

Chapitre VI : Physiologie du cycle sexuel et fonction ovarienne

Contrairement au mâle, les phénomènes sexuels chez la femelle sont cycliques. Ainsi, au cours de toute la période d'activité génitale, l'appareil génital de la femelle présente des modifications morphologiques et physiologiques se produisant toujours dans le même ordre et revenant à des intervalles périodiques constants suivant un rythme propre à chaque espèce. Ces modifications sont connues sous le nom de cycle sexuel ou cycle œstral. Elles commencent au moment de la puberté et ne sont interrompues que par la gestation (sauf chez la chienne).

Les changements au cours du cycle sexuel dépendent de l'activité fonctionnelle de l'ovaire régulée par ses propres hormones, elles-mêmes tributaire de l'action hypothalamo-hypophysaire.

6.1. Le cycle œstral

On distingue les espèces à **cycle continu** et les espèces à **cycle saisonnier** :

1. **Espèces à cycle continu** : Chez ces espèces, les cycles sont sans interruption et se succèdent toute l'année. Exemple : Vache, lapine, rongeurs, truie.
2. **Espèces à cycle saisonnier** : Chez ces espèces, les cycles ne surviennent qu'à une certaine période de l'année nommée **saison sexuelle**. Exemple : Jument, brebis, chèvre, furet, chienne, chatte. Bien que le mode de vie de certains chats les amène parfois à présenter des chaleurs tout au long de l'année.

La saison sexuelle peut ne comporter qu'un seul cycle œstral, on parle d'**espèces mono-oestriennes** comme la chienne, ou plusieurs cycles successifs « **espèces poly-oestriennes** » : Jument, brebis, chèvre, chatte. A moins qu'il n'y ait, dans ce dernier cas, interruption par suite de fécondation dès le premier cycle.

Le cycle œstral peut être divisé en quatre périodes correspondant à différentes phases de l'activité ovarienne :

1. **Le pro-œstrus** : aussi appelé pré-œstrus, c'est la période préparatoire au rut et correspondant à la maturation folliculaire avec augmentation marquée des sécrétions en œstrogènes par les follicules. Le pro-œstrus correspond à la phase folliculaire pendant laquelle une ou plusieurs vagues de follicules croissent et par la suite dégénèrent (atrésie) lorsque le ou les follicules destinés

à continuer leur croissance (follicules dominants) sont sélectionnés. Durant le pro-œstrus, les follicules sécrètent des œstrogènes mais en quantité insuffisante pour induire le comportement sexuel.

2. **L'œstrus** (chaleurs, rut, femelles en chasse, en folie) : C'est un état physiologique des femelles de Mammifères qui les pousse à rechercher l'accouplement. Selon les espèces, le comportement d'œstrus peut se poursuivre quelques heures après l'ovulation.

Pendant la phase d'œstrus, la femelle développe une série de comportements pour attirer les mâles et elle accepte l'accouplement. Le terme d'œstrus dérive du nom grec « οιστρος » désignant les œstres, diptères de la famille des œstridés qui infligent des morsures au bétail l'été. Les femelles en œstrus montrent un comportement qui est similaire à celui des animaux en présence d'une grande quantité d'œstres ou de taons : agacement, fouaillage de la queue, etc. Le terme d'œstrus a été utilisé la première fois pour décrire la période du cycle où se déroule l'ovulation par Walter Heape dans son ouvrage dédié aux différents types de cycles reproducteurs chez les mammifères (Heape, 1900). Heape définissait l'œstrus, en miroir du rut chez le mâle, comme « the special period of sexual desire of the female ». Cette période se caractérise par la présence de follicules mûrs au niveau de l'ovaire, l'hyperhémie endométriale et l'ovulation.

La phase d'œstrus correspond à la phase du comportement sexuel qui s'exprime quand les taux d'œstrogènes circulants sont élevés lorsque le ou les follicules dominants sont en croissance terminale. Au moment de l'ovulation les cellules de la granulosa se transforment en cellules lutéales et perdent leur capacité de sécréter des œstrogènes. La chute des œstrogènes plasmatiques s'accompagne de l'arrêt du comportement sexuel chez certaines espèces et donc du refus du mâle.

3. **Le métoœstrus** ou **post-œstrus** : Se caractérise par la formation et le fonctionnement du corps jaune avec installation d'un état pré gravidique de l'utérus (phase lutéale).
4. **Le dioœstrus** : Correspond à la phase d'activité du corps jaune (sécrétion de progestérone).

On désigne sous le nom d'**interoestrus** ou d'**anoestrus** la période de repos sexuel séparant deux cycles successifs. Cette phase peut manquer chez les espèces à cycles continus mais elle est, par contre, de longue durée chez les espèces n'ayant qu'un ou deux cycles par année (chienne).

Chez la chienne, à la régression du corps jaune succède une longue période (2 à 5 mois, 3 en moyenne) de repos sexuel, sans corps jaune, sans follicules en croissance terminale, sans œstrogènes, sans progestérone. Elle est la seule espèce parmi les mammifères domestiques à être mono-oestrienne c'est-à-dire à présenter un seul mais long cycle à chaque saison sexuelle, à l'opposé des espèces poly-oestriennes qui présentent plusieurs cycles se succédant lors de chaque saison sexuelle.

6.2. Types d'ovulation chez les mammifères

Entre la phase de maturation folliculaire et la phase progestéronique se place l'ovulation. Chez la plupart des mammifères, celle-ci survient en dehors de tout rapprochement sexuel et est dite « **spontanée** ». Dans d'autres espèces telles la chatte, la lapine, le furet et des femelles de certaines espèces de camélidés comme le dromadaire, le lama et l'alpaga, l'ovulation est dépendante du coït et dite « **provoquée** ». Ainsi, la durée de la phase d'œstrus peut être très variable, et ne s'arrête que lorsque la femelle s'accouple.

6.2.1. Ovulation spontanée

L'ovulation est la conséquence d'une décharge d'hormone lutéinisante (LH) sécrétée par l'hypophyse. Au moment de l'ovulation, la concentration plasmatique de LH atteint des valeurs très élevées, on parle de pic pré-ovulatoire de LH. Par exemple chez la brebis, la concentration de LH varie de 2 à 8 ng/ mL alors qu'au cours du pic préovulatoire elle peut atteindre 30 à 60 ng/mL. Toujours chez la brebis, la durée du pic préovulatoire est d'environ 12 heures. L'ovulation intervient 24-36 heures après le maximum du pic de LH. Chez la truie, le pic de LH dure environ 24 heures et l'ovulation intervient 24-64 heures après le début du pic de LH. Chez la vache, le pic de LH dure 12 à 45 heures selon la race et le statut physiologique, l'ovulation intervient dans les 24 à 30 heures après le maximum du pic de LH. Une exception, la jument, pour laquelle

le pic de LH dure plusieurs jours et dont le maximum est atteint 24 heures après l'ovulation.

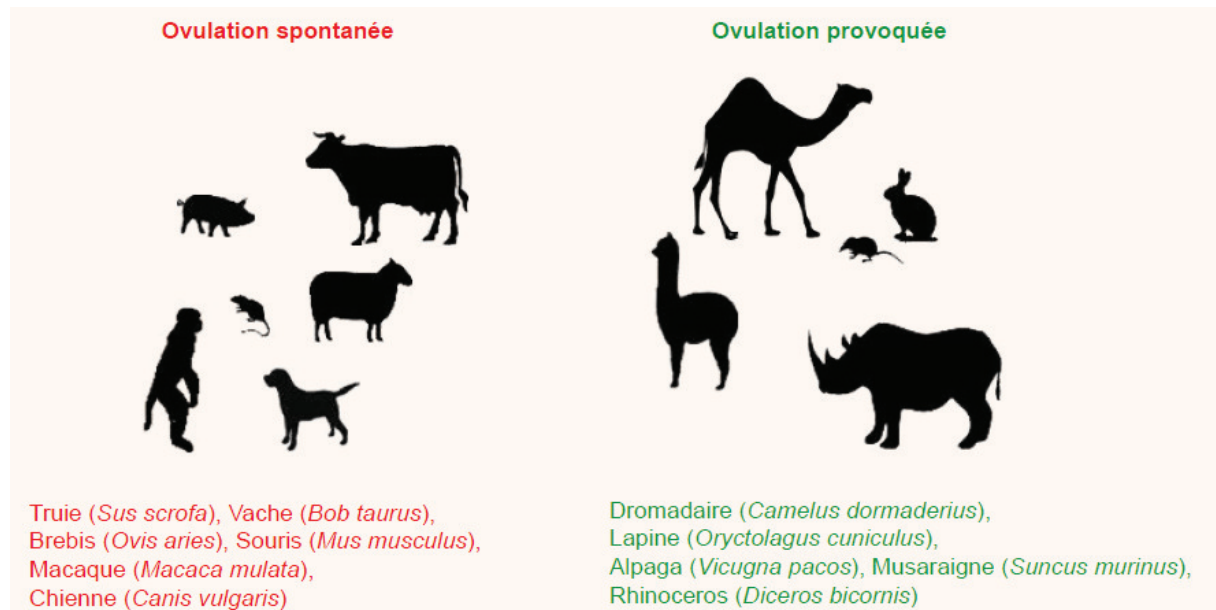


Figure 118 : Types d'ovulation chez les mammifères.

6.2.2. Ovulation provoquée

L'hypothèse de l'origine nerveuse du réflexe d'ovulation avait été renforcée par l'observation de nombreuses terminaisons nerveuses autour des follicules et par la présence de fibres musculaires dans la couche fibreuse chez la lapine. Cependant, la LH induit l'ovulation chez la lapine et il a été alors conclu que le réflexe conduisant à l'ovulation impliquait un facteur hypothalamique qui entraînait la sécrétion hypophysaire de la LH. Chez l'alpaga, le lama et le dromadaire, l'ovulation est aussi induite par le coït, mais c'est un facteur présent dans le liquide séminal du mâle, l'«*Ovulation Inducing Factor* » (OIF), qui est impliqué. L'OIF injecté par voie intramusculaire ou intra-utérine à des femelles alpaga induit un pic de LH qui démarre deux heures après l'injection, l'ovulation intervient 24 à 30 heures après. L'OIF a été identifié comme une protéine majeure du plasma séminal d'alpaga : le b-nerve growth factor (b-NGF).

6.3. Le cycle ovarien

Chez la femelle pubère, les follicules ovariens, préformés à la naissance croissent, mûrissent, se rompent périodiquement pour être remplacés par le corps jaune.

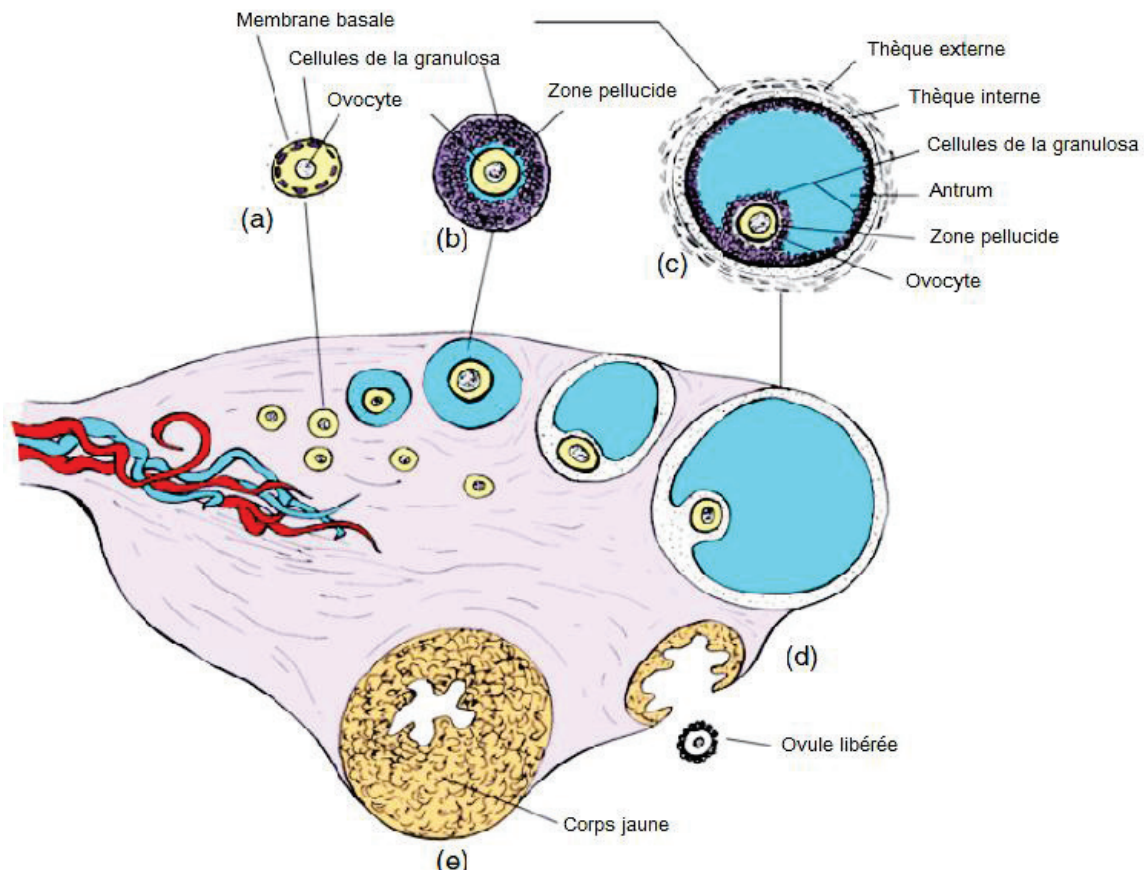


Figure 119 : Coupe sagittale d'un ovaire montrant l'origine, la croissance et l'ovulation d'un follicule et d'un corps jaune se développant sur le site d'un follicule qui a ovulé. a : follicule primaire; b : follicule en croissance; c : follicule de De Graaf ou follicule tertiaire; d : ovulation; e : corps jaune (Reece, WO. Physiologie des animaux domestiques de Duke. 13e éd. 2015).

6.3.1. Phase folliculaire

Les follicules ovariens sont des formations cellulaires arrondies constituées par une grosse cellule, l'ovocyte de 1^{er} ordre ou ovocyte I, dérivé des ovogonies au cours de la vie fœtale. Cet ovocyte est entouré de cellules accessoires plus ou moins abondantes suivant le stade envisagé et d'une membrane conjonctive, **la membrane de Slavjanski** qui n'est autre que **la membrane basale**, quelque peu différenciée, qui ceinturerait le follicule primordial.

🌈 **La première phase** conduit à un grand nombre de follicules primordiaux au stade follicule pré-antral : c'est la **croissance folliculaire basale** qui dure 130 jours chez la brebis. Elle débute en période pré-pubertaire ; elle est longue et elle ne s'achève qu'au moment de la maturation du follicule

- ✚ **La deuxième phase** commence avec la mise en place de l'antrum. A l'issue de cette phase (40 jours chez la brebis) un certain nombre de follicules atteignent le stade pré ovulatoire.
- ✚ **La troisième phase est la croissance folliculaire terminale** (dure 2 à 3 jours chez la brebis, 4 à 5 jours chez la vache). Elle débute au moment où les follicules pré-ovulatoires deviennent sensibles aux gonadotropines, et s'achève avec l'ovulation.

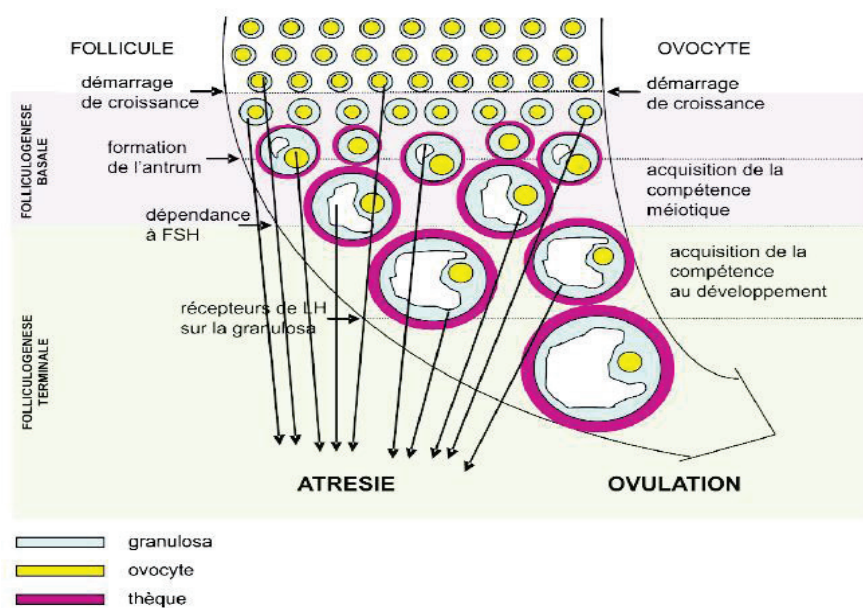


Figure 120 : Principales étapes du développement folliculaire et de la maturation ovocytaire (Monniaux et al. 2009). Dans le cas des rongeurs, la dépendance à FSH est acquise au moment de la formation de l'antrum.

6.3.2. L'ovogenèse

C'est l'ensemble des processus qui président à la formation et au développement des gamètes femelles ou ovules, aptes à être fécondés par les spermatozoïdes.

L'ovogenèse est constituée par l'ensemble des étapes par lesquelles passent les cellules germinales femelles depuis l'apparition des ovogonies jusqu'à la formation d'ovocytes inclus à l'intérieur des follicules primordiaux. La croissance de l'ovocyte est concomitante de celle du follicule qui le contient.

L'ovogenèse comporte trois phases :

1. Une phase de multiplication ;
2. Une phase de croissance ;
3. Une phase de maturation.

6.3.2.1. Phase de multiplication

D'origine extra-embryonnaire, les cellules germinales ou gonocytes primaires se transforment en ovogonies qui vont se multiplier durant la vie embryonnaire et parfois quelque peu après la naissance. Cette multiplication est concomitante d'une transformation des cellules primordiales en **ovocytes I** : La division **réductionnelle** (1^{ère} division méiotique, la seconde étant qualifiée d'**équationnelle**) qui mènera à la production d'un **ovocyte II** est entreprise mais stoppée au stade **diplotène de sa prophase**. Le processus méiotique de l'ovocyte est bloqué au stade de vésicule germinale depuis la vie fœtale (stade diplotène, à la fin de prophase de la première division méiotique, ovocyte I).

Le stock gamétique femelle est donc constitué dès la naissance ou quelque peu après (à l'inverse de ce qui se passe chez le mâle) et il ne se formera plus de nouvelles cellules sexuelles dans l'ovaire adulte sauf chez les singes lémuriens africains.

Ainsi, chez la plupart des mammifères, les ovogonies sont transformées avant ou aussitôt après la naissance en ovocytes primaires, caractérisés par une prophase méiotique prolongée et entourés par une couche de cellules pré-granuleuses. Ces follicules primordiaux constituent le pool de réserve qui diminuera petit à petit en parallèle avec le déroulement de la vie reproductive.

Ce stock est important et variable suivant les espèces. Il est de 100 à 200 000 en moyenne. 100 – 200 000 chez la **vache** ; chez la **chienne** de 54 jours, 1 an et 8 ans : 100 000, 70 000 et 1500 ; 420 000 à la puberté chez la **truie** ; 200 à 400 000 chez la **femme**.

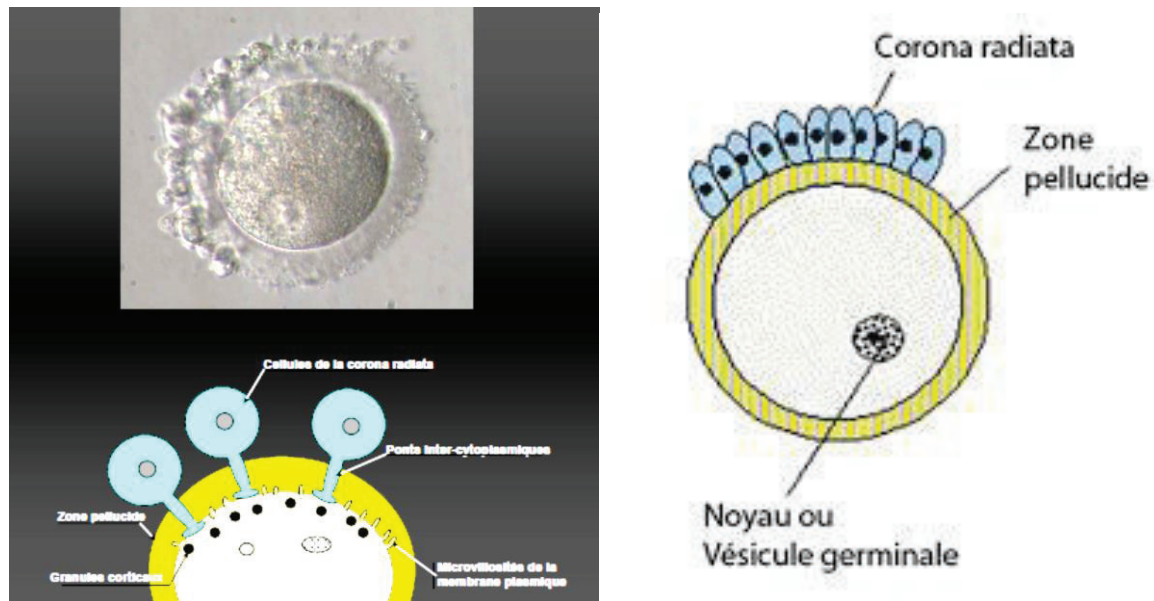


Figure 121 : Ovocyte primaire.

6.3.2.2. Phase de croissance de l'ovocyte

La croissance de l'ovocyte commence dès la vie fœtale, de façon irrégulière et incomplète et atteindra son plein développement et une maturation complète, au moment de l'ovulation, à partir de la puberté.

La croissance de l'ovocyte débute en même temps que la croissance du follicule, lorsque celui-ci s'échappe de la réserve des follicules primordiaux. Elle va être tout d'abord rapide et évoluer en parallèle avec la croissance folliculaire puis se poursuivre ensuite lentement en comparaison de la croissance du follicule qui va s'accélérer avec l'apparition de l'antrum.

Cette croissance de l'ovocyte et de son follicule dure plus ou moins longtemps suivant les espèces : 21 jours chez la rate, 14 jours chez la souris, 140 – 150 jours (5 mois) chez la vache, 100 jours (3 mois) chez la truie et 180 jours (6 mois) chez la femme.

Exceptionnellement chez la petite fille, plus fréquemment chez la petite pouliche, la fonction gonadotrope de l'hormone chorionique (hCG, PMSG) se traduit par une croissance folliculaire pouvant aller jusqu'au stade de follicule de de Graaf, sécrétant des œstrogènes en quantités suffisantes que pour induire une croissance mammaire importante avec montée de lait (dit *lait de sorcière*) au moment de la naissance.

Certains follicules quittent le pool de réserve : isolement du follicule des cellules avoisinantes par une lame basale, la **membrane de Slavjansky**, qui limitera à l'extérieur la granuleuse.

Dès le début du développement de l'ovocyte, il s'établit des jonctions adhérentes et des jonctions perméables (gap) qui interviennent pour des couplages ioniques entre l'ovocyte et les cellules folliculaires, ainsi que pour le passage de petites molécules < 1 KD.

