique du lait. Les mammifères marins et les monotrèmes ont un lait très pauvre en lactose. D'autres sucres sont présents en petite quantité dans le lait, il s'agit de monosaccharides neutres, comme le galactose, ou acides, d'oligosaccharides et de sucres liés aux peptides et aux protéines.

Le lactose est hydrolysé dans l'intestin du jeune grâce à une lactase. Lorsque l'enzyme est absente, ce qui est le cas pour 10% de la population nord-américaine blanche, il se produit un phénomène d'intolérance qui peut avoir des conséquences graves pour la survie des enfants allaités.

Les lipides (de 0 à 50%), présents sous forme de globules gras entourés de membranes riches en phospholipides, sont en concentration très variable selon les espèces; 80 à 95% sont des triglycérides. La majeure partie est synthétisée par la glande mammaire à partir du glucose et des acides gras, le reste vient directement du sang. Chez les ruminants, la glande mammaire synthétise les acides gras à partir des acides gras volatils issus du métabolisme ruminal.

Le lait est riche en magnésium, sodium, potassium, sous forme de chlorure, phosphate, citrate, sulfate et carbonate (tableau 15).

Le lait protège le jeune contre les pathogènes car il contient ses cellules du système immunitaire (lymphocytes, macrophages), des immunoglobulines de type IgG (en provenance du plasma sanguin) et IgA (synthétisées par les lymphocytes implantés

dans la glande mammaire), une protéine qui lie la vitamine B12 et réduit ainsi la disponibilité de cette vitamine pour certaines bactéries.

Le colostrum est secrété pendant 1/2 jours après la naissance. Il fournit au jeune les anticorps de la mère avant que ses défenses immunitaires soient fonctionnelles; c'est le cas pour les espèces à placentation épithéliochoriales (ruminants, suidés) pour lesquelles le transfert de l'immunité ne se fait pas durant la gestation. Les principales sont les IgG, IgA et IgM, elles ne sont pas détruites dans l'estomac et peuvent être absorbés lors du premier transit intestinal.

Espèce	Graisses	Protéines	Lactose	Eau
Jument	1,9	2,5	6,2	88,8
Vache	3,7	3,4	4,8	87,3
Femme	3,8	1,0	7,0	87,6
Chèvre	4,5	3,3	4,4	86,8
Chamelle	5,4	3,9	5,1	85.6
Truie	6,8	4,8	5,5	81,2
Brebis	7,5	5,6	4,4	80,7
Ratte	10,3	8,4	2,6	79,0
Renne	16,9	11,5	2,8	68.8
Ourse polaire	33,1	10,9	0,3	52,4
Baleine	22,2	12	1,8	62,3
Phoque	**53,2**	**11,2**	**2,6**	**32,3**
Otarie	**53,3**	**8,9**	**0,1**	**37.8**

Tableau 2 : Composition du lait de différentes espèces

2. Mécanismes de sécrétion

Les protéines sont synthétisées au niveau du système réticulo-endothélial et du réticulum endoplasmique où elles sont phosphorylées, éventuellement glycosylées puis conditionnées dans des vésicules membranaires. Ces vésicules cheminent le long des microtubules du cytosquelette pour être amenées à l'extrémité des villosités apicales. La membrane des vésicules fusionne avec la membrane plasmique et les protéines sont libérées dans la lumière de l'alvéole.

La cellule épithéliale de l'alvéole mammaire est polarisée. Elle repose sur une lame

basale à travers laquelle se font les échanges avec le milieu intérieur. Les villosités du pôle apical se projettent dans la lumière de l'alvéole. Les cellules alvéolaires sont liées entre elles par des jonctions qui créent une séparation étanche entre le milieu intérieur et la lumière de l'acinus. La structure interne de la cellule traduit une activité synthétique élevée: mitochondries très développées, appareil de Golgi très abondant.