L'ovocyte va augmenter de volume :

Le volume de l'ovocyte augmente de 50 fois pendant sa croissance. Il n'y a pas d'accumulation de macromolécules extérieures mais une importante activité de synthèse est constatée.

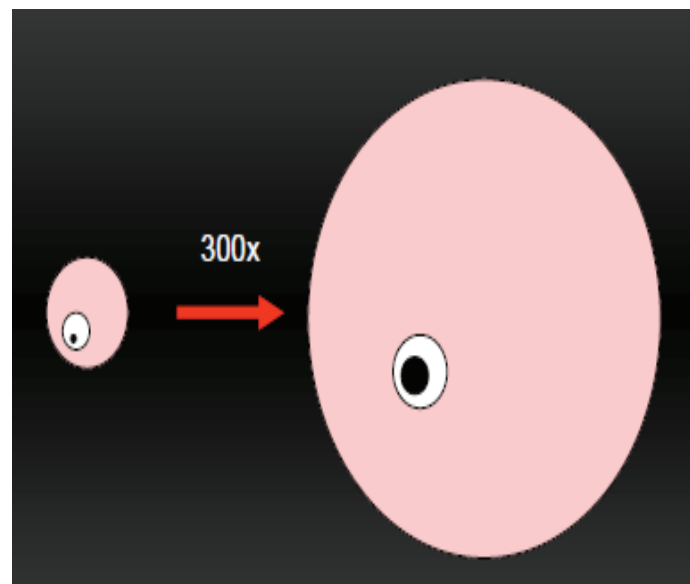


Figure 122 : Croissance de l'ovocyte.

L'ovocyte multiplie les cellules cubiques qui l'entouraient et qui vont alors former plusieurs couches dénommées **granuleuses ou granulosa**.

Les cellules granuleuses, une fois la pellucide formée, restent en contact avec l'ovocyte en émettant vers lui et au travers de la zone pellucide des prolongements dont les pieds restent attachés à l'ovocyte.

Il s'entoure des cellules de la **thèque interne** et de la **thèque externe**.

On a donc, de l'ovocyte vers l'extérieur :

- L'ovocyte
- Sa membrane plasmique
- La pellucide
- La granuleuse
- La membrane de Slavjanski

Les cellules folliculeuses qui entourent l'ovocyte vont se disposer de manière radiaire pour former la « **corona radiata** ».

La vitesse de croissance de l'ovocyte est directement dépendante de l'étendue de la communication cumulus-ovocyte. Elle est liée au nombre de cellules attachées au cumulus (jonctions entre le cumulus et les cellules de la granuleuse qui assurent un **rôle nutritionnel** vis-à-vis de l'ovocyte en jouant un rôle de voie d'accès vers l'ovocyte de la plupart des métabolites qui lui sont nécessaires).

La présence de cellules folliculaires est obligatoire pour avoir croissance ovocytaire:

- Des petites cavités apparaissent qui se remplissent de liquide folliculaire et fusionnent par la suite pour former une cavité unique : l'**antrum**.
- L'antrum apparaît quand l'ovocyte atteint une taille d'environ 30 à 40 microns.
- Le liquide folliculaire provient de l'accumulation des sécrétions des cellules de la granulosa.

L'ovocyte évolue enfin vers sa maturité (de Graaf), en augmentant le liquide folliculaire qui repousse en périphérie les cellules de la granulosa. Le **cumulus oophorus** se forme ; pédicule de cellules reliant l'ovocyte à la granuleuse (échanges métaboliques avec le liquide folliculaire).

Deux formations se forment à l'extérieur de la membrane de Slavjanski :

- La thèque interne (glande à sécrétion interne et point de départ de la stéroïdogénèse de l'ovaire), riche en capillaires, en fibres musculaires lisses, en ARN, en enzymes.
- La thèque externe (fibreuse).

Il n'y a pas de réseau vasculaire propre au jeune follicule. Il apparaît après la formation de l'antrum et se situe au niveau de la thèque interne. Il est alimenté par les

vaisseaux de la thèque externe. Il est doublé d'un réseau lymphatique. Au fur et à mesure de la croissance folliculaire, les follicules reviennent vers la périphérie du cortex de l'ovaire où ils se répartissent au hasard.

6.3.2.3. Phase de maturation de l'ovocyte

L'ovocyte est une cellule très spéciale. Sa maturation constitue l'étape finale qui lui permettra d'assumer avec succès la fécondation et le développement du jeune embryon. Cette maturation fait suite à une préparation du cytoplasme ovocytaire qui se déroule progressivement au cours de la folliculogenèse. Cette maturation se fait à trois niveaux : Nucléaire, cytoplasmique et membranaire.

Depuis la naissance et jusqu'au jour précédant son ovulation, le noyau de l'ovocyte reste bloqué au stade de **vésicule germinale** (en prophase méiotique), grâce à un système d'inhibition intra folliculaire. Il ne reprend sa méiose que si, ayant accompli avec succès sa croissance au sein d'un follicule destiné à l'ovulation, il reçoit finalement le signal libérateur des hormones gonadotropes.

L'évolution nucléaire de l'ovocyte est très particulière. En effet, elle est ponctuée de phases de blocage réglées par des signaux externes. Le processus méiotique de l'ovocyte est bloqué au stade de vésicule germinale depuis la vie foetale (stade diplotène, à la fin de prophase de la première division méiotique, ovocyte I). Cette méiose une fois reprise, elle sera poursuivie jusqu'au stade de métaphase de seconde division méiotique (métaphase II), après expulsion du premier globule polaire (ovocyte II), stade auquel l'ovocyte connaît un nouveau blocage et auquel ont lieu l'ovulation et la fécondation.

Les aspects cytoplasmiques de la maturation sont moins bien connus mais sont cependant importants car de leur réussite va dépendre la qualité finale de l'ovocyte, c'est-à-dire son aptitude à produire un embryon sain. In vivo, cette maturation a lieu au sein du follicule en fin de croissance, en réponse au signal gonadotrope ovulatoire. Avant la maturation, dans le follicule en croissance, l'ovocyte connaît déjà d'importants remaniements cytoplasmiques le préparant progressivement à la maturation. Cette préparation commence par la croissance spectaculaire de l'ovocyte (augmentation de volume de 300 fois) lors des premiers stades de la croissance folliculaire et se termine par des remaniements cytoplasmiques moins visibles mais tout aussi importants en fin

de folliculogenèse. Cela confère à l'ovocyte son aptitude à accomplir la première division méiotique, puis la seconde, puis à supporter avec succès la fécondation et le développement embryonnaire. On parle d'acquisition de la compétence au développement pour désigner les phénomènes cytoplasmiques précédant la reprise de méiose et de maturation cytoplasmique pour désigner ceux qui accompagnent le déroulement de la méiose, à la suite du signal ovulatoire de LH.

La connaissance des mécanismes régulateurs de ces phénomènes est importante d'un point de vue fondamental puisqu'ils représentent un exemple intéressant du contrôle endocrine et paracrine de stades précis du cycle cellulaire mais elle est importante également d'un point de vue appliqué puisque la maîtrise de leur déroulement est nécessaire à l'utilisation d'ovocytes immatures, dans les protocoles de fécondation in vitro chez les mammifères en général, et plus particulièrement chez l'homme.

L'ovocyte est une cellule très particulière, de par son noyau (bloqué en prophase depuis la différenciation des ovogonies en ovocytes I lors de la vie fœtale et jusqu'à une éventuelle ovulation, après la puberté) et de par son cytoplasme qui accumule de nombreuses réserves. De plus, l'ovocyte entretient, avec les cellules somatiques du follicule, un réseau de jonctions perméables parmi les plus denses connus. Ces trois aspects (noyau, cytoplasme et environnement somatique) vont évoluer rapidement au cours de la maturation ovocytaire et l'ensemble de ces modifications seront importantes pour l'avenir de l'ovocyte.

a) Maturation nucléaire

Le premier signe visible de la reprise du processus méiotique est le plissement de l'enveloppe de la vésicule germinale. Les pores de cette enveloppe nucléaire disparaissent ensuite puis elle se rompt (germinal vesicle breakdown ou GVBD) et disparaît rapidement (3 h chez la souris, 4h à 6 h chez les bovins). La condensation des chromosomes a lieu en parallèle, impliquant la cessation des transcriptions. Les microtubules s'organisent en fuseau mitotique et la plaque métaphasique se forme. La mise en place de cette métaphase et la métaphase elle-même durent environ 10 à 12 h (souris). L'anaphase et la télophase suivent ensuite rapidement, donnant lieu à l'expulsion du premier globule polaire, contenant la moitié du complément

chromosomique. La reprise de méiose correspondrait à un passage entre le stade G2 et le stade M du cycle cellulaire, la dernière phase S ayant eu lieu à la fin des divisions goniales avant la différenciation des ovogonies en ovocytes I dans l'ovaire du fœtus. Comme toute transition G2/M, cette reprise repose sur l'activation du M-phase promoting factor (MPF). Le MPF est un hétérodimère composé de la protéine p34cdc2, et d'une cycline B. La p34cdc2 est une sérine-thréonine kinase de 34kDa, homologue du produit du gène cdc2 de la levure thermosensible cdc (cell division cycle), très conservée parmi les eucaryotes et ayant une forte affinité pour l'histone H1 comme substrat. Son activité dépend de sa liaison à la cycline et de son état de phosphorylation. La cycline B est une protéine de 45 kDa faisant partie de la grande famille des cyclines, protéines connaissant des synthèses et des dégradations régulières au cours du cycle cellulaire et impliquées dans le passage entre les différentes phases de ce cycle.

L'activation du MPF, c'est-à-dire de l'activité kinase de la p34cdc2 requiert deux événements : la formation du complexe p34cdc2-cycline B et la déphosphorylation de résidus thréonine 14 et tyrosine 15 de la p34cdc2. Le contrôle de cette déphosphorylation est sous la dépendance des produits des gènes wee1 et cdc25 de la levure thermosensible cdc. Par la suite, le MPF actif est capable d'augmenter son activité de manière autocatalytique. Les mécanismes d'activation du MPF sont différents selon les espèces. Ainsi, chez la souris, l'entrée en méiose ne nécessite pas de néosynthèses protéiques alors que le passage de métaphase I en métaphase II et l'expulsion du premier globule polaire sont bloqués par des inhibiteurs de synthèse protéique. Cela indique que du pré-MPF (complexe p34cdc2 phosphorylée-cycline) est présent dans l'ovocyte immature et activé par déphosphorylation avant la rupture de la vésicule germinale (GVBD). En revanche, chez la vache, la truie ou la brebis, comme chez le xénope, des inhibiteurs de synthèse protéique inhibent l'entrée en méiose, ce qui indique que le niveau de pré-MPF n'est pas suffisant et que la GVBD nécessite la synthèse préalable de cycline (ou d'un autre élément régulateur situé en amont du MPF). Ces mécanismes différents expliquent les différences de temps de latence observées entre le signal de reprise de méiose et la GVBD dans ces espèces. La diversité des cibles phosphorylées par le MPF peut expliquer comment il coordonne les différents événements de la méiose. Son affinité pour des protéines comme les lamines B, l'histone H1 et certaines protéines associées aux microfilaments pourrait

être directement responsable de la GVBD, de la condensation des chromosomes et des remodelages du cytosquelette. Le MPF est également responsable de la phosphorylation de l'ARN polymérase II et de facteurs d'élongation ; il pourrait donc ainsi induire les modifications de néosynthèse protéique observées lors de la reprise de méiose.

Le niveau d'activité du MPF chute à l'anaphase I à la suite de la dégradation de la cycline par un mécanisme dépendant de l'ubiquitine. Cependant, on n'observe pas d'interphase, soit que l'activité MPF résiduelle soit suffisante pour maintenir l'état de condensation des chromosomes, soit que d'autres kinases (telles que les mitogen activated protein kinases ou MAPK) prennent le relais en maintenant la phosphorylation des substrats du MPF. Le niveau d'activité du MPF remonte à la suite de la néosynthèse de cycline et les chromosomes s'arrangent en plaque métaphasique II. L'ovocyte restera alors en métaphase II jusqu'à l'entrée du spermatozoïde ou jusqu'à tout autre signal activateur (activation parthénogénétique).

Ce blocage en métaphase II est dû à un facteur cytotatique (cytostatic factor ou CSF) dont la nature n'est pas encore totalement élucidée, qui maintiendrait l'activité du MPF. Le produit du proto-oncogène c-mos (p39mos) serait impliqué dans cette activité CSF. Placés en culture, les ovocytes de souris $mos^{-/-}$ (double mutation nulle obtenue par recombinaison homologue) présentent une activation parthénogénétique spontanée. De même, des ovocytes bovins placés in vitro synthétisent activement la p39mos en fin de maturation et cette synthèse cesse lors de l'activation parthénogénétique. Ces observations montrent bien que la p39mos est un des composants majeurs du CSF.

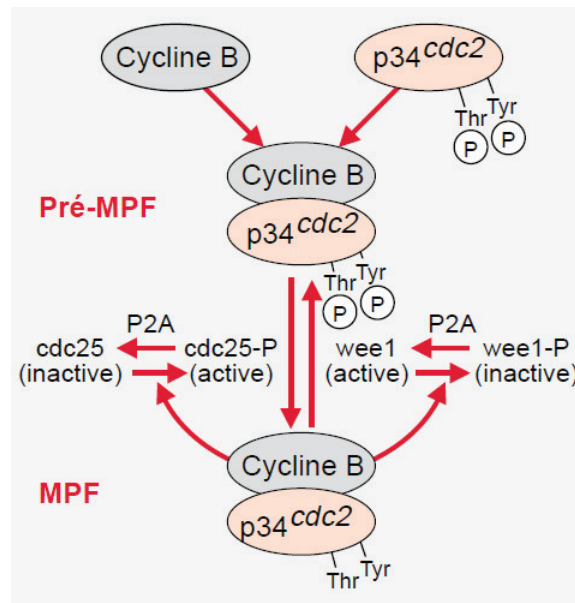


Figure 123 : Mécanismes d'activation du MPF.

L'assemblage des deux sous-unités (p34cdc2 et cycline B) mène à la formation du pré-MPF. Celui-ci est activé par déphosphorylation, sous la dépendance du produit du gène cdc25 alors que la phosphorylation est contrôlée par le produit du gène wee1. Une fois activé, le MPF peut auto-amplifier son activité en agissant sur les niveaux de phosphorylation de wee1 et cdc25. En inhibant la phosphatase 2A (P2A), le MPF augmente l'activation de cdc25 et l'inactivation de wee1, favorisant ainsi sa propre activation.

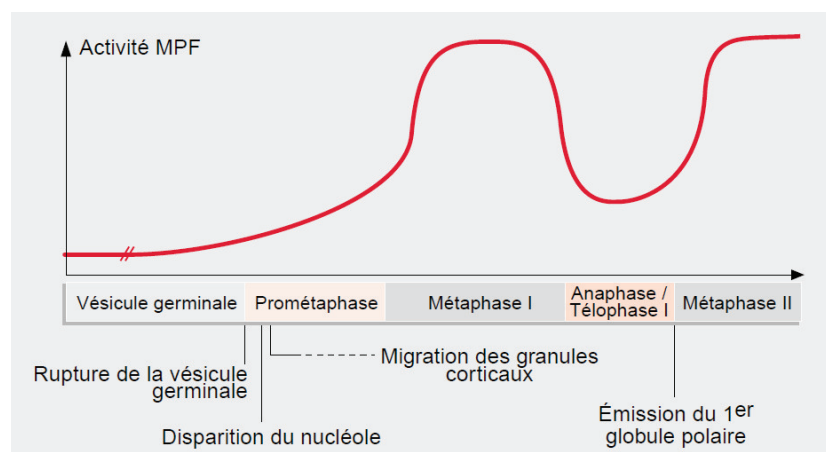


Figure 124 : Évolution de l'activité du MPF au cours de la maturation ovocytaire.

Peu après la rupture de la vésicule germinale (quelques heures après la mise en culture des ovocytes), le nucléole, déjà fortement compacté depuis la fin de la croissance ovocytaire et peu actif, disparaît au contact du cytoplasme. Les granules corticaux se répartissent dans la zone sous-corticale, à la suite du réarrangement des microfilaments. L'activité du MPF en anaphase/ télophase I ne rejoint pas le niveau de base. Cette activité peut être suffisante pour maintenir l'état de condensation de la chromatine et empêcher la progression du cycle cellulaire en interphase.

b) Maturation cytoplasmique

Certains aspects morphologiques de la maturation cytoplasmique sont bien connus. Les granules corticaux se concentrent aux abords de la membrane plasmique dès la reprise de méiose. Ce sont de petites vésicules sphériques de 200 à 600 nm de diamètre. La libération de leur contenu enzymatique dans l'espace périvitellin lors de la fécondation, provoquera des modifications de structure de la zone pellucide, empêchant la pénétration de spermatozoïdes surnuméraires. Cette migration s'accompagne du rassemblement d'autres organites (mitochondries, Golgi) dans la région périnucléaire. Des remaniements du cytosquelette et de la membrane plasmique ont également été décrits. Des changements des profils de néosynthèse protéique ont lieu tout au long de la maturation. On trouve parmi ces protéines certaines molécules impliquées dans la régulation de la méiose (cycline B, c-Mos...), des protéines de la membrane plasmique mais également d'autres dont la fonction reste plus mystérieuse, comme l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) qui interviendrait dans l'ovulation. Ces changements relèvent de contrôles traductionnels puisque l'activité de transcription devient indétectable dès la GVBD. Des changements métaboliques sont également observés : on note, par exemple, l'augmentation du niveau de glutathion. Ce niveau s'effondre ensuite, après la fécondation.

Le glutathion joue un rôle dans le remodelage de la chromatine du pronoyau mâle. Il est au moins partiellement apporté par les cellules du cumulus oophorus (cellules somatiques du follicule ovarien entourant l'ovocyte), ce qui explique l'importance de la présence de ces cellules lors de la maturation pour le succès de la fécondation.

c) Environnement

Le follicule lui-même connaît d'importantes modifications lors de la maturation. Un des phénomènes les plus spectaculaires est l'expansion du cumulus. Cette expansion est sous la dépendance de la FSH du fluide folliculaire dont l'action serait modulée par la LH. En effet, in vitro, la FSH provoque l'expansion du cumulus et pas la LH. In vivo, l'action de la FSH présente dans le fluide folliculaire avant le pic de LH pourrait être bloquée par un inhibiteur. La LH lèverait cette inhibition lors du pic ovulatoire. Cette expansion serait également réglée par l'ovocyte lui-même. L'expansion est le résultat de la production par les cellules du cumulus d'une matrice

viscoélastique riche en acide hyaluronique. La maturation in vitro chez les animaux domestiques a permis de mettre clairement en évidence l'importance de la présence des cellules de cumulus pour la maturation. Cependant, leur expansion ne semble pas jouer un rôle crucial puisque de bons taux de développement peuvent être obtenus après maturation dans des conditions ne permettant pas l'expansion. Le rôle des cellules du cumulus peut s'exercer via l'apport de métabolites vers l'ovocyte (tel que le glutathion) et également par la transmission de signaux vers l'ovocyte. Ainsi, la stimulation de la maturation de l'ovocyte bovin par l'hormone de croissance passe par le cumulus. D'un point de vue mécanique, l'expansion du cumulus est également importante puisqu'elle facilitera le détachement du complexe cumulus oophorus-ovocyte et sa capture par le pavillon lors de l'ovulation. Par ailleurs, chez le macaque, la présence d'acide hyaluronique favorise la réaction acrosomiale des spermatozoïdes fixés à la zone pellucide.

d) Compétence méiotique

La reprise de méiose n'est possible qu'à partir d'un stade précis de croissance ovocytaire, on parle alors de compétence méiotique. Ce stade de différenciation ovocytaire correspond à une taille folliculaire déterminée, variable selon les espèces. Une étude chez la chèvre a montré que les ovocytes deviennent d'abord capables d'accomplir la rupture de la vésicule germinale (follicules de 0,5 à 0,8 mm), puis de poursuivre la méiose seulement jusqu'en métaphase I (1 à 1,8 mm) et enfin en métaphase II (à partir de 2 mm).

La compétence méiotique est probablement le reflet de la présence et de l'activation d'effecteurs moléculaires impliqués dans la reprise et le déroulement de la méiose, tels que les composants MPF. Elle pourrait, par exemple, correspondre à l'acquisition d'un niveau suffisant de cycline B et à la mise en place de la capacité de phospho-inositides d'induire la libération pulsatile de calcium depuis les stocks intra-ovocytaires.

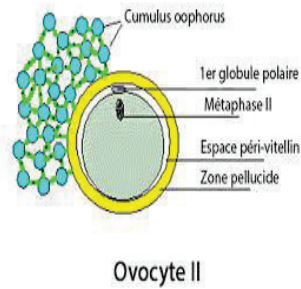


Figure 125 : Ovocyte secondaire.

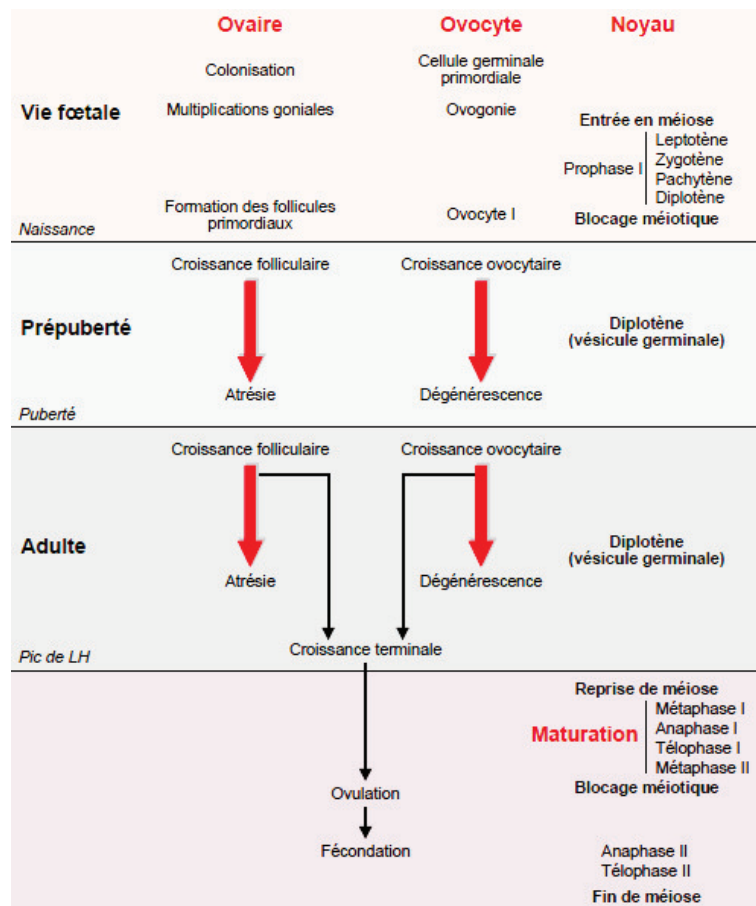


Figure 126 : Principales étapes de la vie de l'ovocyte, depuis la cellule germinale primordiale jusqu'à la fécondation (Mermillod et Marchal, 1999). Les phases méiotiques et les arrêts/reprises du cycle cellulaire sont représentés. Avant et après la puberté, la plupart des ovocytes sont voués à la dégénérescence lors de l'atrésie folliculaire. La maturation n'a lieu qu'à la suite du pic ovulatoire de LH, c'est-à-dire après la puberté, lors de chaque cycle ovarien et même alors ne concerne qu'un très faible pourcentage des ovocytes. La terminaison de la méiose nécessite l'activation de l'ovocyte lors de la fécondation. Dès avant la naissance (dans la plupart des espèces) et jusqu'aux 24 dernières heures précédant une hypothétique ovulation, l'ovocyte reste donc au stade diplotène de la fin de la prophase méiotique.

e) Compétence au développement

La compétence ovocytaire à la fécondation et au développement s'acquièrent ultérieurement. Certaines classes de taille folliculaire contiennent donc des ovocytes méiotiquement compétents et cependant incapables de se développer après fécondation. Ces ovocytes sont probablement incompetents vis-à-vis de certains aspects de la maturation cytoplasmique. Le même type de déficience se retrouve dans certaines conditions physiologiques particulières. C'est le cas, par exemple, des ovocytes de veau prépubère. En effet, à taille folliculaire égale, les ovocytes provenant d'ovaires d'animaux prépubères présentent un taux de maturation nucléaire égal à celui obtenu avec des ovocytes d'adultes alors que leur taux de développement après FIV est fortement réduit. Le caractère cytoplasmique de cette déficience des ovocytes prépubères a été confirmé par transfert nucléaire. En effet, lorsqu'on remplace les noyaux d'ovocytes prépubères par des noyaux prélevés sur un embryon obtenu à partir d'un ovocyte d'adulte, on observe un taux de développement plus faible que celui obtenu avec des ovocytes d'adulte recevant les mêmes noyaux. Ce type d'ovocyte constitue donc un modèle comparatif pour la recherche de marqueurs de la capacité de développement.

Pendant toute une partie de la folliculogenèse, le follicule contient un ovocyte capable de reprendre sa méiose mais ne la reprenant que s'il est sorti de son contexte folliculaire. Il doit donc exister une inhibition de la méiose d'origine folliculaire. Les mécanismes moléculaires de cette inhibition sont encore mal connus. Le follicule produirait une substance appelée **ovocyte meiotic inhibitor (OMI)** dont la nature chimique reste incertaine.

L'OMI doit probablement transiter par le fluide folliculaire puisque celui-ci exerce une activité OMI transitoire in vitro. Plusieurs peptides à activité OMI ont été partiellement purifiés de fluide folliculaire de différentes espèces et plusieurs facteurs de croissance ou hormones ont été proposés comme candidats OMI (TGF- β , AMH, activine, inhibine, follistatine), mais à ce jour aucune certitude n'est possible. Cette difficulté d'identification peut provenir du caractère labile de l'activité OMI. En effet, il semble bien que l'inhibition méiotique soit un phénomène dynamique, nécessitant la participation de tous les compartiments folliculaires.

Une protéine de 60 kDa ayant une activité OMI a récemment été isolée à partir du fluide folliculaire bovin mais il reste à déterminer si cette protéine agit directement ou comme transporteur d'un composé actif plus petit. L'AMPc semble jouer un rôle important dans le blocage et la reprise de méiose de nombreuses espèces. Ainsi, chez les rongeurs, des molécules augmentant le niveau d'AMPc sont capables de prolonger le blocage méiotique in vitro. C'est le cas d'analogues stables de l'AMPc franchissant les membranes comme le dibutyryl- AMPc (dbcAMP) ou le 8-bromoAMPc, d'agents activateurs de l'adénylate cyclase (forskoline) ou d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (isobutyl- méthyl xanthine ou IBMX, hypoxanthine). Cependant, il a été montré chez les bovins que ces produits n'ont qu'un effet transitoire. Les mécanismes régulateurs du blocage méiotique de l'ovocyte pourraient donc varier selon les espèces, ce qui pourrait également constituer une des difficultés d'identification de l'OMI.

Il est clair que les cellules somatiques sont à l'origine du signal inhibiteur de méiose. Il a été montré, en utilisant des co-cultures d'ovocytes et de fragments de paroi folliculaire ou d'ovocytes et de primocultures de thèque et de granulosa, que la thèque et la granulosa coopèrent pour maintenir le blocage, le meilleur blocage méiotique étant obtenu lorsque les deux types cellulaires sont présents. Le signal inhibiteur (OMI) pourrait donc être originaire de la thèque et, selon l'environnement gonadotrope, être ou non modifié et/ou transmis à l'ovocyte par la granulosa via le cumulus et le fluide folliculaire. Chez le rat, le proto-oncogène c-kit, qui code pour un récepteur à activité tyrosine kinase, est exprimé par l'ovocyte, alors que son ligand (kit ligand ou KL) est exprimé dans la granulosa et le cumulus. Or l'injection d'antisens c-kit dans l'ovocyte facilite la reprise de méiose et l'expression de KL chute dans le cumulus lors de la reprise de méiose. KL pourrait donc également constituer un candidat OMI. Suite à la levée de l'inhibition (pic de LH ou mise en culture), le premier signe visible de la reprise de méiose est la rupture des jonctions perméables unissant l'ovocyte aux cellules de cumulus. Cette rupture des jonctions se fait en parallèle avec l'expansion du cumulus. Elle induirait la cessation de la transmission du signal OMI vers l'ovocyte et donc la levée passive du blocage méiotique. In vitro, il semble que les premiers signes nucléaires de la reprise de méiose soient antérieurs à la rupture des jonctions. Toutefois, cela paraît logique si on admet que l'OMI est originaire de la thèque : in vivo, la levée de l'inhibition OMI se ferait par blocage de son transit via le cumulus suite à la perte des jonctions perméables provoquée par la LH alors qu'in vitro

la levée d'inhibition serait due à l'absence des cellules productrices d'OMI elles-mêmes.

La voie de transduction principale du récepteur LH est l'activation de l'adénylate cyclase, menant à l'augmentation du niveau d'AMPc. Or, dans l'ovocyte, une diminution transitoire du niveau d'AMPc semble liée à la reprise de méiose, provoquant une inactivation de l'activité PKA (protéine-kinase dépendante de l'AMPc). Cette situation peut d'ailleurs être mimée par des inhibiteurs de la PKA. Ce paradoxe pourrait trouver son explication par la mise en évidence d'isoformes de phosphodiesterase et de sous-unité régulatrice de la PKA exprimées de façon différentielle par le cumulus et l'ovocyte.

Ces isoformes ayant des mécanismes régulateurs différents pourraient permettre à l'ovocyte et au cumulus de réagir différemment à un même stimulus. En effet, en utilisant des analogues de l'AMPc spécifiques de certaines isoformes de la PKA, ces auteurs ont pu montrer que la stimulation de la PKA I (seule forme présente dans l'ovocyte) inhibe la méiose alors que la stimulation de la PKA II (exprimée par le cumulus, en plus de la PKA I) induit l'expansion du cumulus et la GVBD, ce qui pourrait expliquer l'action de la LH via ces cellules. Outre son action sur l'AMPc, la LH peut également provoquer la libération de calcium intracellulaire par son action sur les phospholipases et les phospho-inositides. Les protéines kinases dépendantes du calcium et de la calmoduline (PKC) pourraient donc également être impliquées dans la reprise de méiose. Des oscillations calciques sont d'ailleurs observées dans l'ovocyte murin en reprise de méiose. L'importance respective de ces deux voies de transduction dans la reprise de méiose reste à déterminer.

Elle pourrait être variable selon les espèces et également selon le type de reprise de méiose (in vivo/in vitro). Toutefois, il faut retenir l'importance des cascades de phosphorylations/ déphosphorylations dans ces mécanismes, menant finalement à l'activation du MPF.

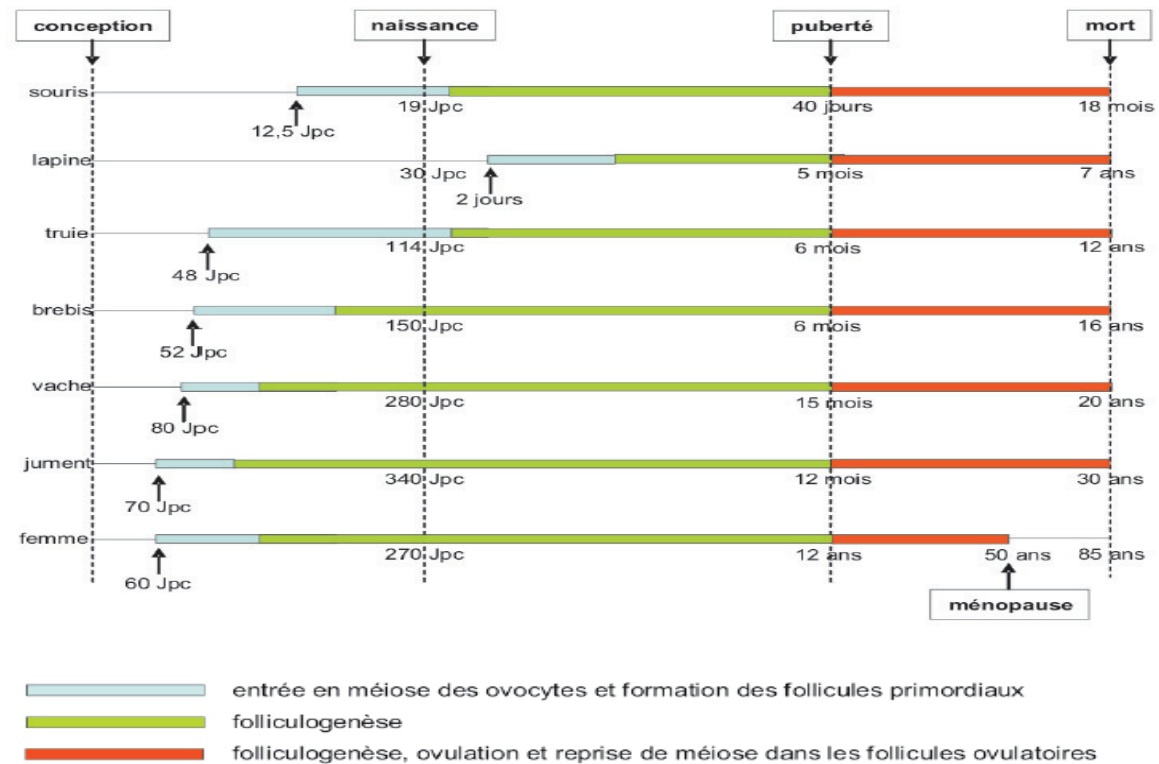


Figure 127 : Ovogenèse et folliculogénèse au cours de la vie chez différents mammifères. Jpc : Jours post-conception. D'après Mauléon 1969 et Monniaux et al 1997

6.3.3. La folliculogénèse

C'est l'ensemble des phénomènes qui assurent l'apparition, la croissance puis la maturation des follicules, en d'autres termes c'est la succession des étapes du développement du follicule, depuis le moment de sa sortie de la réserve jusqu'à sa rupture au moment de l'ovulation ou à son involution. Le follicule primordial évolue vers :

- ✓ Le follicule primaire.
- ✓ Le follicule secondaire.
- ✓ Le follicule tertiaire ou cavitaire.
- ✓ Le follicule mûr ou de de Graaf.

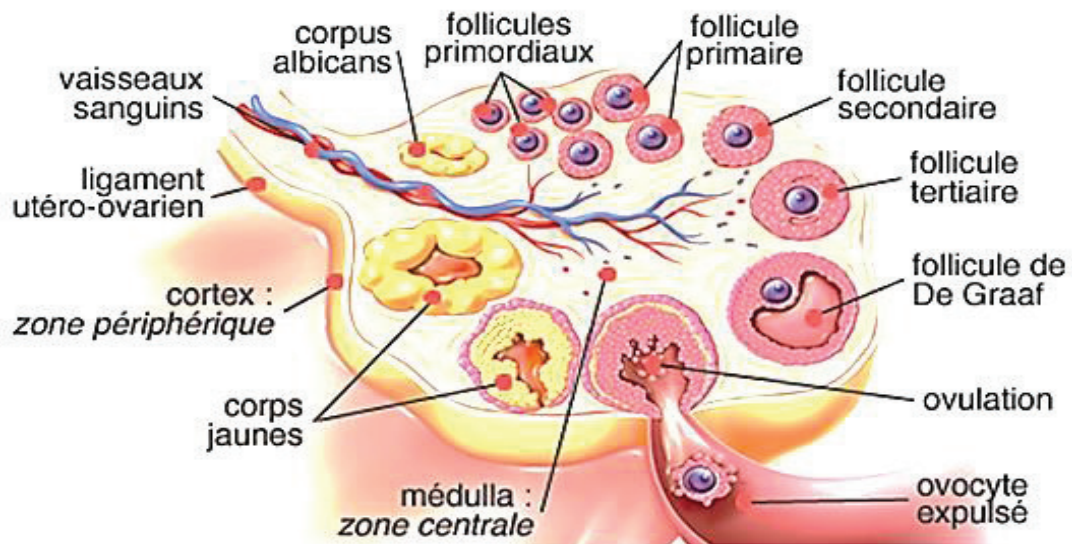


Figure 128 : Coupe d'un ovaire et cycle ovarien.

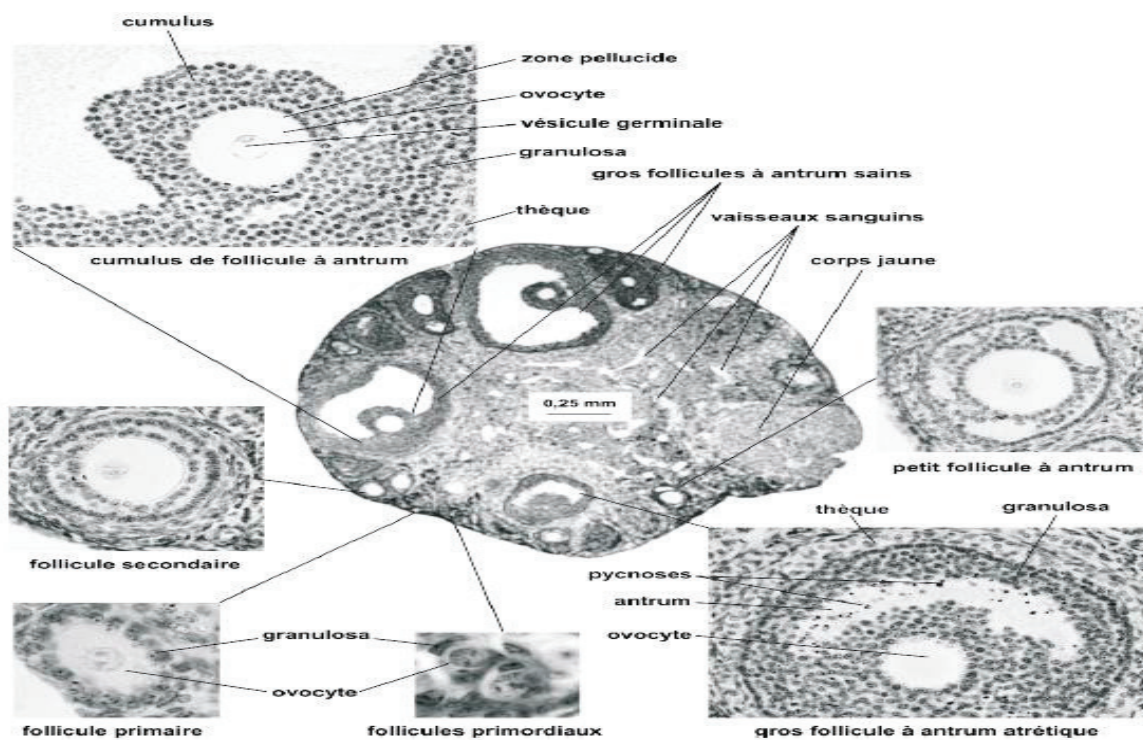


Figure 129 : Coupe histologique d'ovaire de souris et principaux types de follicules ovariens (Monniaux et al. 2009).

6.4. Croissance folliculaire : recrutement, sélection, dominance

Le pool folliculaire à la naissance varie selon les espèces et à l'intérieur de ces espèces, selon les individus. Ce pool folliculaire ira en décroissant avec l'âge, cette réduction de nombre touchant les différentes catégories de follicules retrouvés dans l'ovaire (0 à la ménopause chez la femme, activité ovarienne de près de 50 ans, au contraire des animaux âgés chez qui la réserve est encore importante). Les étapes de croissance et maturation caractérisant l'évolution folliculaire sont divisées en trois phases :

- ✓ Phase de recrutement ;
- ✓ Phase de sélection ;
- ✓ Phase de dominance.

6.4.1. Recrutement

Le recrutement est la phase de départ au cours de laquelle les follicules quittent le pool de réserve : chaque jour, un certain nombre de follicules variant suivant l'espèce et l'âge de l'animal envisagés quitte le pool (rate : 10 ; brebis : 1-3 ; femme : 1-40).

La croissance folliculaire est continuellement initiée au niveau du pool de réserve et une fois que les ovocytes en sont recrutés, ils évolueront séquentiellement soit vers l'ovulation, soit vers l'atrésie.

L'initiation de la croissance folliculaire ne dépend pas d'une influence émanant des gonadotropines (une privation de gonadotropines par hypophysectomie n'empêche pas la croissance des follicules préantraux – alors qu'elle empêche le développement de follicules antraux, l'organisation de la granuleuse et de la couche thécale de ces follicules préantraux étant tout à fait normale) mais plutôt d'un signal encore inconnu d'origine probablement ovarienne.

Le concept de recrutement englobe l'entrée en croissance terminale d'un groupe de follicules gonadodépendants, la taille minimum des follicules au recrutement est donc la taille maximale atteinte en l'absence d'hormones gonadotropes. Certains facteurs locaux sont incriminés : proximité des terminaisons vasculaires, nerveuses, de corps jaunes ou de gros follicules.

Le développement des follicules en croissance est influencé par les stéroïdes issus de l'ovaire (prolifération des cellules de la granuleuse sous l'action des œstrogènes chez les rongeurs).

Le développement des follicules ovulatoires dépend d'un fin équilibre entre les gonadotropines FSH et LH et les hormones stéroïdes et tout changement inapproprié de leurs taux respectifs mène par la suite à l'atrésie.

6.4.2. Sélection

La sélection de certains follicules à atteindre l'ovulation plutôt que l'atrésie repose sur le principe de coexistence d'un stade bien précis du développement de ces follicules avec un taux approprié des gonadotropines sériques et des stéroïdes (le pic pré-œstral de FSH chez le rat « sélectionne » les follicules jeunes antraux d'un diamètre de 200-400 μ ms). Un grand nombre d'hormones interviennent ainsi que certains facteurs de croissance :

- Progestérone, 17 β œstradiol, androgènes ;
- Cybernines (inhibine, active, follistatine) ;
- Hormones hypophysaires ;
- Facteurs de croissance.

Le follicule alors sélectionné évolue vers la phase ovulatoire malgré la chute du taux de FSH survenant par la suite, de par son acquisition d'un nombre plus élevé de récepteurs à FSH au niveau de sa granuleuse. Chez la femme, la sélection serait dépendante d'un taux basal de FSH durant la phase folliculaire précoce.

6.4.3. Dominance

Consiste en une influence négative du (des) follicule(s) le(s) plus évolué(s) sur ses (leurs) contemporains moins avancés dans leur croissance folliculaire. L'établissement de la dominance de ce(s) follicule(s) dépend :

- ✓ de l'augmentation de sa capacité à réaliser au niveau de sa granuleuse l'aromatisation en œstradiol des précurseurs d'androgènes issus de la thèque interne ;
- ✓ de la sécrétion par sa granuleuse de l'inhibine.

Ces deux éléments (**œstrogènes et inhibine**) intervenant pour inhiber la sécrétion (libération) de FSH, les follicules moins évolués en étant alors privés dégénèrent et s'atrophient :

- ✓ de facteurs paracrines ;
- ✓ de l'amplification chez ce follicule de sa réponse à un niveau donné de FSH par un mécanisme autocrine.

Ce mécanisme autocrine permet au follicule dominant de compenser le niveau déclinant de FSH. L'IGF 1 semble intervenir ici : produit par le follicule dominant (brebis, vache), il stimule l'aromatisation « androgènes → œstrogènes ; l'œstradiol ainsi formé augmente alors la production par la granulosa d'IGF1 et aussi la sensibilité de cette granulosa à l'IGF1 (boucle antocatalytique).

Le(s) follicule(s) dominant(s) va(vont) lui(eux) achever sa(leur) maturation(s) et ce malgré les faibles taux de FSH circulant car, riche(s) en œstradiol, il a(ont) multiplié ses(leurs) récepteurs à FSH.

6.4.4. Caractéristiques du follicule dominant

Chez la brebis et les primates, le follicule préovulatoire devient dominant quelques jours après la régression du corps jaune (CJ).

Ce follicule dominant présente :

- ✓ Une sécrétion accrue d'œstrogènes (les ratios œstrogènes/androgènes et œstrogènes/progestérone sont élevés vu l'aromatisation importante de la testostérone ;
- ✓ Un nombre plus élevé de cellules de granuleuse ;
- ✓ Des récepteurs à LH sur la granulosa (absents ou non fonctionnels dans les follicules atrophiques) ;
- ✓ Une production élevée d'inhibine ;
- ✓ Un flux sanguin plus élevé que celui qui arrive aux follicules atrophiques.

Cette dominance consiste également en une régulation du nombre d'ovulation lors de chaque cycle, propre à chaque espèce.

Tableau 16 : Nombre moyen d'ovulations chez quelques espèces domestiques.

VACHE	1 (RAREMENT 2)
JUMENT	2 fréquemment
BREBIS	2 ou 3
CHEVRE	2 ou 3
CHATTE	3 à 5
CHIENNE	4 à 8

Cette régulation intervient pendant les 4 à 10 derniers jours de l'évolution folliculaire c'est-à-dire durant les phases de croissance et de maturation. Des facteurs intra-ovariens interviennent de même pour limiter le nombre de follicules évoluant : le liquide folliculaire contient des substances dites **cybernines** ou **gonadocrinines** qui proviennent des cellules de la granulosa et qui interviennent au niveau du développement du follicule, de l'ovulation, de la lutéinisation et de l'atrésie ainsi que sur la régulation des hormones gonadotropes.

Le concept de super ovulation, une des étapes préparatoires à la transplantation embryonnaire, se base ainsi sur l'abolition du principe de dominance : une administration d'hormones gonadotropes (FSH, LH, PMSG, HCG) durant la phase préovulatoire augmentera le nombre moyen d'ovulation. La dominance ne peut cependant pas être « contrée » de la même manière chez toutes les espèces : rate, souris, vache, brebis, chèvre, jument, chatte, chienne.

6.4.5. Atrésie

Encore appelée involution folliculaire, l'atrésie constitue le devenir de la majorité (99.9 %) des follicules présents dans l'ovaire des mammifères. Elle joue donc indirectement un rôle important dans la régulation du taux d'ovulation. Elle peut se produire à n'importe quel moment de la folliculogénèse.

L'atrésie est contrôlée par un mécanisme de mort cellulaire programmée, appelée **apoptose**. Pour les stades antraux, l'atrésie est souvent entraînée lors de la sélection, par une réduction de la FSH secondaire aux sécrétions d'œstradiol et d'inhibine par le follicule dominant.