Les lipides synthétisés au niveau de l'appareil de Golgi migrent vers le pôle apical sous la forme de gouttelettes lipidiques ; elles s'entourent d'un fragment de membrane plasmique qui s'étrangle pour permettre la libération dans la lumière de l'alvéole d'un globule gras entouré d'une membrane. La sécrétion du lactose, des autres sucres et des sels se fait par l'intermédiaire des vésicules de sécrétion qui transportent les protéines du lait.

3. Contrôle neuroendocrinien de la lactation

La tétée ou la traite sont à l'origine de stimulations des récepteurs sensoriels du mamelon ou du trayon, ce qui provoque, d'une part la libération des hormones hypothalamiques hypophysiotropes puis d'hormones hypophysaires (réflexe neuro-endocrinien d'entretien de la lactation) et, d'autre part, la libération d'hormones hypothalamo-neurohypophysaires (réflexe neuro-endocrinien d'éjection du lait).

Les 2 réflexes bien qu'empruntant une voie nerveuse ascendante probablement commune et de nature imparfaitement connue, s'expriment indépendamment.

<u>Le réflexe neuro-endocrinien d'entretien de la lactation (figure 9.8)</u>

Les hormones hypothalamiques libérées par voie réflexe au moment de la tétée provoquent une augmentation des concentrations plasmatiques en hormones hypophysaires : prolactine, ACTH, TSH, GH. Ces hormones interviennent au niveau de différents tissus qui participent à l'entretien du métabolisme général de la femelle laitière. GH participe en particulier à la répartition de l'énergie venant de la ration entre la glande mammaire et les tissus de réserve.

Un mécanisme de rétroaction négative sur la synthèse de lait, exercé par des glycoprotéines (FIL : feed back inhibitors of lactation), évite les phénomènes dommageables dus à l'engorgement.