Pour les follicules de moins de 1 mm, l'atrésie conduit à une disparition rapide de l'ovocyte, suivie d'une rétraction rapide des cellules de la granulosa puis d'une hypertrophie de la thèque interne. Cytologiquement, elle n'est identifiable que chez les follicules primaires, secondaires ou tertiaires par la mise en évidence de pycnose (grains de chromatine condensée) ou d'apoptose (corps apoptotiques) dans les cellules de la granuleuse ou par l'identification de processus dégénératifs (opacification) au niveau de l'ovocyte. Biochimiquement, elle s'accompagne d'une augmentation des concentrations en enzymes lysosomiales et en glycosaminoglycans ainsi que d'une diminution des concentrations en œstradiol. La granuleuse disparaît progressivement et le cumulus se dissocie. L'ovocyte dégénéré reste la dernière cellule identifiable.

Dès le début de l'atrésie, la stéroïdogénèse est perturbée. Le follicule atrétique perd la capacité d'aromatiser les androgènes en œstrogènes, ne sécrétant plus de ce fait que des androgènes. Ceux-ci proviennent essentiellement de la thèque interne qui s'hypertrophie et se transforme en glande interstitielle. Sur le plan fonctionnel, la distinction entre les follicules atrétiques ou non peut être réalisée par la détermination du rapport de leurs concentrations en œstradiol/progestérone ou mieux encore par le rapport de leurs concentrations en œstradiol/ocytocine.

6.5. Physiologie ovarienne: Métabolisme folliculaire

Les cellules de la thèque interne se transformeront, après l'ovulation, en cellules lutéales thécales (petites cellules du corps jaune). Les cellules interstitielles provenant le plus souvent des cellules de la thèque interne de follicules atrétiques (vache, rate, chatte, chienne, chatte, lapine), et selon les espèces, de cellules de la granulosa ou du stroma environnant représentent une véritable glande interstitielle.

Les cellules lutéales ou lutéiniques sont issues de la transformation des cellules de la granulosa après l'ovulation (grandes cellules du corps jaune).

Avant l'ovulation, les cellules de la granulosa élaborent les œstrogènes, par aromatisation des androgènes.

La thèque interne et les cellules interstitielles sont, sous l'influence de la LH, la source majeure d'androgènes (un fractionnement de la cellule permet l'obtention de microsomes).

Les microsomes contiennent les enzymes C21 stéroïdes 17 α -hydroxylase et 17-20 desmolase, utiles à la conversion du prégénolone en androsténone, précurseur de la testostérone. Les androgènes ainsi produits sont transportés au niveau de la granulosa.

L'œstradiol 17 β et l'œstrone sont les œstrogènes majeurs synthétisés par la granuleuse du follicule en croissance et leur origine à partir des androgènes est dépendante de la présence au niveau de cette granulosa des enzymes (aromatases) convertissant les stéroïdes C19 en C18. La production de ces enzymes est influencée positivement par la FSH.

La thèque interne et granuleuse agissent donc en association pour la production des œstrogènes.

Les cellules de la thèque interne (follicules préantraux et antraux) possèdent des récepteurs à LH. Tandis que les cellules de la granuleuse possèdent des récepteurs à FSH et n'en acquièrent vis-à-vis de la LH qu'au stade pré ovulatoire.

Œstrogènes et FSH induisent une prolifération des cellules de la granuleuse du follicule en croissance.

Les œstrogènes issus de cette granuleuse intensifient l'influence de la FSH sur le développement des récepteurs à elle-même et à LH par la granuleuse, ce qui permet au follicule dominant d'évoluer jusqu'à l'ovulation malgré les taux minimes de FSH circulant en fin de croissance folliculaire.

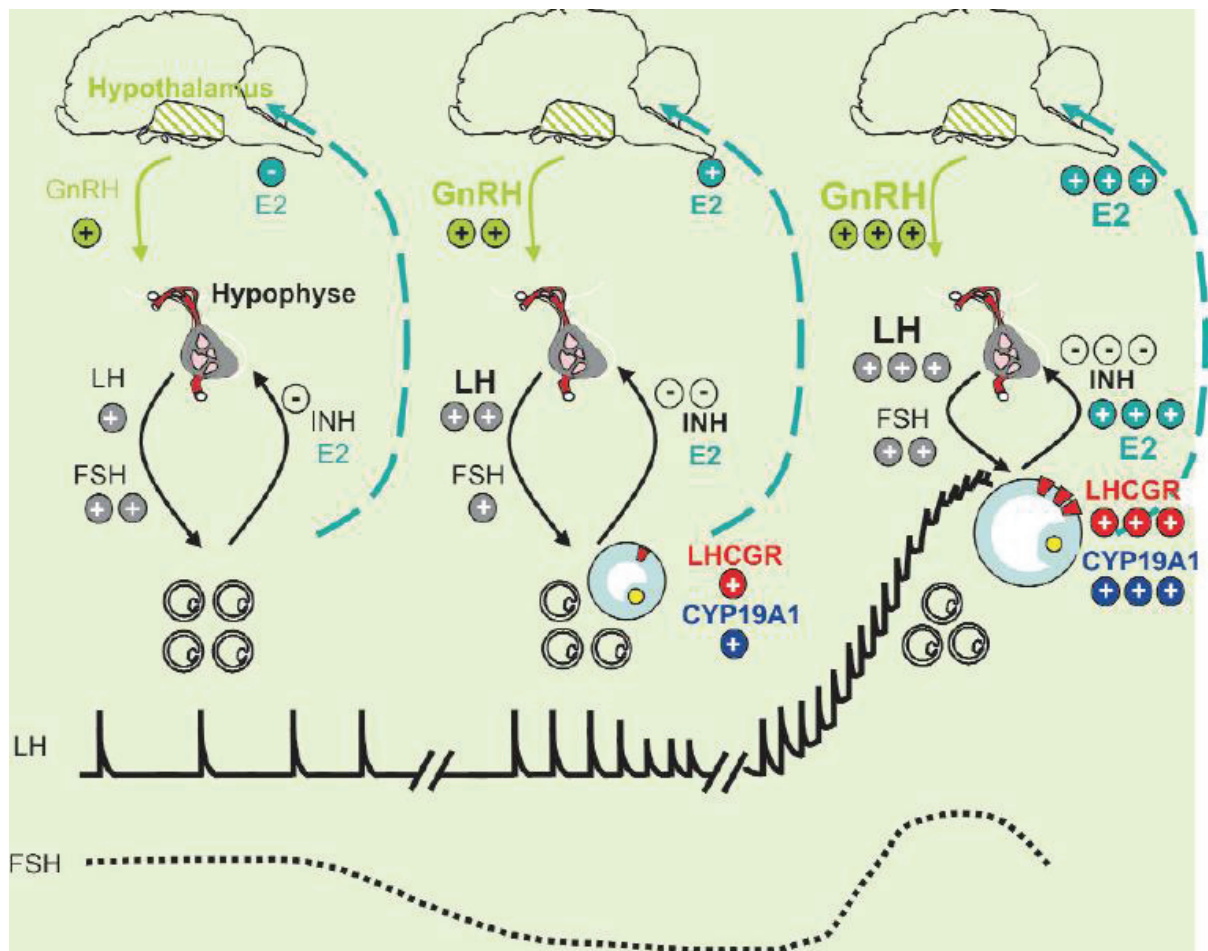


Figure 130 : Régulations de la sélection et du développement terminal du follicule ovulatoire pendant la phase folliculaire du cycle ovarien chez une espèce mono-ovulante.

La figure représente le dialogue endocrine existant entre les follicules ovariens de la vague ovulatoire et le système hypothalamo-hypophysaire, au début, au milieu et à la fin de la phase folliculaire. Au cours du temps, un seul des follicules de la vague devient progressivement l'acteur essentiel de ce dialogue et du déclenchement de la décharge préovulatoire de LH, et c'est ce follicule qui ovulera en réponse à cette décharge. E2 = oestradiol, INH = inhibine.

6.6. Mécanisme d'ovulation

L'ovulation est la libération d'un ou plusieurs gamètes femelles, au stade ovocyte II, aptes à être fécondés après rupture d'un ou plusieurs follicules pré ovulatoires. Elle comporte divers changements morphologiques relevant de l'action d'enzymes dont l'élaboration dépend d'un contrôle neuroendocrinien. Il y a éclatement du follicule non pas par suite d'une augmentation de la pression interne mais en raison de la fragilisation des parois du follicule et de l'ovaire.

L'ovulation est un processus complexe au cours duquel sont induits à la fois la reprise de méiose de l'ovocyte, l'expansion du cumulus, la rupture du pôle apical du follicule, et la restructuration tissulaire associée à la différenciation cellulaire nécessaire à la formation du corps jaune.

Une cascade d'événements mène à l'ovulation, mais l'initiateur est une augmentation très significative des taux circulants de la LH sécrétée par l'hypophyse.

Dans le cas d'ovulations naturelles observées chez la plupart des mammifères, l'augmentation de la fréquence des pulses endogènes de LH est directement liée à celle du GnRH, elle-même due à l'augmentation progressive des teneurs sériques en oestradiol. Les félins (chat), les lagomorphes (lapin), les camélidés (dromadaire, lama) et les mustélidés (furet, putois) sont des espèces à ovulation réflexe. Dans ce cas, la stimulation des zones génitales par le mâle déclenche un réflexe neurohormonal, à l'origine de la libération de LH. Ce mécanisme n'est généralement mis en jeu qu'après plusieurs accouplements d'une durée suffisante. Si la femelle n'est pas mise en contact avec un mâle, les follicules préovulatoires dégénèrent le plus souvent sans ovuler.

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

Une décharge gonadotrope (LH) se produit suivie d'une augmentation importante du flux sanguin (hypérémie) au niveau de l'ovaire: **l'histamine** intervient, **la prostaglandine PGE2**, le **PAF (platelet activating factor)** et la **PGI2**.

Des fenestrations se forment au niveau des parois des capillaires : des cellules sanguines et du liquide s'en échappent. La thèque externe devient oedémateuse de par cette diffusion du plasma sanguin.

L'ovocyte va subir une maturation suite au pic de LH. Il se détache de la granulosa périphérique et se libère dans l'antrum où il poursuit sa méiose, se transforme en ovocyte II en émettant le premier globule polaire qui reste collé à l'enveloppe ovocytaire et stoppe son évolution méiotique au stade de métaphase II.

Les cellules du cumulus, sous l'action de FSH/LH, sécrètent de l'acide hyaluronique à effet osmotique ce qui s'ensuit d'une arrivée d'eau au niveau de la cavité folliculaire, provoquant alors une augmentation du volume folliculaire.

Comme les fibres collagènes de la trame conjonctive épithéliale, représentée par les thèques, l'albuginée et l'épithélium de surface s'amincit et se dissocie suite à une infiltration séreuse importante et à l'action d'enzymes protéolytiques (**protéases** et **collagénases**, **plasmine** issue d'une transformation du **plasminogène**) cette augmentation de volume peut se faire sans problème.

Suite à l'amincissement de la membrane, le follicule peut poursuivre son développement sans augmentation de la pression intra folliculaire.

La majorité des cellules de la granulosa se dissocie de la lame basale à laquelle elles sont attachées. Elles perdent leur arrangement en colonne, elles cessent de se diviser.

Les « gap junctions » qui reliaient ces cellules se réduisent mais pas totalement (production locale d'un inhibiteur de la collagénase). Les cellules du cumulus se dissocient aussi mais, elles, totalement vu leur production d'acide hyaluronique. Les cellules de la granulosa juste adjacentes à l'ovocyte persisteront le plus longtemps liées à celui-ci (corona radiata).

Un envahissement du follicule par des vaisseaux sanguins et des cellules de la thèque interne va se produire, rendu possible par la disparition en certains endroits de la basale séparant la granulosa de la thèque.

Des modifications vont se produire, surtout marquées au niveau d'une région avasculaire (**stigma ou apex**) et c'est là que se fera dès lors la rupture :

- ✓ Ischémie avec stase sanguine au niveau de l'épithélium ovarien.
- ✓ Mort des cellules de l'épithélium ovarien.
- ✓ Libération par ces mêmes cellules d'hydrolases qui vont détruire complètement les couches cellulaires sous-jacentes.
- ✓ La **plasmine** intervient avec son action protéolytique, maximale au niveau de l'apex.

- ✓ Elle résulte de production d'activateur du plasminogène par les cellules de la granulosa et du cumulus.
- ✓ Elle va dissocier la matrice protéique (faisceaux de fibres de collagène) et de plus activer le précurseur de la collagénase.
- ✓ La **bradykinine** stimule la **phospholipase A2** et ce faisant **stimule la synthèse de prostaglandines**.
- ✓ Au niveau enzymatique, la **PGF2 α** (produit par les thèques) provoque la libération des **hydrolases lysosomiales**, lysosomes contenus dans les cellules de l'épithélium ovarien de l'apex.
- ✓ Les **leukotriènes** interviennent aussi en tant que métabolites de l'acide arachidonique.

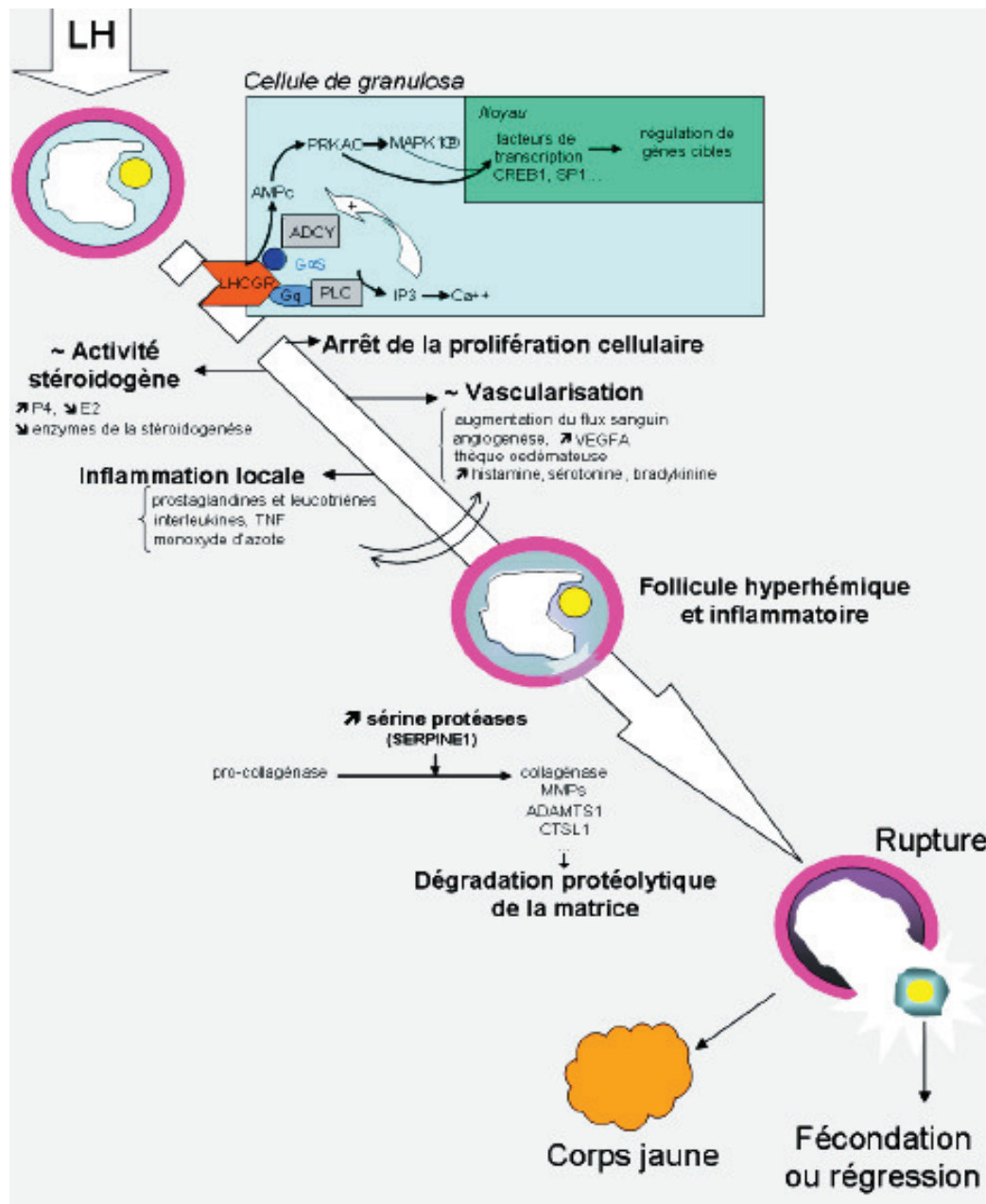


Figure 131 : Cascade d'événements déclenchés par le pic de LH en fin de phase folliculaire du cycle et conduisant à l'ovulation du ou des follicule(s) préovulatoire(s) (Monniaux et al. 2009).

6.7. Phase progestéronique ou phase lutéale

Tout follicule rompu se transforme en une glande endocrine spéciale, appelée **corps jaune**, dont le produit de sécrétion est la **progestérone**.

Dès sa rupture, le follicule est occupé par un coagulum fibrineux hémorragique. Les cellules de la granuleuse demeurent en place s'hypertrophient considérablement

et le corps jaune ne forme plus qu'un petit amas conjonctivo-fibreux, blanchâtre ou jaunâtre « **le corpus albicans** » qui ne semble jouer aucun rôle physiologique.

Dès sa rupture, le follicule présente en son centre une petite hémorragie menant à un coagulum fibrino-hémorragique. Le stigma ou apex se cicatrise ensuite et se referme.

Des fusées vasculo-conjonctives issues de la thèque interne pénètrent les cellules de la granuleuse qui sont encore présentes et qui vont se lutéiniser. Elles s'hypertrophient considérablement. Les cellules d'origine thécale restent généralement plus petites que les cellules issues de la granuleuse et elles se répartissent entre ces dernières.

Chez la chienne, la formation des cellules lutéales se fait avant l'ovulation, ce qui explique une élévation du taux de progestérone circulante avant la formation du corps jaune proprement dite.

Les cellules du corps jaune ne se multipliant pas, la qualité de sa fonction est tributaire de l'état du follicule duquel il provient.

Les cellules progestatives se remplissent de gouttelettes de phospho-amino lipides (lécithines) et d'un pigment caroténoïde, la lutéine, qui donne au corps jaune sa couleur caractéristique. Le corps jaune est donc un massif de cellules à activité glandulaire présentant la structure et les fonctions d'une glande endocrine avec apparition au niveau sanguin d'une quantité importante de progestérone :

- ✓ 4 à 8 ng chez la vache.
- ✓ 8 ng chez la jument.
- ✓ 2.5 à 3 chez la chèvre.
- ✓ 8 chez la brebis.
- ✓ 35 à 40 chez la chatte.

Tableau 17 : Durée du métoestrus et dioestrus chez quelques espèces

ESPECE	DUREE METOESTRUS	DUREE DE LA PHASE LUTEALE
VACHE	3 – 4 j	14 j
JUMENT	(métoestrus + dioestrus) 12 – 13 j	
ANESSE	(métoestrus + dioestrus) 12 – 13 j	
BREBIS	3 – 4 j	9 – 10 j
CHEVRE	3 – 4 j	13 – 14 j
CHIENNE	8 – 10 j (moyenne 4j)	60 j (jusque 80)
RATE	1 j	1 j

6.7.1. Différents types de corps jaunes

Un corps jaune peut être :

- ✓ Un corps jaune cyclique.
- ✓ Un corps jaune gestatif ou de gestation.
- ✓ Un corps jaune de pseudo-gestation.
- ✓ Un Corps jaune progestatif latent.
- ✓ Corps jaune « métaplastique ».

a) Le corps jaune cyclique

C'est un corps jaune retrouvé lors du cycle œstral physiologique des femelles d'espèces à ovulation spontanée, en l'absence de fécondation.

b) Corps jaune gestatif ou de gestation

Il persiste durant la gestation, plus ou moins longtemps suivant les espèces. Le maintien du corps jaune durant la gestation dépend à la fois de l'inhibition de la lutéolyse et du maintien des stimuli lutéotropes (LH, prolactine et œstradiol chez la lapine).

Au début de la gestation, le corps jaune est toujours nécessaire pour le maintien de celle-ci. La transformation d'un **corps jaune cyclique en un corps jaune gestatif** nécessite un signal embryonnaire, celui-ci est précoce ou tardif. Il survient aux environs du 16^{ème} jour chez la vache (entre le 16^{ème} et le 24^{ème} jour) et du 13^{ème} jour chez la brebis (entre le 13^{ème} et le 22^{ème} jour).

Si le signal embryonnaire a été reçu et que le corps jaune se maintient, il se présente un second moment critique, correspondant au moment de prise de relais par le placenta pour la sécrétion de progestérone chez les espèces présentant ce phénomène.

Il n'y a pas de relais placentaire chez la chèvre, chez la chienne, la lapine, la chatte, la chamelle, le corps jaune étant dès lors nécessaire tout au long de la gestation dans ces espèces. On qualifie ce moment de prise de relais de « critique » car à ce moment, la fonction du corps jaune peut devenir insuffisante que pour assurer un taux de progestérone optimal alors que le placenta n'en secrète pas encore assez.

Tableau 18 : Moment (jour) de la gestation de prise de relais du corps jaune par le placenta pour la sécrétion de progestérone.

ESPECE	DUREE DE GESTATION	JOUR
VACHE	279 – 290	200
JUMENT	330	70
BREBIS	145 – 152	50
FEMME	270 (à compter à partir des dernières règles)	50
RATE	21	17
CHATTE	64 – 69	/
CHEVRE	144 – 155	/
CHIENNE	65+1 (après le pic de LH)	/
LAPINE	31	/
CHAMEAU	375 – 390	/

c) Corps jaunes de pseudo-gestation

Présents chez les **espèces à ovulation provoquée**, après un **coït infécond** ou après une **stimulation du cervix** utérin lors de l'œstrus.

La chatte présente une pseudo-gestation dont la durée sera de 30 à 40 jours durant lesquels le corps jaune sera présent. Les rongeurs (lapine, furette) présentent un CJ en pseudo-gestation qui persiste 15 jours. Les camélidés (chamelle et lama) présentent un CJ de pseudo-gestation qui persiste 8 jours.

Chez la chèvre, le corps jaune persiste durant l'entièreté de la gestation. En cas de mort embryonnaire, **une pseudo-gestation** pourrait s'installer et se poursuivre au-delà même de la durée d'une gestation normale (**5 mois**), puisque le signal qui aurait dû être émis par l'embryon pour déclencher la mise-bas fait défaut.

Chez la brebis, le relais placentaire pour la sécrétion de progestérone survient aux environs du **50^{ème} jour de gestation**.

d) Corps jaunes progestatifs latents

Se retrouvent chez les espèces à nidation différée. La rate allaitante chez qui une gestation surviendrait va présenter un corps jaune progestatif de lactation : des blastocystes issus d'une ovulation et fécondation au cours du post-partum entrent en « léthargie » et s'implanteront aussitôt après la fin de la période de lactation, ce qui évitera la superposition de périodes d'allaitement de portées successives.

Chez le chevreuil, l'ours ou le blaireau, l'œuf reste libre sans subir de développement, dans les voies génitales femelles pendant une période variable avant de s'implanter.

e) Corps jaune « métaplastique »

Un gros follicule non rupturé peut voir sa granulosa envahie de vaisseaux sanguins et subir alors une lutéinisation (LUF : Luteinized Unruptured Follicle).

6.8. Le cycle sexuel dans les différentes espèces animales

6.8.1. Le cycle œstral de la jument

Espèce polyœstrienne, la jument présente une activité sexuelle sensiblement en rapport avec la saison et la durée du jour. Dans l'hémisphère Nord, la saison sexuelle s'étend généralement de février à juin avec parfois une seconde période en octobre- novembre; dans l'hémisphère Sud, la saison sexuelle court d'août à décembre. La saison sexuelle est généralement de plus courte durée dans les régions tempérées que dans les régions tropicales et subtropicales où elle peut se manifester tout au long de l'année; cependant, même dans les régions tempérées, certaines juments entretenues dans de bonnes conditions d'hygiène et d'alimentation présentent des chaleurs au cours de l'hiver. Il existe également des différences raciales: les juments pur-sang ont une activité sexuelle saisonnière plus précoce que les juments de race de trait.

La **lumière** représente un facteur important de régulation de l'activité sexuelle et il est possible d'avancer la saison sexuelle et de provoquer l'œstrus en soumettant, pendant quelques heures, la jument à l'action de la lumière à partir du mois de décembre.

La **durée moyenne du cycle est de 20 à 21 jours** mais il existe, à cet égard, des variantes assez importantes suivant les individus, les conditions d'entretien, le climat. En période de monte, il n'est ainsi pas exceptionnel de voir les chaleurs réapparaître à intervalles plus rapprochés.

La **durée moyenne des chaleurs** est de **6 à 7 jours**. Elle est légèrement plus courte (4 jours) lors des chaleurs qui suivent immédiatement le poulinage (**foal-heat** ou chaleurs de poulinage) et plus longue en début de saison sexuelle; elle est également plus courte chez les juments de race légère que chez celles de race lourde. Lors de cycles normaux (de 21 à 22 jours), la durée d'activité du corps jaune est de 15 à 16 jours.

L'ovulation est spontanée et elle survient 1 à 2 jours avant la fin de l'œstrus; le pourcentage le plus élevé de fécondation a lieu lorsque la saillie est réalisée 2 à 4 jours avant la fin de l'œstrus.

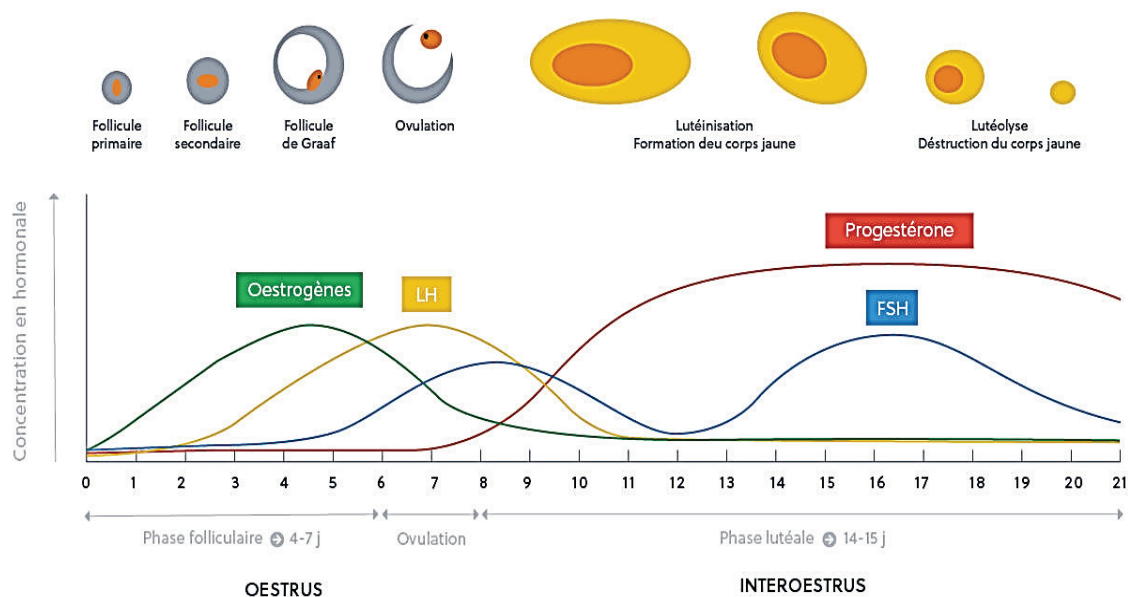


Figure 132 : Cycle œstral de la jument.

La jument en chaleurs présente un comportement particulier facilement reconnaissable: Elle est agitée, nerveuse, irritable, hennit fréquemment, a un appétit diminué mais cherche à boire davantage.

La vulve est gonflée, tuméfiée et elle s'entrouvre fréquemment laissant apparaître un clitoris turgescent; elle se campe fréquemment pour uriner et un liquide claire, filant, jaunâtre s'échappe des lèvres de la vulve. La température rectale augmente généralement de 0,5 à 1 °C.

Si la jument est suitée (c'est à dire accompagnée encore de son poulain), il n'est pas rare que le poulain présente une diarrhée jaunâtre qui est uniquement d'ordre alimentaire et due à une modification de la composition du lait.

Il est facile de suivre, par la pratique du fouiller rectal, le moment de l'ovulation:

Les ovaires sont augmentés de volume et le follicule mûr, dont la dimension atteint 4 à 5 cm, fait saillie au niveau de la fosse d'ovulation située au niveau du hile de l'ovaire. A ce moment, le follicule est tendu et fluctuant. Sitôt l'ovulation terminée, l'ovaire se réduit de volume, donne une impression de flaccidité à la palpation jusqu'

au moment de la formation du corps jaune difficilement perceptible du fait de son enfouissement dans l'ovaire.

L'examen vaginal au spéculum montre un col fermé au début des chaleurs, relâché, tuméfié, flasque, souple, ouvert et reposant sur le plancher du vagin au moment de la pleine période œstrale. Il se raffermi et se redresse en période diœstrale.

Le corps jaune augmente de volume dans les 4 à 5 jours qui suivent l'ovulation; il témoigne de l'activité lutéale et le pic fonctionnel de cette dernière est atteint environ 6 jours après l'ovulation ; la durée d'activité du corps jaune est approximativement de 14 jours.

La fonction lutéale cesse assez brusquement et elle est concomitante de l'augmentation des prostaglandines en provenance de l'endomètre utérin; il a été montré, en effet, que l'activité lutéale se trouve sous contrôle utérin puisque l'hystérectomie pratiquée en phase lutéale entraîne la persistance du corps jaune. Si l'anatomie particulière des vaisseaux utérins et ovariens chez les ruminants permet un échange des prostaglandines F2 endométriales, depuis la veine utérine vers l'artère ovarique, il n'en est pas de même chez la jument, chez qui les prostaglandines libérées par l'utérus parcourent la circulation générale avant d'atteindre l'ovaire.

Il faut signaler que la lutéinisation des cellules de la granuleuse n'a lieu que si le processus de maturation folliculaire est suffisant; la rupture provoquée du follicule au deuxième jour des chaleurs ne donne pas lieu à formation de corps jaune et les chaleurs réapparaissent quelques jours plus tard tandis que le follicule, rupturé à la fin de la période de développement, est suivi de la formation d'un corps jaune et de l'installation d'un nouveau cycle. Les deux ovaires ne fonctionnent pas nécessairement de façon alternative lors de cycles successifs; le gauche tend à fonctionner davantage que le droit.

La double ovulation survient dans 3 à 30 % des cas et sa fréquence varie avec la race et la saison; elle se produit à un intervalle de 74 à 48 heures. La multi-ovulation est rare chez les poneys. Le poulinage est suivi de la réapparition des chaleurs après 8 à 14 jours (en moyenne 9 jours); toutefois chez certaines juments la

première chaleur après poulinage peut être silencieuse et l'œstrus ne réapparaît que 6 à 7 semaines après la mise-bas.

Les chaleurs après poulinage sont des **chaleurs vraies**, généralement de courte durée susceptibles de fécondation. Il est indiqué, à l'occasion de ces chaleurs, de faire saillir la jument dès les premières manifestations œstrales et de répéter l'opération 48 heures plus tard. Ces chaleurs sont d'autant plus fertiles qu'elles réapparaissent plus tardivement (ex: 14^{ème} jour versus 6^{ème} jour) et ce phénomène est sans doute à rapporter à l'involution utérine plus marquée au 14^e jour qu'au 6^e.

L'intervalle entre l'œstrus du post-partum et le suivant peut être contrarié par la **lactation** si bien que lors de non fécondation lors du foal-heat, la jument peut présenter un anœstrus de plus ou moins longue durée.

Le signal embryonnaire pour la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif survient aux environs du 11-12^e jour après ovulation. Alors que chez les ruminants le signal embryonnaire est constitué par une protéine à activité antilutéolytique synthétisée par le trophoblaste (**trophoblastine ou interféron tau**), aucune protéine de ce genre n'a été isolée à ce jour chez la jument. Il **semble** que l'inhibition de la lutéolyse puisse reposer, chez cette dernière, sur la capacité de l'embryon à favoriser la production de prostaglandine E2 plutôt que F2. La PGE est libérée dans la veine utérine et stimule de façon continue la fonction lutéale jusqu'au 35^{ème} jour de gestation, période à laquelle apparaît l'eCG. Une autre hypothèse consisterait en un découplage de la synergie ocytocine-prostaglandine. Une troisième consisterait, comme chez les porcs, à rediriger la sécrétion de PGF2 α depuis l'endomètre, où elles sont synthétisées, vers la lumière de l'utérus (transition donc d'une sécrétion endocrine vers une sécrétion exocrine).

La **PMSG** (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) dénommée **eCG** (equine chorionic gonadotrophin) est une hormone sécrétée par les **cupules endométriales**. Sa synthèse débute vers le jour 35^{ème} de la gestation et elle apparaît dans le sang vers le 40^{ème} jour. Par son action de type LH chez la jument (FSH chez les autres espèces), elle est responsable de la formation de corps jaunes dits de néoformation. Ceux-ci assurent le relais pour la sécrétion de progestérone, le

corps jaune issu de l'ovulation première régressant après quelque temps (40^e jour). Le relais placentaire pour la sécrétion de progestérone se fait quant à lui vers le 70^e jour.

Ainsi, la chronologie de la sécrétion de ces différentes hormones explique pourquoi l'eCG ne constitue assurément pas le signal embryonnaire chez la jument.

La détection des chaleurs chez la jument peut s'opérer en recourant à la présentation à un étalon boute-en-train tenu en main ou par un étalon vasectomisé ou épидидectomisé opérant en liberté; dans ce dernier cas l'étalon peut être muni d'un harnachement marqueur. Si la jument accepte le chevauchement la saillie sera forcément stérile mais la copulation aboutit à un marquage coloré de la jument qui s'y est prêtée et qui pourra être présentée au véritable étalon.

Ce procédé n'est cependant pas recommandable car ces saillies peuvent être à l'origine d'infections des voies génitales. Un procédé plus simple, et tout aussi sûr, est de présenter la jument à la barre; celle-ci est une sorte de stalle où est placée la jument à laquelle on présente avec précaution le boute-en-train.

Si l'œstrus est positif, la jument se laisse approcher et ne manifeste aucune réaction de défense; dans le cas contraire, elle se défend, donne des ruades qui sont sans danger parce que reçues par le dispositif de protection.

L'impulsion sexuelle varie de sujet à sujet et elle n'est pas nécessairement en rapport avec l'état fonctionnel des ovaires. Certaines juments manifestent un vif désir d'acceptation du mâle cependant que leur fécondité reste basse tandis que d'autres, à faible désir sexuel, ovulent régulièrement et sont facilement fécondées.

L'étalon, stimulé par les odeurs de la jument, s'excite davantage auprès d'une jument bien en œstrus qu'auprès d'un sujet peu réceptif. Il arrive que des juments chez qui se produisent les modifications ovariennes typiques de l'œstrus et de l'ovulation présentent un faible appétit sexuel; elles sont dites juments "à chaleurs silencieuses" et leur pourcentage peut atteindre 15 %. Ces juments peuvent être fécondées suite à l'insémination artificielle ou à la monte forcée pratiquée à un moment adéquat précisé par l'examen préalable des organes génitaux: ovaires et col de l'utérus.

La saillie aura lieu avant le moment de l'ovulation: la remontée effective des spermatozoïdes serait d'environ 8 heures et la durée de leur motilité et de leur fertilité peut atteindre 144 heures. L'idéal est cependant de tenir compte d'une durée de fertilité comprise entre 24 et 72 heures; l'ovule, lui, reste fécondable pendant 4 à 20 heures.

Si certaines fécondations peuvent être obtenues suite une saillie réalisée après l'ovulation, il n'en reste pas moins que la saillie précoce est plus bénéfique.

Chez les juments à cycle œstral court, il est indiqué de faire opérer la saillie le premier jour et de répéter l'opération deux jours plus tard; il est indiqué de faire répéter la saillie toutes les 48 heures chez les juments à cycle prolongé.

6.8.2. Le cycle œstral de la vache

La vache est une espèce polyœstrienne de type continu. La durée moyenne du cycle est de 21 jours chez les pluripares, de 20 jours chez la génisse.

L'éveil pubertaire survient à un âge variable suivant les races mais il est fortement influencé par l'état du développement corporel. On estime généralement que, dans les conditions normales d'alimentation et d'entretien, la puberté s'éveille quand l'animal a atteint un poids correspondant entre 50 et 60 % du poids adulte.

Les restrictions alimentaires retardent cet éveil pubertaire tandis que la suralimentation l'accélère. D'une manière générale, la puberté est plus précoce chez les races laitières que chez les races à viande: on peut la situer vers l'âge de 10 - 12 mois chez la Frisonne, 15 à 18 mois dans la race Blanc Bleu Belge. Elle se situe également vers 15 à 18 mois chez la Jerseyaise mais ne se manifeste que vers 24 mois et même plus tardivement chez certaines races locales africaines n'ayant fait l'objet d'aucune sélection et entretenues dans des conditions strictement naturelles.

Divers facteurs influencent le déclenchement, l'intensité et la durée des manifestations œstrales: présence ou absence du mâle au sein du troupeau, conditions climatiques (température, sécheresse, humidité), conditions d'entretien, d'alimentation, d'état de santé.

Dans les grands élevages, plus d'une vache peut venir en chaleur simultanément. Lorsque cela se produit, la probabilité de détection des chaleurs augmente parce que le nombre de montes augmente fortement. Par contre, certains facteurs comme les fortes températures et humidité, le vent, la pluie, la neige, un espace confiné, et des types de pavement qui peuvent provoquer une glissade, une chute ou le mal de pattes tendent à réprimer l'expression des chaleurs.

La vache en chaleurs présente un comportement particulier: elle est agitée, beugle fréquemment, renifle et lèche ses congénères principalement au niveau de la vulve et de la croupe, tente de les chevaucher et se montre parfois agressive. Ses congénères cherchent également à la chevaucher: elle s'en défend au départ et y acquiesce progressivement jusqu'à s'immobiliser complètement au moment où l'œstrus est tout- à-fait installé.

L'identification du comportement œstral représente un élément important de détection de l'activité sexuelle de femelles au sein d'un troupeau; aussi a-t-on imaginé divers systèmes de détection dits " révélateurs de chevauchement" dont le principe réside dans l'utilisation d'un liquide coloré disposé sur la croupe de la femelle ou porté par l'animal détecteur (taureau vasectomisé ou épидидectomisé, vache androgénisée). Citons à cet égard les systèmes **Kamar** et **Mate Master** et celui des **licols marqueurs**.

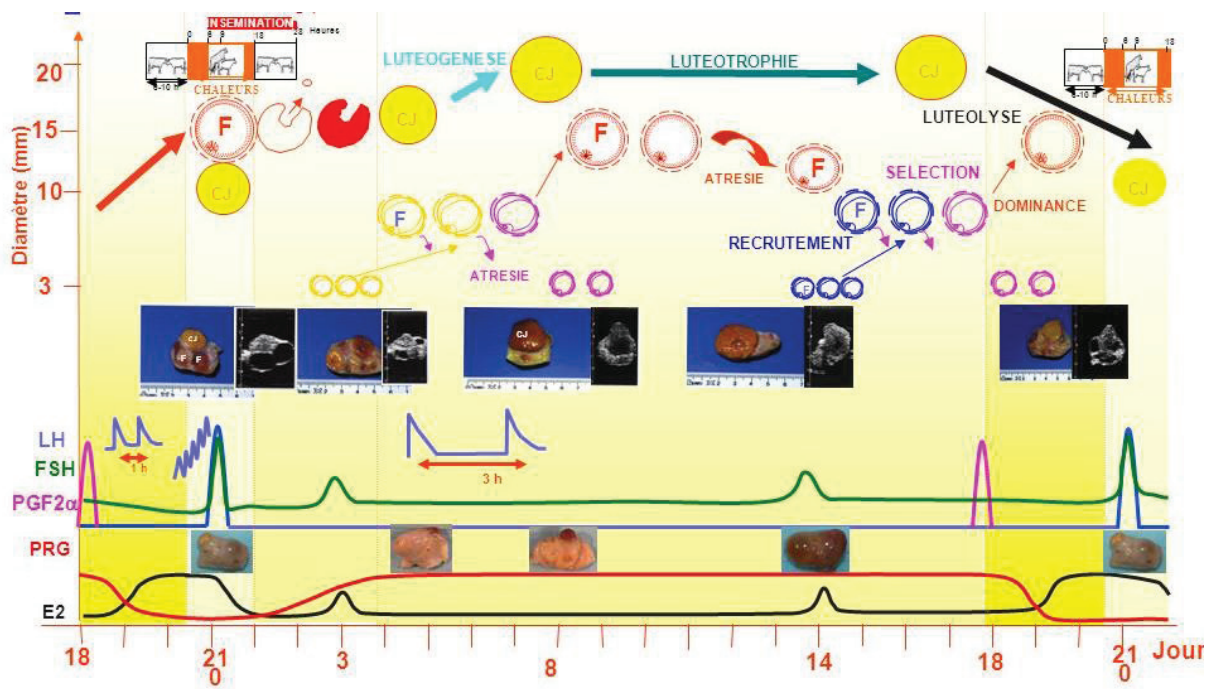


Figure 133 : Cycle œstral de la vache.

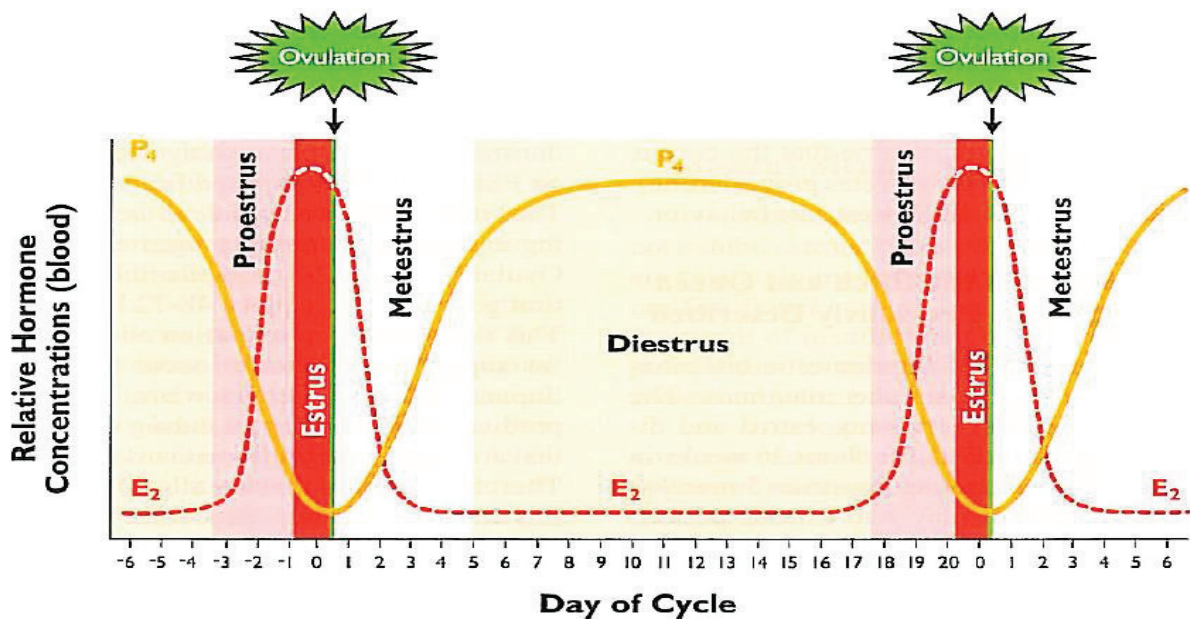


Figure 134 : Les phases du cycle œstral de la vache.

Dans les élevages où l'insémination artificielle est pratiquée, il est recommandé d'effectuer en saison de pâturage, au minimum deux détections des chaleurs par jour, l'une le matin, et l'autre en soirée. Les vaches détectées en chaleurs le matin sont inséminées le soir et celles détectées en chaleurs le soir sont inséminées le lendemain matin.

En fait l'expression des chaleurs suit un cycle journalier très prononcé: la plupart des tentatives de monte se produisent la nuit, aux premières heures de la journée et en fin de soirée. Il semble que plus ou moins 70% des montes se produisent entre 7 heures du soir et 7 heures du matin. De manière à pouvoir détecter plus de 90% des chaleurs dans un troupeau, les vaches doivent être observées attentivement aux premières heures de la matinée, aux heures tardives de la soirée et à intervalles de 4 à 5 heures pendant la journée.

La femelle bovine en chaleurs s'alimente moins du fait sa forte agitation, accuse une réduction de la production laitière, urine fréquemment; les lèvres vulvaires sont congestionnées et tuméfiées et il s'en échappe un mucus filant, clair et transparent. Ce mucus peut se teinter de sang en période de métoestrus.

Les animaux en stabulation entravée présentent un œstrus de plus courte durée que les animaux en stabulation libre ou vivants en liberté et ce, sans doute, en raison d'absence d'interactions sexuelles.

L'œstrus est de courte durée, en moyenne 14 à 15 heures et l'ovulation, qui est spontanée, survient 10 à 14 heures après la fin des chaleurs. Il existe, à cet égard, d'assez grandes variations comme l'ont observé divers auteurs; les génisses ont tendance à ovuler plus prématurément que les vaches adultes. Le pro-œstrus dure 2 à 3 jours et le corps jaune reste fonctionnel jusqu'au 18^{ème} jour, moment à partir duquel il dégénère. Les diverses phases du cycle se reflètent dans la teneur plasmatique des hormones ovariennes et gonadotropes qu'il est aisé de mettre en évidence par la méthode radio-immunologique.

Globalement, la régression lutéale en fin de cycle se marque par une diminution du taux de la progestérone plasmatique et s'accompagne d'une augmentation du taux du 17- β -œstradiol dont le pic est atteint avant le début d'œstrus; ce pic œstrogénique est suivi des pics de FSH et LH souvent superposés survenant 6 à 8 heures avant l'ovulation.