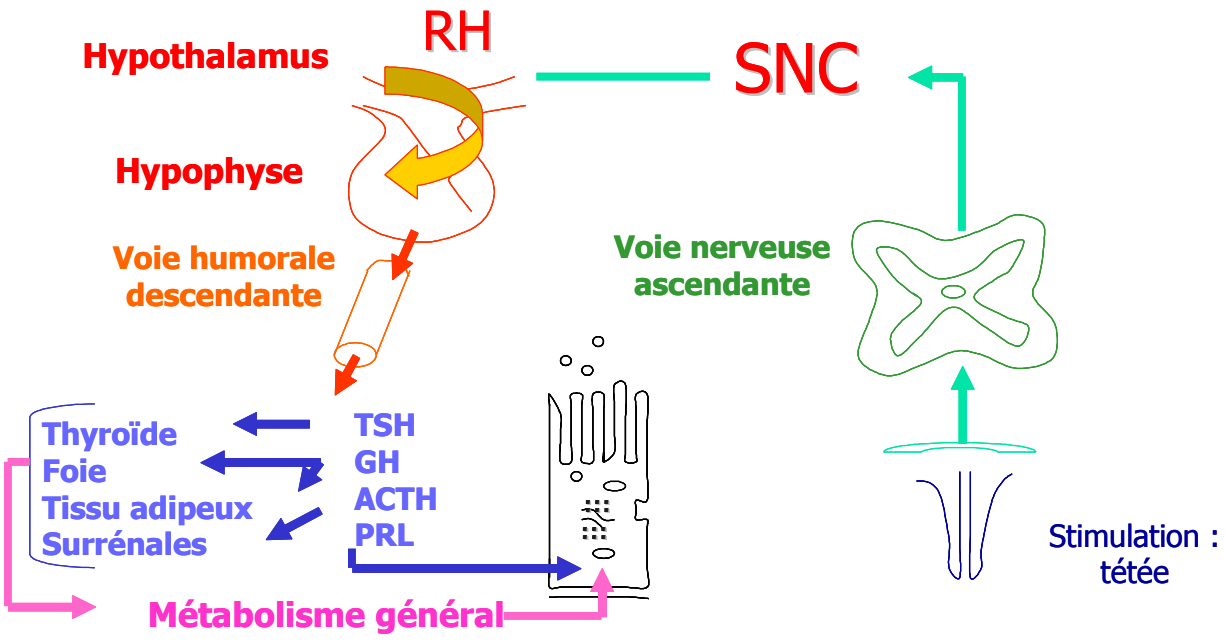


Figure 9.8: Le réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation

<u>Le réflexe neuro-endocrinien d'éjection du lait (figure 9.9)</u>

La tétée initie le réflexe neuroendocrinien d'éjection du lait sont la voie ascendante est nerveuse, la voie descendante, humorale. Le point de départ de l'arc réflexe se situe au niveau des récepteurs sensoriels du mamelon et le point d'arrivée de la voie nerveuse est constitué par les neurones ocytocinergiques du système hypothalamo-neurohypophysaire. L'ocytocine libérée dans la neurohypophyse au niveau des synapses neuro-hémales passe dans le sang, gagne la glande mammaire par voie sanguine et provoque la contraction des cellules myoépithéliales. La contraction des cellules myoépithéliales comprime les alvéoles et élargit les canaux : le lait s'écoule soit, vers la citerne, soit vers l'extrémité du mamelon.

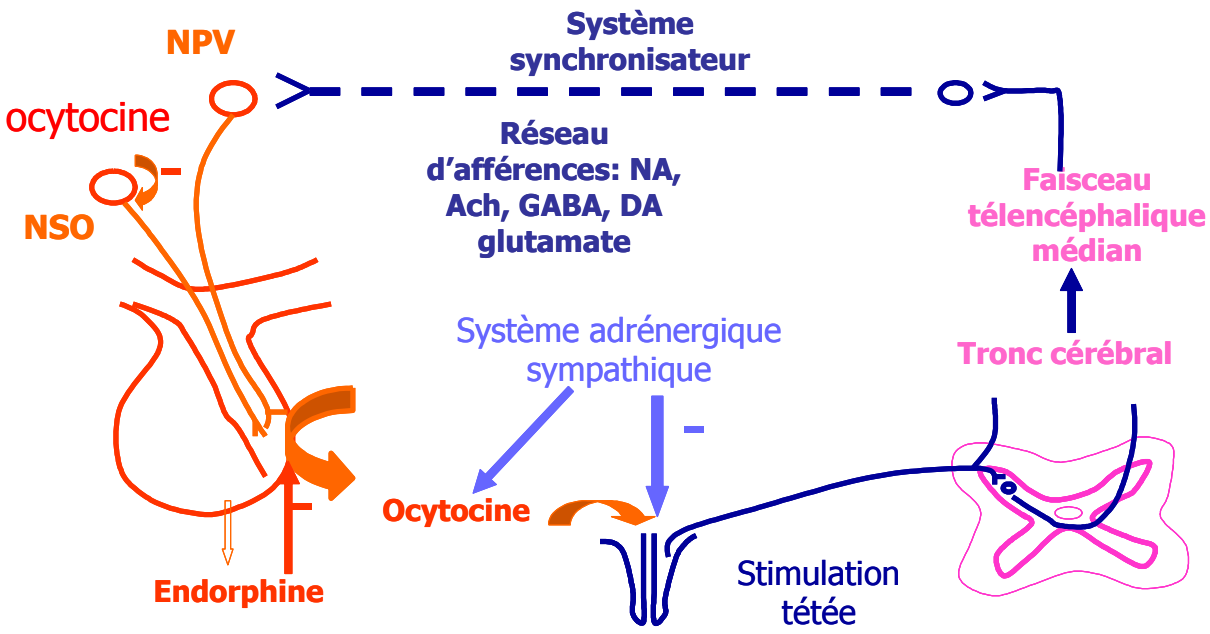


Figure 9.9: Le réflexe neurœndocrinien d'éjection du lait

Les récepteurs membranaires spécifiques de l'oxytocine sont induits en fin de gestation par l'augmentation des concentrations plasmatiques en estradiol ; ils disparaissent après le servage. L'association hormone-récepteur induit une augmentation de la concentration cytoplasmique en ions Ca2+, par libération des réserves intracellulaires via la voie de la phospholipase C et des phospho-inositides.