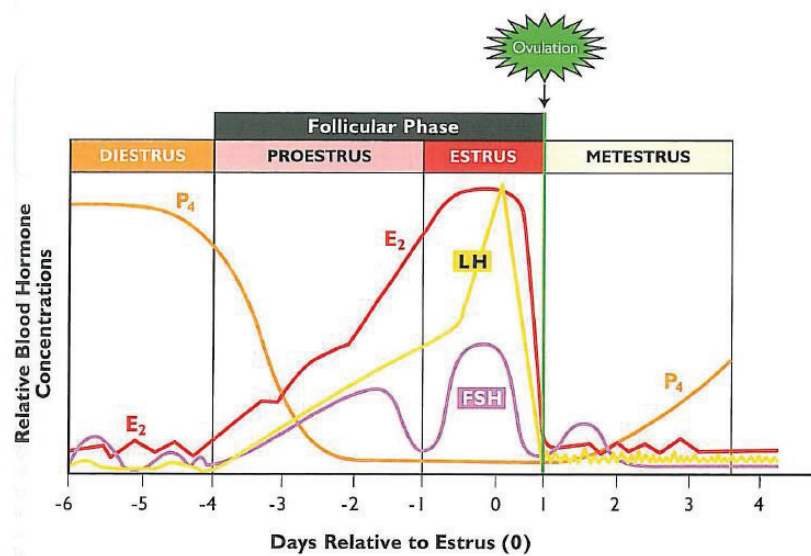


Figure 135 : Phase folliculaire du cycle œstral de la vache

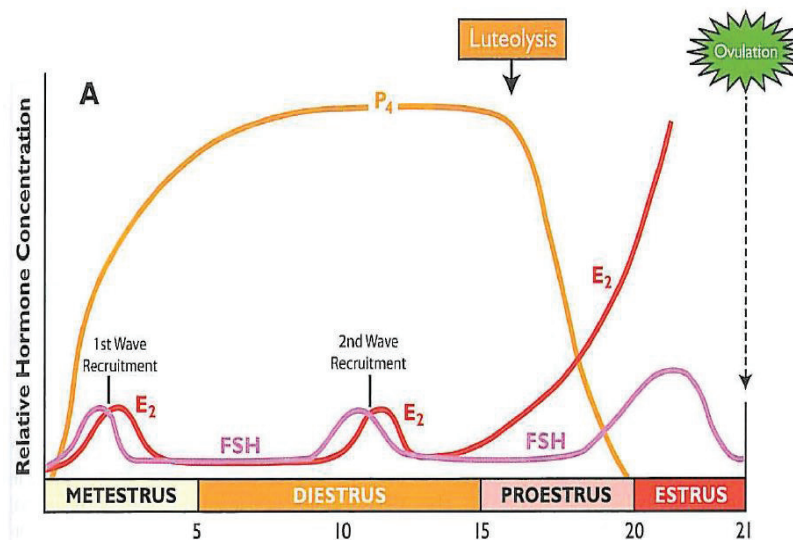


Figure 136 : Phase lutéale du cycle œstral de la vache.

Les animaux mal entretenus peuvent présenter un anœstrus prolongé, principalement en automne et en hiver; l'œstrus peut être frustré chez les animaux à fort rendement laitier: il arrive que les phénomènes cycliques normaux se produisent au niveau des ovaires sans qu'apparaisse aucune manifestation extérieure du rut (sub-œstrus ou chaleurs silencieuses).

Les premières manifestations œstrales à la puberté ont souvent été précédées d'un ou de deux cycles silencieux.

Le meilleur pourcentage de fécondation est obtenu chez les animaux soumis à la saillie ou inséminés à la fin de la période des manifestations extérieures du rut; la réduction du taux de fertilité chez les sujets inséminés à une période trop voisine de l'ovulation peut s'expliquer soit en raison d'une "capacitation" insuffisante acquise par les spermatozoïdes soit par le fait que l'endroit de fertilisation soit atteint par un nombre trop réduit de spermatozoïdes.

L'ovaire droit ovule davantage que le gauche (60% contre 40%) et les gestations dans la corne droite sont prédominantes. L'énucléation du corps jaune ne se fait plus actuellement vu les risques élevés d'hémorragie et l'injection de prostaglandines est suivie de l'apparition de manifestations œstrales dès 48 à 72 heures.

De légères pertes sanguines surviennent parfois au cours du métœstrus; (1 à 3 jours après les chaleurs; elles sont plus fréquentes chez les génisses que chez les vaches adultes; elles ne surviennent pas après chaque cycle et elles n'ont aucune signification sur le plan de la fertilisation. La quantité massive de mastocytes présents à ce moment du cycle est responsable des pertes sanguines constatées: leur dégranulation une hyperhémie secondaire pouvant mener à une sortie des globules rouges des vaisseaux sanguins.

La réapparition des chaleurs après la mise-bas survient après des délais variables; le délai est plus court (35 à 60 jours) le bétail laitier que chez le bétail à viande (50 à 80 jours). L'œstrus réapparaît plus précocement chez les vaches soumises à la traite que chez celles qui allaitent leur veau. Le premier œstrus post-partum passe souvent inaperçu soit en raison d'une surveillance insuffisante, soit en raison du fait que l'ovulation ne soit pas accompagnée des manifestations habituelles des chaleurs; la fréquence du silence-heat après le post-partum peut également être en rapport avec le niveau de la production laitière. Les saillies ou inséminations réalisées lors d'un œstrus survenant moins de 40 jours après la mise-bas ne donnent lieu qu'à un faible pourcentage de fécondations. Le temps nécessaire à l'involution de l'utérus après la mise-bas se situe aux environs de 30 jours; il est plus réduit chez les primipares que chez les pluripares.

Chez la vache, de même que chez les ruminants, le signal embryonnaire pour le maintien du corps jaune est constitué par une protéine d'origine trophoblastique (bTP pour bovine Trophoblastic Protein), identifiée comme appartenant à la famille des interférons tau.

6.8.3. Le cycle œstral de la brebis

Le mouton domestique est une espèce **polyœstrienne**, à **cycles saisonniers**. L'activité ovarienne débute généralement au moment où la luminosité se réduit et où les jours raccourcissent (l'inverse de la jument). Le photopériodisme intervient donc en tant que régulateur de l'activité sexuelle chez les petits ruminants. En dehors de la saison de reproduction, la fréquence des pics de gonadotrophines hypophysaires diminue, empêchant toute évolution folliculaire.

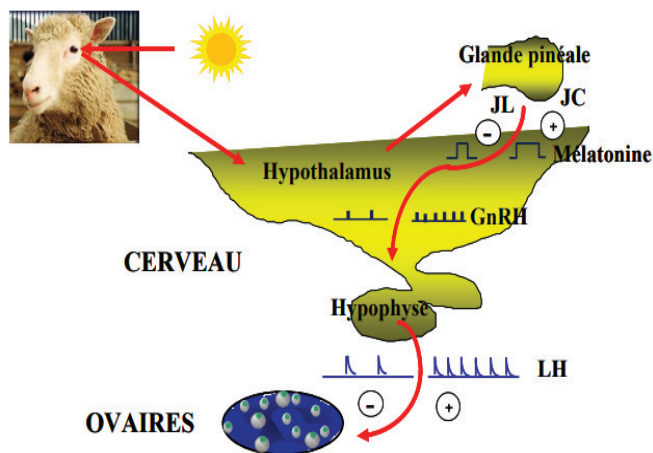


Figure 137 : Action directe de la photopériode sur l'activité sexuelle de la brebis.

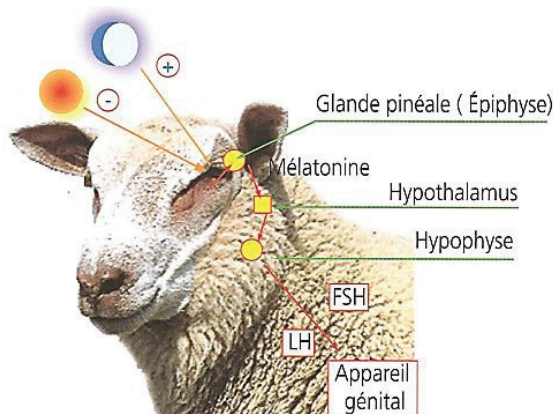


Figure 138 : La mélatonine est une hormone sécrétée par tous les mammifères (Source : G. Brice – Institut de l'élevage).

Dans l'hémisphère nord, la "breeding-season" commence en septembre et, sauf gestation, se continue tout au long de l'hiver alors que dans l'hémisphère sud elle débute en mars. Les moutons transplantés d'un hémisphère à l'autre s'adaptent rapidement et d'eux-mêmes aux changements de saison. Il est possible d'avancer la période d'activité sexuelle en plaçant la brebis dans des conditions de luminosité correspondant à celles de la breeding-saison.

Dans les pays tropicaux ou subtropicaux, l'influence saisonnière est moins ou nullement marquée et les brebis peuvent présenter des manifestations œstrales tout au long de l'année. D'autres facteurs d'environnement que la luminosité peuvent influencer le moment de l'activité sexuelle : il en est ainsi de la nutrition, du climat, de certains facteurs psychiques, de la race... Ainsi les saisons sexuelles sont plus courtes chez les moutons de montagne que chez les moutons de plaine ; elles sont plus longues chez les moutons à fine laine que chez les moutons à viande ; certaines races peuvent manifester 2 saisons d'activité sexuelle au cours de la même année.

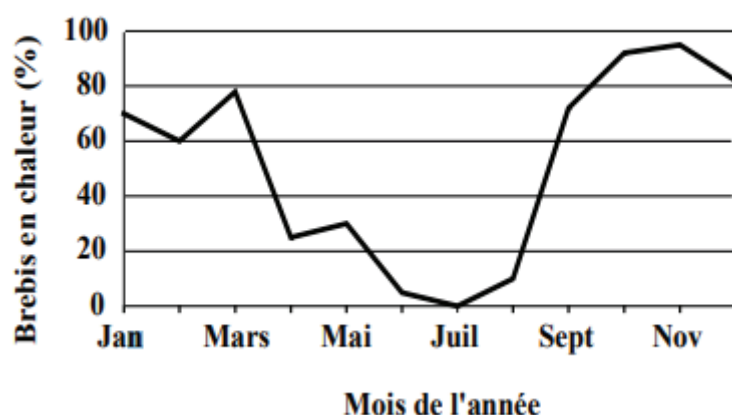


Figure 139 : Schématisation de l'activité sexuelle saisonnière de la brebis.

L'éveil pubertaire, c'est-à-dire la première ovulation peut varier suivant la période de naissance: les agnelles nées précocement (mars-avril) peuvent être cyclées et déjà concevoir vers l'âge de 7 à 8 mois tandis que les agnelles nées tardivement (mai) ne présenteront leur éveil pubertaire que l'année suivante celle de leur naissance. Si, en élevage intensif, il est intéressant de rechercher les agnelages précoces en vue d'une mise à la reproduction au cours de la première année, dans les élevages marginaux il est plus indiqué de ne soumettre les brebis à la saillie qu'à l'âge de 15 à 18 mois.

La durée du cycle est remarquablement constante pour une race déterminée vivant dans des conditions déterminées. **Le cycle est de 16 à 17 jours** en moyenne avec des écarts allant de 14 à 17 jours. Il est généralement plus court chez les jeunes sujets que chez les sujets adultes. Le début des chaleurs est assez brusque: il se caractérise par le gonflement et la rougeur de la vulve, un écoulement vaginal clair et filant mais souvent discret, une arborisation de cette glaire. Il correspond au moment où la femelle accepte le mâle et il représente le jour 0 du cycle. Il est important de noter que le pourcentage de femelles ayant ovulé dans un troupeau est fréquemment plus élevé que le pourcentage de femelles ayant manifesté un œstrus et ce, spécialement lors des transitions vers ou hors de la saison de reproduction. Ce phénomène est lié à soit une mauvaise détection de l'œstrus, soit à des femelles qui n'ont pas montré d'œstrus au moment de l'ovulation. La détection de l'œstrus est favorisée par l'introduction dans le troupeau d'un bélier, éventuellement vasectomisé et porteur d' harnais marqueur, et par observation de son comportement : il renifle les voies génitales de la femelle et les urines lors de la miction, retrousse fréquemment les lèvres (*flehmen*), sort et rentre la langue, se déplace autour de la brebis, mordille la laine, donne des coups de tête, émet un son gutural et tient fréquemment un membre antérieur fléchi.

Le premier cycle sexuel, soit lors de l'installation de la puberté, soit lors de la breeding-season, est le plus souvent silencieux.

La **durée de l'œstrus varie entre 30 et 36 heures** avec quelques différences suivant les races et le climat. L'ovulation est spontanée et survient 24 heures après le début de l'œstrus.

Le nombre d'ovulations est variable: il est généralement de 1 à 2 pour la plupart des races ; certaines races telle que la Finnoise, la Romanov, la D'Man émettent entre 2 et 5 oeufs. Le taux d'ovulation peut varier avec l'âge, la période de l'année, l'état de nutrition. La période séparant deux ovulations est en moyenne de 2 heures (écart de 1H30 à 7 heures).

Le follicule ovulatoire atteint 1 à 1.5cm. Comme chez la vache l'ovaire droit fonctionne davantage que le gauche. La fécondité augmente avec l'âge et atteint

son maximum vers l'âge de 5 à 6 ans; elle varie avec la race et elle est fonction de l'hérédité.

Le moment de la saillie ou de l'insémination artificiel n'est pas moins important que dans les autres espèces: le pourcentage de fécondité le plus élevé (80 à 90 %) est obtenu si le rapprochement sexuel ou l'insémination artificielle a lieu 15 à 20 heures après le début de l'œstrus. Le corps jaune atteint son développement morphologique et son activité fonctionnelle maximum vers le 7^e jour. Le taux de progestérone plasmatique passe de 0,2 ng/ml (taux basal) à 2,4 ng/ml vers le 7^e jour et il régresse rapidement après le 15^e jour entraînant alors l'apparition d'un nouveau cycle; cette régression est concomitante d'une augmentation du taux de la **prostaglandine F2 α** dans la veine utérine.

La gestation dure 5 mois chez la brebis, tout comme chez la **chèvre** d'ailleurs. La transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif repose sur la sécrétion par le trophoblaste d'une trophoblastine (**oTP** pour **ovine trophoblastic protein-cTP** pour **caprine trophoblastic protein**) aux environs du jour 10-12 (jours 13-14 chez la chèvre dont le cycle œstral est plus long). Ces protéines appartiennent, comme chez la vache, aux **interférons tau (IFN-t)**. Chez les ruminants de même, l'action de l'IFN-t est renforcée par d'autres facteurs :

- des Prostaglandines E (E1 et E2) sécrétées par le conceptus et le stroma endométrial dont l'action lutéotrope peut s'opposer aux effets lutéolytiques de la PGF2 alpha;
- l'hormone lactogène placentaire (bPL, oPL, cPL) produite par les cellules géantes mono et binucléées du trophoblaste, qui chez la brebis notamment stimule la production de progestérone chez des explants de corps jaunes de 70-90 jours et potentialise l'action stéroïdogène de la PGE;
- la synthèse lutéale d'une enzyme superoxyde dismutase (Cu-Zn SOD) appelée aussi LH-RIF (Lhrelease inhibiting factor) chez la brebis qui pourrait renforcer la survie du corps jaune en éliminant les radicaux superoxydes, agents toxiques de régression des structures lutéales. (chez la rate, l'expression de ces enzymes est stimulée par la prolactine et les hormones lactogènes placentaires);

Chez la **brebis**, le **placenta** prend le **relais pour la sécrétion de progestérone** aux environs du **jour 50 de la gestation**. Chez la **chèvre** par contre, cet organe n'assure **pas de synthèse de progestérone** au cours de la gestation, le **corps jaune étant dès lors nécessaire au maintien de la gestation**.

Signalons enfin la présence des "**protéines associées à la gestation, PAG's**" qui apparaissent respectivement aux environs des **jours 30, 25 et 22 après fécondation** chez la vache, la brebis et la chèvre. Elles sont synthétisées par le trophoblaste et leur rôle n'est pas encore complètement élucidé. Elles sont par contre couramment utilisées dans les diagnostics de gestation en laboratoire.

Le moment de réapparition du cycle sexuel après le part est variable et tributaire de divers facteurs. Un œstrus non accompagné de développement folliculaire ni d'ovulation peut survenir dans les 48 heures qui suivent l'agnelage. Il est probablement à rapporter à la sécrétion intense d'œstrogènes placentaires qui entoure le part. Généralement les brebis ne présentent aucune manifestation œstrale en cours de lactation. Les brebis n'allaitant pas leurs jeunes rentrent plus rapidement en œstrus.

6.8.4. Le cycle œstral de la chèvre

La chèvre est également une espèce **polyœstrienne, saisonnière**. En région tempérée, dans l'hémisphère nord, la période d'activité sexuelle débute en septembre, atteint son maximum vers la mi-octobre et se poursuit jusqu'à fin décembre-début janvier.

Le **cycle œstral a une durée moyenne de 20 à 21 jours** et l'œstrus dure 30 à 40 heures. Il est de plus courte durée dans la race Angora (22 heures). L'ovulation survient de 30 à 36 heures après le début de l'œstrus. Tout comme chez la brebis, le premier cycle est habituellement silencieux. Cependant, les manifestations formelles de l'œstrus tant chez les chèvres que chez les brebis sont peu fiables et très variables. La diminution de la prise de nourriture, de même que l'isolement possible du troupeau sont difficilement quantifiables dans des élevages et encore plus lorsqu'ils sont extensifs. La présentation par les femelles, comme pour chez les bovins, d'un comportement de monte active puis passive est rarement observée. L'écoulement vulvaire de même que la congestion y étant associée peuvent être

observés sans être indicateurs du moment précis de l'œstrus lorsqu'ils sont visualisés au cours d'observations menées une à deux fois par jour seulement. Ainsi, l'on doit considérer que très peu de fiabilité doit être accordée à ces paramètres pour situer clairement l'état de début ou d'avancement de l'œstrus si l'on ne dispose pas d'un bouc (ou d'un bélier dans le cas des brebis) dans le troupeau pour l'aide à la détection. Les femelles en tout début d'œstrus, ou le terminant, refusent la position immobile pour la saillie par le mâle, celles en plein œstrus restant immobiles lorsqu'il vient les sentir puis les monte. L'équipement des mâles en harnais marqueurs ou tout autre système de marquage semble devoir être recommandé de même que, dans le cadre d'une insémination artificielle programmée, l'addition à ce système d'une chirurgie visant à rendre " inoffensif " le mâle (déviation de pénis, vasectomie). Les systèmes colorants actuels, dans le cas de saillies naturelles, recourent même à des systèmes de couleurs successives (changement toutes les deux semaines, c'est à dire moins d'un cycle œstral), laissant alors imaginer que si toutes les femelles sont saillies par un mâle (première couleur) et qu'elles portent trace de la seconde couleur également, le mâle peut être suspecté de problèmes. Le système de repérage des femelles marquées ou immobiles n'est pas sans faille, puisque certaines femelles fécondées peuvent présenter le phénomène de superfétation, c'est à dire, représenter des chaleurs tout en maintenant une gestation en cours, ovuler et concevoir.

Ainsi, l'une des pierres d'achoppement majeure en reproduction des petits ruminants, reste sans doute, dans le cadre d'insémination artificielle, l'échec ou l'imparfaite détection de l'œstrus.

Les sujets nés très tôt au cours de l'année peuvent atteindre la puberté dès l'âge de 8 mois et être fécondés à cet âge.

L'évolution du corps jaune périodique est similaire à ce qui est observé chez la brebis et sa régression commence à partir du 16^e jour. Le taux de progestérone plasmatique passe de 0,2 ng/ml (taux basal) à 8 ng/ml vers le 7^e jour et il régresse à partir du 16^e jour. Le nombre moyen de chevreaux (-ettes) est de 2, parfois 3; il est rare qu'il atteigne 4 ou davantage.

Contrairement aux ovins, à la jument, à la vache, la chèvre gestante ne présente **pas de relais placentaire pour la sécrétion de progestérone**. Le corps jaune joue donc un rôle dans le maintien de la gestation chez cette espèce et l'ovariectomie ou l'énucléation de celui-ci induisent une interruption de la gestation.

L'espèce caprine se singularise également par sa propension à développer le phénomène de **pseudogestation**, pathologie encore dénommée hydromètre, mucomètre. Les femelles plus âgées présentent une incidence plus élevée et sans prédisposition raciale nette, il semble que l'hérédité intervienne au vu de la fréquence plus élevée de l'affection chez les chèvres issues de mères pseudogestantes par rapport aux femelles issues de mères non pseudogestantes.

L'activité sexuelle du bouc est également influencée par la longueur du jour. Le pic d'activité sexuelle coïncide avec l'augmentation de la testostérone plasmatique se produisant au cours de l'automne. L'activité spermatogénique est sous la dépendance de la LH et de la FSH. Celles-ci participent non seulement à la différenciation et à la multiplication des cellules germinales mais également à la synthèse et à la sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig du testicule. L'alternance de périodes d'activité et d'inactivité sexuelle est sous influence centrale. Ce sont les variations de l'activité gonadotrope qui sont responsables de la faible activité au printemps et en été. Ainsi chez le bouc alpin, le niveau de base de LH (0,3 ng/ml de plasma), la fréquence des pulses (environ 1 en 8 heures), leur amplitude (moins de 0,2 ng/ml) et la concentration de LH (0,4 ng/ml) sont faibles de janvier à mai. L'amplitude des pulses augmente régulièrement en juin et juillet pour atteindre 1 ng/ml en août. Puis en septembre, leur fréquence augmente brusquement (3,5 pulses en 8 heures), tandis que leur amplitude diminue à cause de la réaction inverse entre fréquence et amplitude mais aussi probablement sous l'influence de la testostérone sécrétée en grandes quantités (4 ng/ml en août, 13 ng/ml en septembre). Après l'augmentation des niveaux plasmatiques de LH et de testostérone en août et en septembre, une diminution progressive de la concentration de la LH est observée jusqu'en janvier, puis le cycle annuel recommence.

Les variations saisonnières de la LH sont liées à la rétroaction négative exercées par les stéroïdes sexuels particulièrement de le 17β -œstradiol.

L'activité sexuelle chez le bouc (comportement sexuel, changement du poids testiculaire, niveaux endocriniens) étant donc sous contrôle neuroendocrinien, l'augmentation de l'activité pulsatile de la LH (amplitude en juin-juillet, fréquence en septembre) entraîne le début de la croissance testiculaire (juillet-août), puis la libération de la testostérone (septembre) qui stimule le comportement sexuel (augmentation du nombre de saillies par test de comportement, diminution de la latence à l'éjaculation) et la qualité de la semence (octobre). Par ailleurs, la testostérone est responsable de la modification de l'odeur des boucs pendant la saison sexuelle. L'activité testiculaire est modifiée sous l'influence de la durée du jour. La testostérone augmente dès la quatrième semaine après le début des jours courts et diminue au cours de la deuxième semaine après le début des jours longs. Les variations photopériodiques influencent aussi la concentration de la prolactine qui est élevée lorsque les jours sont longs.

La **saison d'anœstrus se caractérise par une absence quasi totale de cycles**. Une faible fréquence des pulses de LH (moins de 2 pulses en 6 heures début août) alors qu'il n'y a pas de progestérone endogène est aussi observée. La fréquence et l'amplitude augmentent à l'approche de la saison sexuelle : plus de 3 pulses en 6 heures à la mi-septembre.

La chèvre est sans doute l'espèce animale où le **pseudo hermaphrodisme** (co-sélection du caractère sans cornes -motte ou polled- avec un gène DSS à effets féminisant délété) est le plus élevé, notamment dans certaines races : ainsi on signale 49,3 % de mâles, 39,6 % de femelles et 11 % de pseudo-hermaphrodites dans la race Saenen, 46,9 % de mâles, 47,6 % de femelles et 6 % de pseudo-hermaphrodites dans la race Toggenburg. La mutation polled est caractérisée par un effet hermaphrodisant, récessif et incomplètement pénétrant, et associée avec le facteur génétique dominant responsable de l'absence de cornes. La vérification par Southern blot et amplification PCR de la présence des différentes séquences de Y incluant SRY et SFY, se révèle négative chez certaines chèvres XX hermaphrodites excluant ainsi la translocation du chromosome Y et l'état chimérique (XX/XY). De manière claire, il apparaît en fait que certaines chèvres intersexuées ne portent pas de gène SRY issu du chromosome Y. Il semble par contre que ces chèvres soient porteuses d'une délétion au niveau du gène Z, encore

appelé DSS (Dose sensible sex reversal). Pour rappel, le gène Z est un gène de féminisation (gène régulant négativement la détermination du sexe vers le type mâle c'est à dire inhibant des gènes secondaires masculinisants) porté par l'hétérochromosome X (chez le mâle et la femelle), qui permet la transformation de l'ébauche embryonnaire gonadique en gonade femelle. Chez le mâle, SRY réprime Z, permettant alors l'évolution de la gonade indifférenciée en testicule. Chez la femelle, en absence de SRY, la gonade évolue vers une transformation en ovaire (et un seul DSS s'exprime vu l'inactivation d'un X dans toutes les cellules chez les femelles aux environs de la naissance). Chez le mâle également, SRY ne peut réprimer qu'un seul gène DSS, ce qui explique que lors d'anomalie numérique des chromosomes (XXY, type klinefelter et chez certaines chèvres intersexuées), un seul gène DSS étant réprimé, une dualité gonadique peut s'installer menant alors à un état d'intersexualité. Chez la femelle portant une mutation récessive sur le gène DSS, les gènes secondaires masculinisant ne sont plus inhibés et une dualité de développement va s'installer.

(Certaines femelles intersexuées sont XY: elles portent en fait des mutations dans le gène Z, les rendant insensibles à l'action répressive du SRY, et ne pouvant alors plus réprimer les gènes secondaires masculinisant).

6.8.5. Le cycle œstral de la chienne

La chienne se range parmi les femelles à fonctionnement sexuel intermittent. La plupart des races manifestent des chaleurs deux fois par an et chacune de ces périodes ne comprend qu'un seul cycle sexuel: la chienne est **mono-œstrienne**. Ce bimodélisme annuel n'est pas absolu: il y a des races ou des individus qui ne présentent qu'une seule période sexuelle par année et il en est, notamment chez les petites races, qui peuvent présenter quelques cycles par époque sexuelle.

La chienne se différencie surtout des autres espèces domestiques par le fait que les diverses phases du cycle sont de beaucoup plus longue durée, que le cycle peut être coupé par une période de gestation ou de pseudo- gestation (syndrome...) de 2 mois et qu'il ne paraît pas intervenir de facteur lutéolytique pour mettre fin à l'activité du corps jaune quand il n'y a pas de fécondation.

La maturité sexuelle varie considérablement suivant les races et à l'intérieur d'une race suivant les individus et les méthodes d'entretien; elle se situe normalement entre 6 et 12 mois et plus généralement 2 à 3 mois après que l'animal ait atteint le poids adulte. Comme les petites races atteignent ce poids plus rapidement que les grandes races, leur puberté est plus précoce.

L'intervalle entre 2 périodes sexuelles est de 6 à 8 mois; il existe, à cet égard, moins de variations entre individus qu'entre les races ; cet intervalle est plus long chez la chienne gestante que chez la non-gestante, il a tendance à s'allonger avec l'âge mais il est sans effet sur la fécondité.

Les diverses périodes du cycle présentent les caractéristiques suivantes:

Le pro-œstrus est marqué par le gonflement progressif de la vulve et la congestion de tout le tractus génital avec émissions sanguines en provenance de l'utérus; cet écoulement se poursuit pendant 9 à 10 jours avec des variantes allant de 4 à 14 jours. Il rappelle la menstruation chez les primates mais il en est physiologiquement très différent car il ne correspond pas à une desquamation de l'endomètre mais à une augmentation considérable de la vascularisation et de la perméabilité capillaire sous l'effet des œstrogènes, avec diapédèse des hématies. Au cours de cette période, l'appétit diminue et la chienne est inquiète, excitable et facilement désobéissante. Elle boit davantage et urine fréquemment. Urines et sécrétions vulvo-vaginales renferment des phéromones attractives pour le mâle. A cette période la chienne n'accepte pas le coït et bien qu'elle attire les mâles, elle témoigne de quelque hostilité pour ceux qui la poursuivent.

L'œstrus correspond à la période d'acceptation du mâle et sa durée moyenne est de 7 à 10 jours. A l'approche du mâle la chienne dévie la queue et lui présente la région vulvaire dont le gonflement est davantage accentué. L'écoulement sanguin a fait place à un écoulement clair, couleur jaune paille.

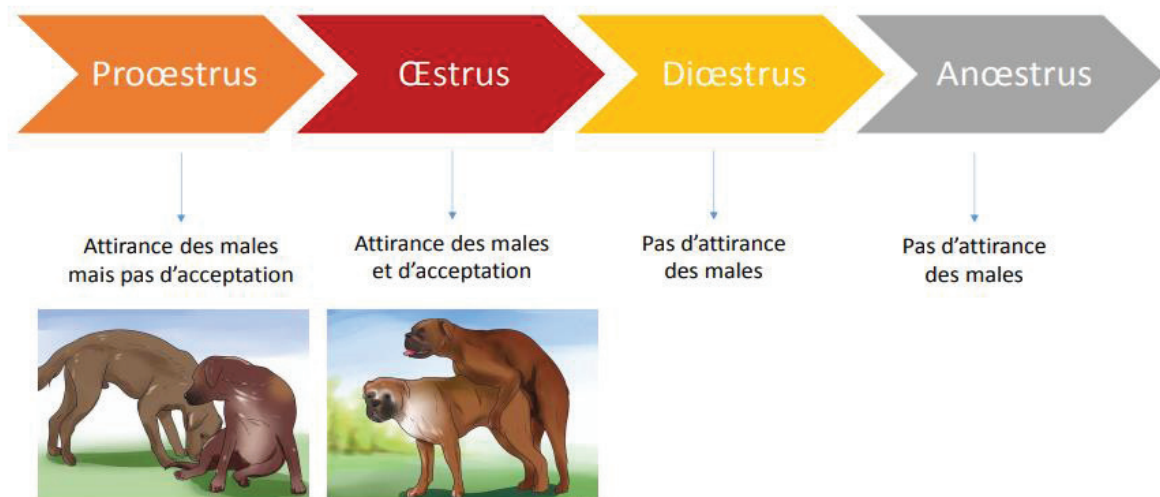


Figure 140 : Modifications du comportement chez la chienne au cours du cycle oestral.



Figure 141 : Comportement de chaleurs chez la chienne.

L'ovulation se situe aux alentours de la première acceptation du mâle et la chienne, comme la renarde, présente cette particularité, d'avec les autres mammifères, qu'il peut s'écouler 7 à 3 jours avant que l'œuf ne soit fertilisé car l'œuf est libéré avant l'expulsion du 1er globule polaire (en 1ère division méiotique donc).

L'œuf peut survivre quatre jours et davantage et les spermatozoïdes conservent leur mobilité pendant 6 jours et plus. Les durées du pro-œstrus et de l'œstrus varient généralement en sens inverse de sorte que si l'un est court, l'autre est allongé mais la durée moyenne de ces deux périodes, qui correspondent à la phase folliculaire, est d'environ 18 à 21 jours.

Le **Métoestrus** correspond à la période de formation du corps jaune et à l'établissement de son activité fonctionnelle, soit environ 4 jours et il est immédiatement suivi du **diœstrus**.

L'ensemble de ces 2 phases couvre la période d'activité du corps jaune qui est de 50 à 80 jours (60 en cas de gestation). La période anœstrale correspond au repos de l'appareil genital: elle est d'environ 3 mois et s'étend depuis la récession du corps jaune jusqu'à l'apparition du cycle suivant.

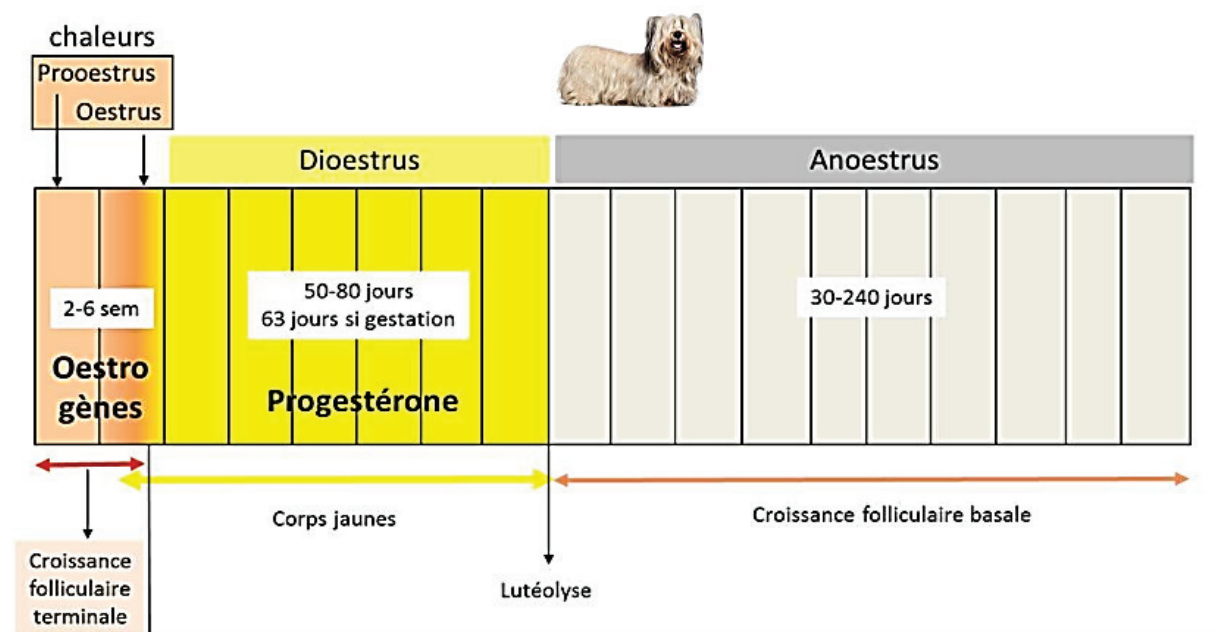


Figure 142 : Cycle œstral de la chienne.

Ces diverses périodes du cycle sexuel sont concomitantes des variations hormonales plasmatiques hypophyso-ovariennes dont le déroulement est superposable à celui observé dans les autres espèces: teneur élevée des œstrogènes lors du pro-œstrus et de l'œstrus, suivie des pics de FSH et de LH de plus longue durée que dans les autres espèces et finalement de l'élévation du taux progestéronique déjà au cours de la phase œstrale puis au cours de la phase lutéale.

Cependant, un fait remarquable est à souligner: chez la chienne, **la production de progestérone par le follicule (futur corps jaune) commence déjà au cours de la phase œstrale!** Il semble en effet que des cellules folliculaires commencent à se lutéiniser bien avant que les follicules ne se soient rupturés. Ainsi, le suivi quotidien de la mesure de la progestérone plasmatique est un facteur de réussite dans le cadre de suivi de fécondité chez la chienne: il permet non seulement d'évaluer la longueur des différentes périodes proœstrales et œstrale mais également de prévoir avec rigueur le moment le plus favorable à la pratique de l'insémination artificielle ou de la saillie naturelle, ceci en association avec les frottis vaginaux.

A ce climat hormonal correspondent diverses modifications morphologiques et histologiques des organes génitaux dont certaines peuvent être mises à profit pour préciser l'état fonctionnel de l'appareil génital et sa période et pour expliquer certaines particularités gynécologiques propres à la chienne (syndrome de pseudo-gestation, lactation nerveuse).

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 inseminations 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.

Il faut retenir que la phase folliculaire est marquée par la maturation d'un certain nombre de follicules suivie de leur transformation en corps jaune. Leur nombre ne

correspond pas nécessairement au nombre de foetus trouvés dans chaque corne car la migration embryonnaire est un phénomène courant chez la chienne.

La phase lutéale s'accompagne d'**hyperplasie endométriale** (phénomène physiologique !!). Chez la chienne non-gestante elle est, en fréquence variable, associée au phénomène ou syndrome de la pseudo-gestation qui se traduit sur le plan clinique par un dépôt de graisse abdominale, un comportement maternel, un développement mammaire accompagné de lactation ou non. Ces manifestations surviennent vers le 60^e jour après les chaleurs et leur incidence peut atteindre 40 % des chiennes non gestantes. Le rôle de la progestérone dans leur déterminisme ne paraît pas en cause car son taux est identique à tous les stades du cycle chez les chiennes non gestantes et non lactantes, qu'elles manifestent ou non ce phénomène.

Il est de plus à rappeler que la phase lutéale de la chienne gestante est similaire à celle de non gestante. Le taux de progestérone passe par un maximum entre le 15^e et le 25^e jour, décroît progressivement puis plus rapidement lors de la lutéolyse aux jours 62-64. Le corps jaune est nécessaire au maintien de l'intégralité de la gestation, le placenta n'assurant pas de relais pour la synthèse de progestérone au contraire de certaines espèces.

L'involution utérine tardive représente un élément favorisant de l'hyperplasie endométriale glandulo-kystique d'où la nécessité de prudence et de discernement dans l'emploi des progestagènes pour le contrôle de l'œstrus.

Le vagin présente des modifications histologiques intéressantes permettant de situer exactement la période sexuelle de l'animal. Réduit à 2 ou 3 couches de cellules en cours d'anœstrus l'épithélium vaginal s'épaissit progressivement lors du pro-œstrus et de l'œstrus pour atteindre des épaisseurs respectives de 6 à 8 et de 12 à 20 couches de cellules dont les plus superficielles se kératinisent et desquament. La kératinisation décline dès le 5^e jour après l'ovulation, les cellules exfoliées diminuent rapidement en 1 à 2 jours, l'épithélium se réduit d'épaisseur en fin d'œstrus, début de métoœstrus.

Un frottis vaginal, séché à l'air ou mieux fixé à l'alcool-éther puis coloré, permet de préciser le stade du cycle. Le pro-œstrus se caractérise par un frottis où sont

mêlés des cellules intermédiaires et des globules rouges; les cellules kératinisées dominant au stade œstral et la plupart sont anucléées ou porteuses d'un noyau picnotique.

Le métoestrus est marqué par la disparition des cellules kératinisées, l'envahissement du frottis par les leucocytes et la réapparition des cellules parabasales. Le dioestrus est caractérisé par la présence de cellules parabasales et basales ainsi que par la présence de leucocytes. L'anœstrus se signale par quelques cellules basales, quelques leucocytes et des traces de mucus.

6.8.6. Le cycle œstral de la chatte

La chatte est une espèce polyœstrienne, saisonnière, présentant généralement deux périodes annuelles de reproduction dont l'une se situe au printemps et la seconde fin d'été, début d'automne.

Ce bimodélisme s'explique à la fois par la durée de gestation et par le fait que l'anœstrus est de règle en automne et en hiver. Quelques fois la chatte peut donner annuellement 3 nichées: c'est le cas lorsqu'une saillie fertile est survenue en janvier et que la chatte est resaillie 4 à 6 semaines après la mise-bas qui s'est produite en mars ; la deuxième mise-bas se situe alors vers le milieu de l'été et elle peut être à nouveau suivie d'une saillie fécondante. La règle générale est cependant de deux nichées annuelles mais il existe quelques exceptions, puisque certains sujets présentent une activité sexuelle ininterrompue. Cette activité sexuelle est sous l'influence de la photo-période car il est possible de la prolonger jusqu'en hiver en augmentant artificiellement la durée d'éclairement.

La puberté se manifeste vers l'âge de 7 à 8 mois mais elle peut être plus tardive parce que influencée par le moment de la naissance par rapport à celui de la saison sexuelle: les chatons nés entre septembre et décembre ne sont pas sexuellement matures lors de la saison sexuelle de janvier et ils peuvent ne manifester leur premier œstrus qu'à l'âge de 12 à 16 mois.

De manière globale, l'on considère qu'il n'y a pas de cycle à proprement parler: plus précisément, la femelle ne passant pas par tous les stades habituels de la cyclicité entre deux périodes d'œstrus, l'on parle plutôt de phases de reproduction.

Le **pro-œstrus** est de plus courte durée que chez la chienne (1 à 3 jours) et il se traduit par des changements de comportement: augmentation de l'activité motrice et de l'affectivité, miaulements fréquents. La chatte suscite l'intérêt des mâles, mais elle les repousse. Contrairement à la chienne, cette période **n'est pas marquée par un écoulement vulvaire sanguinolent**.

L'**œstrus** dure de 2 à 4 jours et il cesse rapidement après un coït normal. En absence de rapprochement sexuel, la maturation folliculaire s'arrêtera et la régression folliculaire s'opérera en 10 à 12 jours: les chaleurs s'en trouvent donc prolongées par rapport à la situation précédente. L'œstrus se caractérise par des cris vocaux, particuliers et prolongés, accompagnés par l'attitude de lordose, le port latéral de la queue, la surélévation du périnée et des mouvements des postérieurs.

La chatte se roule sur le sol, frotte la région temporale sur les objets qui l'entourent, l'appétit est souvent diminué et les mictions fréquentes.

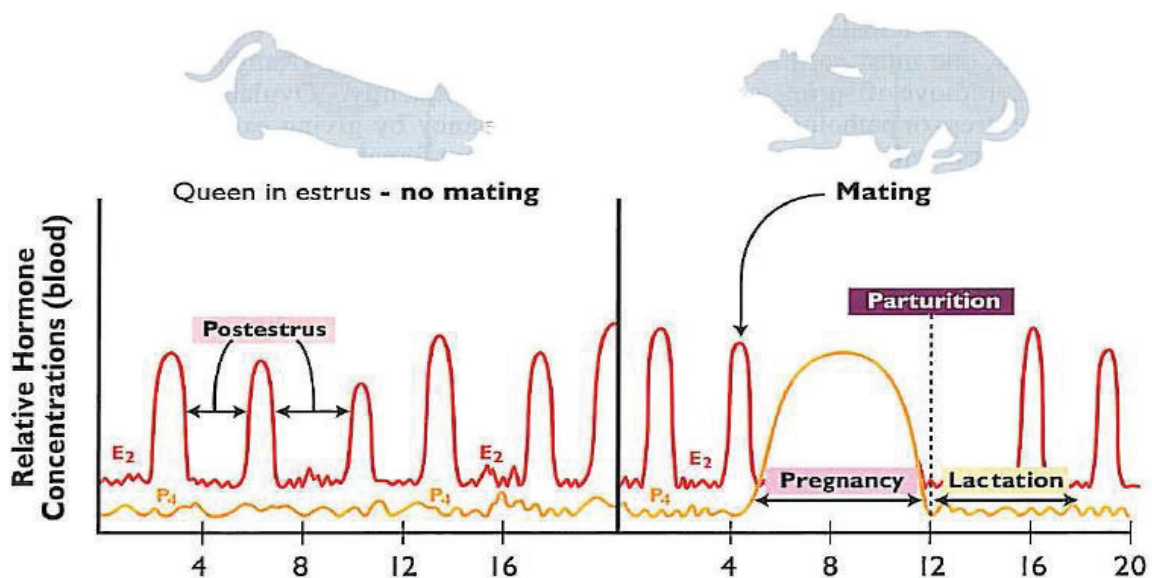


Figure 143 : Cycle œstral de la chatte.

L'**ovulation est provoquée**; elle dépend du coït et survient 24 à 30 heures après ce dernier. Deux facteurs peuvent influencer cet intervalle coït-ovulation: d'une part l'état de maturité du follicule et, d'autre part, l'intensité du stimulus coïtal.

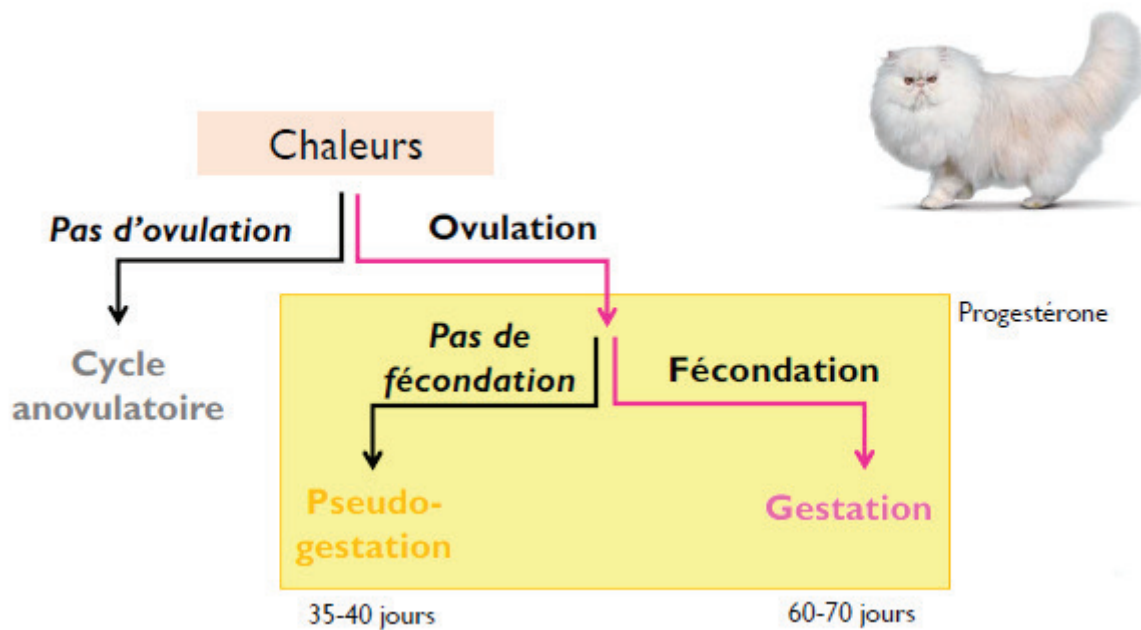


Figure 144 : Types de cycles chez la chatte.

L'anatomie particulière du pénis du mâle, recouvert de spicules, induit chez la femelle, lors des mouvements de va et vient qui accompagnent le coït, une stimulation notamment des récepteurs à la douleur présents au niveau des parois vaginales (**stimuli somato-sensoriels**). En résulte une libération de **neuromédiateurs** (noradrénaline notamment) qui, en remontant à l'encéphale, activent les neurones noradrénergiques. Ceux-ci à leur tour stimulent l'**hypothalamus** médiobasal qui en réponse libère via les terminaisons nerveuses de l'éminence médiane le pic de **GnRH**. S'ensuit alors la réponse hypophysaire exprimée sous la forme de libération massive de **FSH/LH**, conduisant à l'ovulation. Ainsi, bien que le centre cyclique hypothalamique existe également chez les femelles des espèces à ovulation provoquée, il semble bien qu'il ne réagisse pas à l'augmentation des œstrogènes plasmatiques de la même manière que chez les espèces à ovulation provoquée chez qui l'on décrit le pic préovulatoire de LH induit spontanément par les stéroïdes folliculaires.