Le réflexe d'éjection du lait est aboli après une anesthésie locale ou une section des nerfs mammaires ou de la mœlle épinière. Il peut être conditionnée : chez la femme, la vue du bébé ou ses pleurs entraînent fréquemment une libération d'ocytocine avant la tétée.

Les protoneurones sensoriels véhiculent l'information depuis les récepteurs cutanés du mamelon vers la mœlle épinière. Au niveau spinal, les influx d'origine mammaire empruntent l'une ou l'autre des voies sensorielles classiques : voie directe du faisceau spino-cervical chez les ruminants ; voie croisée du quadrant antéro-latéral chez les rongeurs (afférences issues du tractus génital). Au niveau supra-spinal, les influx d'origine mammaire gagnent les neurones ocytocinergiques selon un trajet plurisynaptique utilisant la voie du faisceau médian du télencéphale. La latence d'activation des neurones à ocytocine (plusieurs minutes) pourrait s'expliquer par un processus d'intégration complexe qui permet la synchronisation de l'activité neuronale. Une grande variété de neurotransmetteurs est décrite dans les terminaisons

synaptiques sur ou au voisinage des neurones ocytocinergiques : noradrénaline, sérotonine, dopamine, acides aminés (GABA et glutamate).

De nombreuses substances peuvent faciliter ou inhiber le réflexe d'éjection du lait .

- Les antagonistes des récepteurs cholinergiques, nicotiniques et muscariniques interrompent le réflexe d'éjection du lait (un des éléments du réseau de neurones afférents d'origine mammaire est cholinergique).
- La noradrénaline exerce une double contrôle (activation via les récepteurs α-adrénergiques et inhibition via récepteurs β-adrénergiques).
- La dopamine augmente les quantités d'ocytocine libérée.
- Les neurones sérotoninergiques contrôlent la rythmicité des activations neurosécrétrices
- L'ocytocine présente dans les espaces extracellulaires des noyaux magnocellulaires contrôle l'activité des neurones ocytocinergiques pendant la tétée et la parturition (l'ocytocine ne passe pas à travers la barrière hémato-encéphalique).

Le système adrénergique a un effet inhibiteur de l'éjection du lait via une action centrale et une action périphérique (vasoconstriction).

Le réflexe d'éjection du lait peut être inhibé par des perturbations des conditions d'élevage, dont un stress physique (froid, douleur) ou psychique (bruit anormal).

4. L'anœstrus de lactation

Chez beaucoup de mammifères, une période d'anovulation suit la parturition ; l'allaitement et la présence du ou des jeunes allonge sa durée. La fréquence des pulses de LH réduite pendant la gestation augmente progressivement au cours du post-partum pour atteindre des valeurs nécessaires à la reprise de l'activité ovulatoire cyclique. L'allaitement retarde la reprise de cette activité. Les facteurs responsables sont la prolactine et les β-endorphines libérées au moment de la tétée.

Tous les animaux de production présentent une période d'anoestrus post partum dont la durée est variable. La jument a rarement un anoestrus de lactation puisque la plupart présentent des chaleurs de poulinage 8-15 jours après la parturition. La plupart des truies ont un anoestrus au cours des 2-4 semaines au cours desquelles elles allaitent leurs portées Un œstrus fertile post sevrage est observé 2-10 jours après le sevrage et un œstrus peut être observé pendant la lactation seulement si la durée de la

lactation excède 4-5 semaines.