Expérimentalement, la stimulation artificielle du cervix à l'aide d'une tige de verre ou d'un coton peut provoquer l'ovulation et l'intervalle minimum séparant excitation et ovulation est d'environ 25 heures.

Chez le chat, l'accouplement est ritualisé et ses diverses phases se déroulent en un temps pouvant varier entre 2 et 15 minutes. Le nombre de coït influence également la réponse ovulatoire. En effet, ce n'est qu'après un nombre minimal de coït que le réflexe neursensoriel sera suffisant pour induire les modifications endocriniennes présidant à l'ovulation. Il semble bien que il n'y ait pas répétition de la libération des pics préovulatoire de la LH mais bien que l'intensité (amplitude) et la durée de celui-ci soit dépendante du nombre de coït.

L'ovulation porte généralement sur 3 ou 4 ovules. Ceux-ci restent fécondables pendant 12 à 24 heures et la durée de fécondabilité du sperme est au moins égale à l'espace de temps séparant le coït de l'ovulation soit 24 à 48 heures.

La fécondation des ovocytes a lieu comme dans les autres espèces dans le 1/3 supérieur de l'oviducte (ampoule) et l'œuf atteint l'utérus après 4 à 5 jours et s'y implante entre le 12^e et le 15^e jour. Il est à noter que la chatte peut présenter le phénomène de superfécondation (à ne pas confondre avec la superfétation). Ainsi, les ovocytes émis durant la même phase ovulatoire peuvent être fécondés par des spermatozoïdes provenant de mâles différents, les chatons d'une même portée pouvant alors provenir de plusieurs pères. Il s'écoule en effet au minimum 48 heures entre le(s) coït(s) et l'ovulation et plusieurs mâles peuvent donc saillir la chatte.

Le **métoestrus** correspond à la formation du corps jaune et il se confond avec la fin de l'œstrus ; certaines chattes acceptent encore la saillie à ce moment. **Le corps jaune** atteint son développement maximum 10 à 16 jours après l'ovulation ; il **est nécessaire au maintien de la gestation pendant l'entièreté de celle-ci. Il n'y a pas de relais placentaire pour la sécrétion de la progestérone dans cette espèce.**

La durée d'activité d'un corps jaune formé à la suite d'un coït non fécondant (**corps jaune de pseudogestation**) est d'environ 36 à 40 jours soit une période correspondant à la moitié ou au deux tiers de la période de gestation normale qui est de 58 à 63 jours.

Il peut donc s'établir une phase de pseudo-gestation caractérisée par une hypersécrétion glandulaire mais n'aboutissant qu'exceptionnellement à des

phénomènes de lactation ou de grossesse nerveuse tels que ceux décrits dans l'espèce canine. Le déterminisme en est d'ailleurs tout à fait différent.

L'intervalle mise-bas- retour en œstrus est influencé par l'époque de l'année où s'est produite la mise-bas: les chattes accouchant au printemps reviennent plus rapidement en chaleurs que les chattes accouchant en automne. Des chaleurs peuvent cependant survenir en cours de lactation et donner lieu à fécondation. Cependant, comme mentionné ci-plus haut, il apparaît que des femelles vivant dans des conditions d'habitation réunissant éclairage, chauffage, nourriture peuvent présenter une cyclicité tout au long de l'année.

L'anoestrus saisonnier s'il est présent se caractérise par un silence ovarien d'une durée d'environ 4 mois s'étalant d'octobre à janvier et de mai à juillet.

Les modifications vaginales sont assez semblables, bien que moins marquées, à celles observées chez la chienne. L'épithélium vaginal réduit à quelques couches cellulaires au cours du di-œstrus, s'épaissit en phase œstrogénique pour atteindre une épaisseur de 20 couches, et davantage, dont les plus superficielles sont kératinisées.

6.8.7. Le cycle œstral de la lapine

La lapine ne présente pas de cycle sexuel au sens strict du mot. L'âge de la puberté varie suivant les races mais également en fonction du moment de la naissance. Dans la nature, les sujets nés en automne atteignent la puberté vers l'âge de 5 mois alors que ceux nés au printemps ne l'atteignent que vers 8 mois. En élevage, la puberté se situe plus précocement aux alentours de la 12^{ème} semaine. Les femelles ne sont cependant mises à la reproduction qu'à partir de la 16-17^{ème} semaine (4 mois).

L'activité sexuelle est, en principe, continue chez la lapine domestique bien que l'on observe souvent une tendance à un anoestrus saisonnier (en été dans certaines régions, en hiver dans d'autres régions) si les conditions écologiques ne sont pas parfaitement équilibrées.

Chez la lapine sauvage, l'activité sexuelle est surtout marquée pendant la période qui va de février à mai. D'après Hammond la meilleure période de fertilité se

situe entre avril et juillet. Elle est irrégulière d'août à septembre et c'est à cette époque que les portées sont généralement les moins nombreuses.

En dehors de l'œstrus, la lapine accepte le mâle de façon pratiquement permanente. Lors d'accouplement dirigé, l'appréciation du moment optimal de saillie (**réceptivité de la lapine**) repose sur l'estimation visuelle de la couleur de la vulve (reflet du taux œstrogénique plasmatique).

L'ovulation est déclenchée par l'accouplement. Le taux de la LH s'élève dans les 10 minutes qui suivent l'accouplement et est maximal 1 à 2 heures après. L'ovulation survient **10 à 12 heures après celui-ci**. La durée de la **gestation** est en moyenne de **30 à 32 jours** (les lapereaux ne sont pas viables en cas de gestation durant moins de 29 jours) et la mise au mâle peut avoir lieu dans les jours qui suivent l'accouchement. Il est préférable, de placer la femelle dans la cage du mâle et non l'inverse: la territorialité marquée de la femelle pouvant être à l'origine de rudes combats.

En cas de gestation, les corps jaunes persistent durant l'intégralité de celle-ci. Il n'y a pas de relais placentaire pour la sécrétion de progestérone.

En cas de non fécondation, il s'installe une période d'œstrus de quelques jours correspondant au temps séparant la dégénérescence d'un lot de follicules de la maturation de la vague suivante.

Faisant partie du groupe des femelles à **ovulation provoquée**, la lapine présente également le phénomène de la **pseudo-gestation**. La fécondité est particulièrement favorable après cette dernière comme après le post-partum. En cas de saillie non fécondante avec ovulation, un corps jaune dit de pseudogestation se met en place sur l'ovaire et y reste 15 jours. L'ovulation peut être provoquée par injection intra-veineuse de 25 à 50 U d'hCG ou par une injection intramusculaire de gonadolibérine (GnRH). Faire saillir une lapine représente le point de départ de tout élevage. Le point de départ est fonction de l'âge et du poids, six à sept mois représentent le minimum indispensable. Chez les sujets d'élite il est préférable d'attendre plus longtemps, environ 9 mois. Le poids adulte représente une meilleure indication et, à cet égard, la précocité, représente un avantage appréciable.

La durée d'utilisation d'une reproductrice sera fonction du nombre de portées annuelles, une femelle assurant cinq portées par an sera, en principe, éliminée après 2 ans à 2 ans et demi tandis que l'on peut attendre un an de plus si la cadence reproductrice est moins rapide.

La fécondité de la lapine est en partie dépendante des conditions d'accouplement; dans l'élevage en liberté il faut compter en principe un mâle pour 8 à 12 femelles; lors d'accouplement dirigé il faut, rappelons le, placer la lapine dans la cage du mâle et non l'inverse et veiller à éviter toute excitation susceptible de provoquer de la nervosité. Si tout se passe normalement, l'accouplement a lieu au bout de très peu de temps et on peut retirer la lapine. Comme une ovulation peut être déclenchée par excitation entre lapines, il est nécessaire, en reproduction contrôlée, de séparer les reproducteurs à l'âge de 3 à 4 mois.

6.9. Modifications histo-physiologiques au cours du cycle sexuel

6.9.1. Modifications histo-physiologiques de l'ovaire

Au cours du cycle sexuel, plusieurs modifications histo-physiologiques se produisent notamment ceux de la structure de l'ovaire. Chez la vache, pendant le pro-oestrus, les ovaires sont plus gros que pendant le dioestrus alors qu'ils sont ramollis et portent un follicule mûr (2 cm) facilement palpable par exploration rectale durant l'oestrus. Pendant le métoestrus, il y a début du développement du corps jaune non décelable à la palpation. Celui-ci devient palpable en dioestrus puisqu'il arrive à sa période d'état (2 – 2,5 cm).

6.9.2. Modifications histo-physiologiques de l'oviducte

Le volume et la composition biochimique des sécrétions de l'oviducte notamment en protéines, lipides, acides aminés et acide lactique varient pendant le cycle.

6.9.3. Modifications histo-physiologiques de l'utérus

Au cours du cycle, la muqueuse utérine présente des modifications structurales assez différentes suivant les espèces animales.

Elles se traduisent par :

- ✓ La congestion,
- ✓ L'hypertrophie de l'organe,
- ✓ La sécrétion glandulaire qui servirait de matériel nourricier aux spermatozoïdes en leur conférant leur capacité fertilisante ou capacitation indispensable à la fécondation ultérieure.

6.9.4. Modifications histo-physiologiques du vagin

Chez la femelle de certaines espèces animales, l'épithélium vaginal subit des modifications périodiques en rapport avec le cycle œstral. Ces variations sont aisément reconnaissables par la technique des frottis vaginaux et sont particulièrement évidentes chez les rongeurs, chez la chienne et chez la femme et mises à profit pour l'appréciation du cycle sexuel. Elles se caractérisent globalement par la disparition des polynucléaires au début du pro-œstrus et leur réapparition après l'ovulation et par la présence exclusive de cellules kératinisées au moment de l'œstrus.

Chez la **jument**, la muqueuse vaginale, pâle et faiblement vascularisée lors de l'interoestrus, se congestionne, devient œdémateuse lors du pro-œstrus et de l'œstrus. Les sécrétions vaginales augmentent progressivement du début à la fin de l'œstrus. L'épithélium de surface s'épaissit en phase œstrale et se trouve envahi de nombreux leucocytes. Le pH vaginal tend vers l'alcalinité au moment de l'ovulation. Le post-œstrus et le dioestrus sont marqués par l'abondance des polynucléaires.

Chez la **vache**, les modifications de la muqueuse du vagin antérieur sont superposables à celles observées au niveau du cervix. Les sécrétions vaginales sont très abondantes lors de l'œstrus et le frottis vaginal à cette période montre quelques cellules kératinisées, de grandes cellules épithéliales et de nombreux leucocytes. Ceux-ci diminuent en phase post-œstrale tandis que les grandes cellules épithéliales restent prédominantes jusqu'au 8^{ème} jour. Le pourcentage des cellules kératinisées augmente dès le 9^{ème} jour et reste élevé jusque vers le 16^{ème} jour. Ces modifications ont pu être reproduites chez les vaches ovariectomisées et soumises à l'action des œstrogènes et de la progestérone. Le frottis vaginal ne présente guère d'utilité pour suivre le cycle œstral chez la vache.

Chez la **brebis** et la **chèvre**, les modifications sont assez semblables à celles observées chez la vache : mucus abondant et quelques cellules kératinisées lors de l'oestrus, mucus épais, cellules kératinisées et neutrophiles abondants au cours du dioestrus. Le frottis vaginal présente peu d'intérêt chez ces espèces.

Chez la chienne, l'épithélium vaginal pseudo-stratifié présente divers types de cellules :

- ✓ Cellules parabasales, rondes ou ovalaires, à noyau volumineux entouré d'un cytoplasme assez dense.
- ✓ Cellules intermédiaires, de grande taille, à cytoplasme abondant et à noyau dense.
- ✓ Cellules superficielles de contour angulaire, à noyau pycnotique.
- ✓ Cellules kératinisées et anucléées.



Figure 145 : Les cellules de l'épithélium vaginal observables sur un frottis vaginal.

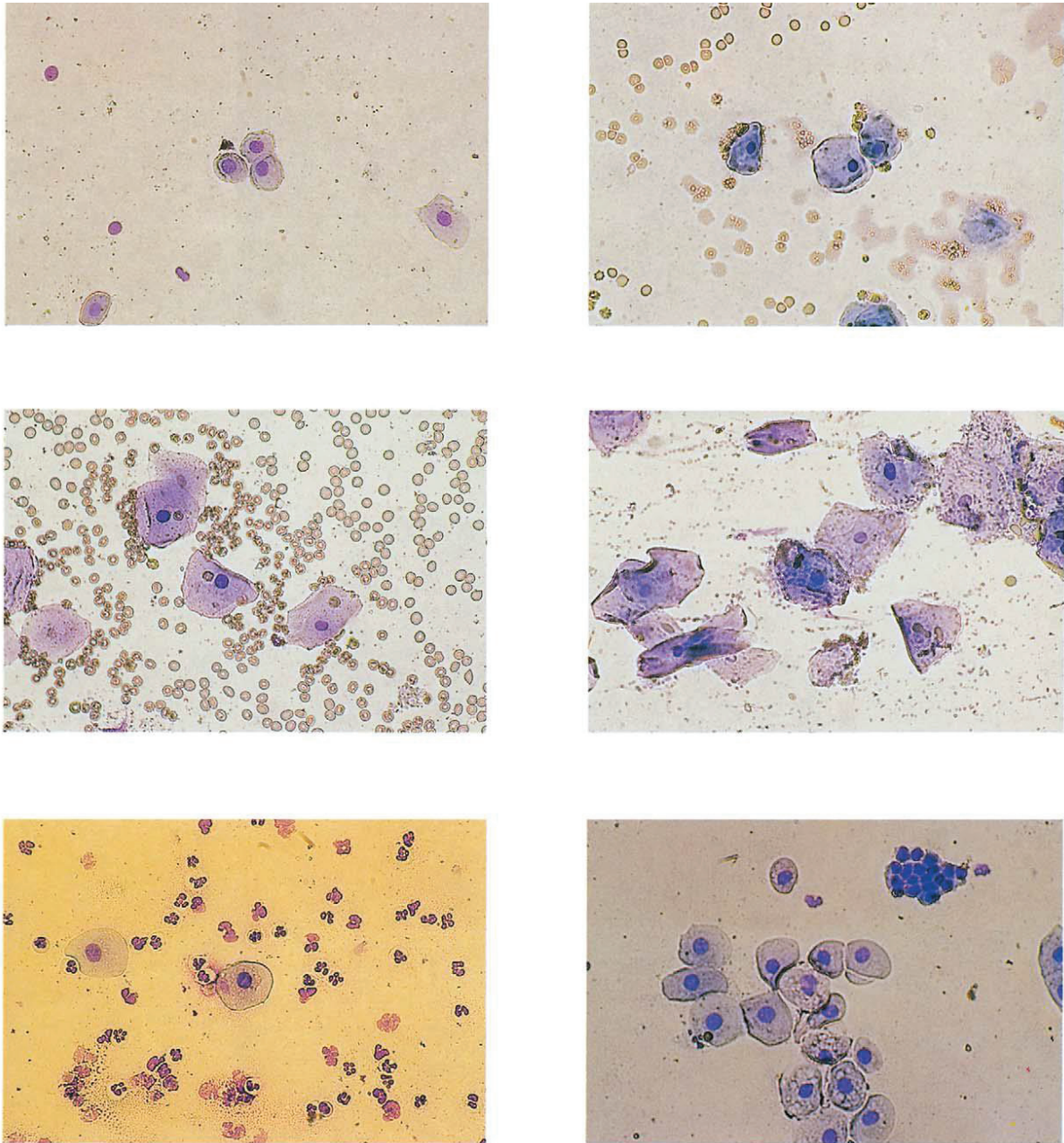


Figure 146 : Photomicrographie des cellules vaginales durant les différents stades du cycle œstral. Les frottis ont été colorés au Wright–Giemsa stain.

L'épithélium est réduit à deux ou trois couches de cellules lors du dioestrus, il s'épaissit considérablement lors du pro-œstrus par prédominance des cellules intermédiaires. Les hématies sont également visibles. Les cellules superficielles se kératinisent, leur noyau devient pycnotique puis elles desquament d'autant plus facilement et intensément qu'on se rapproche de l'œstrus.

A ce moment, les leucocytes sont absents du frottis vaginal. Ils réapparaissent en même temps que les cellules épithéliales nucléées lors du métoestrus. Le frottis d'anoestrus est pauvre en cellules, mais renferme de nombreux leucocytes.

Il est à noter l'existence de cellules spécifiques du métoestrus appelées *foam-cells* et *metoestrus cells*. Toutes les deux sont des cellules intermédiaires ; les premières présentent un cytoplasme qui contient de nombreuses vacuoles (foam=mousse : aspect de mousse dans les cellules) ; les secondes contiennent des PMN (poly-morpho-nucléaires) inclus dans le cytoplasme.

L'examen du frottis vaginal chez la chienne est utilisable pour suivre le cycle œstral mais n'est d'aucune utilité pour le diagnostic de gestation.

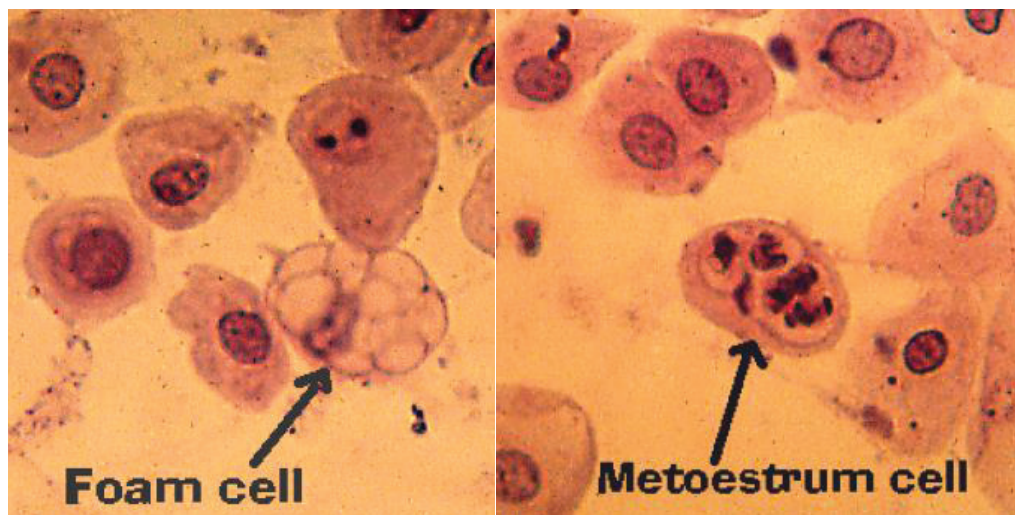


Figure 147 : Cellules spécifiques du métoestrus.

Bibliographie

Bay K, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. (2011). Testicular descent: INSL-3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nature Rev Urol* 8, 187-196.

Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M. 1990. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 348, 48–450.

Derouin-Tochon F, Beltramo M, Decourt C, Fleurot R, Gérard N, Pinet-Charvet C, Martinet S, Robert V, Taragnat C, Tillet Y, Duittoz A. (2019). L'ovulation chez les mammifères. *INRA Prod Anim* 32, 445-460.

Drion P, Beckers JF, Derivaux J, Hanzen C, Ectors F. (2002). Physiologie de la reproduction. Université de Liège. Faculté de Médecine vétérinaire.

Evans HE, de Lahunta A. (2013). *Miller's anatomy of the dog*, 4th ed. Elsevier.

Faraj J. (2015). Apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire dans les troubles de la différenciation sexuelle. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Royaume du Maroc, 221 p.

Grinspon RP, Rey RA. (2019). Molecular Characterization of XX Maleness. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 6089.

Hafez ESE, Hafez B. (2000). *Reproduction in farm animals*, 7th ed. Wiley-Blackwell.

Hammes A, Guo JK, Lutsch G, Leheste JR, Landrock D, Ziegler U et al. (2001). Two splice variants of the Wilms'tumor 1 gene have distinct functions during sex determination and nephron formation. *Cell* 106, 319-329.

Joe Bearden H, Fuquay JW, Willard ST. (2004). *Applied animal reproduction*, 6th ed. Prentice Hall PTR.

Kuttenn F, d'Acremont MF, Mowszowicz I. (2003). *Anomalies de la différenciation sexuelle*. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie- Nutrition, 10-033-A-10 p 26.

Lin L, Achermann JC. Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development. (2008) *Sexual Development* 2 (4–5) 200-209.

Mermillod P, Marchal R. (1999). La maturation de l'ovocyte de mammifères. *Med Sci (Paris)*, 15 (2), 148-156

- Paget S. (2001). Etude cytogénétique et moléculaire d'un cas d'intersexualité chez le chien et le cheval. Thèse d'exercice, Université Paul Sabatier - Toulouse III, 200 p.
- Pannetier M, Fabre S, Batista F et al. (2006). FOXL2 activates P450 aromatase gene transcription: towards a better characterization of the early steps of mammalian ovarian development. *J Mol Endocrinol* 36 (3), 399–413.
- Rey R, Josso N, Racine C. Sexual Differentiation. [Updated 2020 May 27]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
- Rice W. (1996). Evolution of the Y sex chromosome in animals. *Bioscience* 46, 331-43.
- Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, et al. (2004). Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet A* 127, 249-57.
- Sekido R, Bar I, Narvaez V et al. (2004). SOX9 is upregulated by the transient expression of SRY specifically in Sertoli cell precursors. *Developmental Biology* 274 (2), 271–279.
- Sekido R, Lovell-Badge R. (2008). Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature* 453 (7197), 930–934.
- Senger PL. *Pathways to pregnancy and parturition*. 2005. 3^{ème} ed. Current Conceptions, Inc.
- Tevosian SG, Albrecht KH, Crispino JD, Fujiwara Y, Eicher EM, Orkin SH. (2002). Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expression in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2. *Development* 129, 4627–4634.
- Wilhelm D, Englert C. (2002) The Wilms tumor suppressor WT1 regulates early gonad development by activation of Sf1. *Genes & Development* 16 (14), 1839–1851.

Sitographie :

Library of Reproduction Images (LORI: <http://lorimainsection.blogspot.ca>)

Ludivine Pasquier. Définitions Propédeutique : ensemble des techniques d'examens
<https://slideplayer.fr/slide/3966384/>

Jean-Loup Huret, Claude Leonard, John RK Savage. (2000) MRC Radiation,
Genome Stability Unit, Harwell, Didcot, OX11 0RD, UK
<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>

Ryan Jennings, Christopher Premanandan. (2020). Veterinary histology. The Ohio
State University College of Veterinary Medicine.
<https://ohiostate.pressbooks.pub/vethisto/chapter/13-the-ovary/>

Visual guides of animal reproduction: canine reproductive guide:
https://visgar.vetmed.ufl.edu/en_canrep/ovaries/ovaries.html

<http://nico8386.free.fr/cours/BA/Embryog%E9n%E8se%20-%20Organogen%E8se/Organogen%E8se/12%20Syst%E8me%20g%E9nital.doc>

<http://www.embryology.ch/francais/ugenital/diffmorpho01.html>

<https://veteriankey.com/testes-and-scrotum/>

<https://www.aquaportail.com/definition-1995-ovipare.html>

<http://www.usa-gardening.com/hatching-chicken-eggs/chicken-embryo-development.html>

<https://imgur.com/a/OifpM?gallery>

<https://monjardindidees.fr/zoom-sur-le-guppy/>

<https://veteriankey.com/male-reproductive-system-2/>