

Embryogenèse et reconnaissance maternelle de la gestation

Prof. Sana HIRECHE

Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

- Lors de sa descente vers l'utérus, le zygote utilise la sécrétion tubaire comme source de nutriment
- Composition biochimique des sécrétions homogènes entre les différentes espèces

Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

- Une grande tolérance entre espèces quant aux possibilités embryotrophiques
- *La segmentation de l'œuf est possible dans les trompes d'une femelle d'une autre espèce*

Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

- La culture du zygote à partir de la fécondation conduit à des pertes rapides de viabilité (hamster) ou un arrêt de développement (souris, ovins)
- L'arrêt se produit au moment où normalement durant le transit tubaire, se met en route le génome embryonnaire

Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

- Les sécrétions tubaires jouent un rôle fondamental dans le développement de l'œuf
- Le milieu tubaire est peu favorable au développement prolongé de l'embryon puisque si les œufs sont maintenus dans l'oviducte, ils *dégénèrent*

Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

- Il n'existe pas d'implantation tubaire

Motricité utérine et positionnement des œufs

Motricité utérine et positionnement des œufs

- Arrivés dans l'utérus, 2 à 7 jours après l'ovulation, le ou les blastocystes se répartissent dans l'utérus ou les cornes utérines

Motricité utérine et positionnement des œufs

- Chez les espèces *polytoques*, on observe une distribution régulière des sites d'implantation

Motricité utérine et positionnement des œufs

- L'équidistribution des sites d'implantation dépend de l'activité contractile du myomètre

Motricité utérine et positionnement des œufs

- Activité contractile du myomètre
- Sous la dépendance des catécholamines chez la rate

Motricité utérine et positionnement des œufs

- Le traitement des rates par des antagonistes des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques au moment du transport des blastocystes dans l'utérus rend le myomètre quiescent et désorganise la distribution des embryons

Motricité utérine et positionnement des œufs

- Induction de la motricité
- Déclenchement de la motricité associé au déplacement du blastocyste:
 - Prostaglandines
 - Œstradiol

Motricité utérine et positionnement des œufs

- Progestérone
- Les contractions restent localisées
- L'impossibilité pour les contractions de se développer

Motricité utérine et positionnement des œufs

- La **période embryonnaire** avant que ne débute l'implantation
 - Succession de *divisions cellulaires*
 - Apparition des premières *différenciations* qui vont conduire au *stade blastocyste* : stade auquel *l'implantation* a lieu

Développement de l'œuf

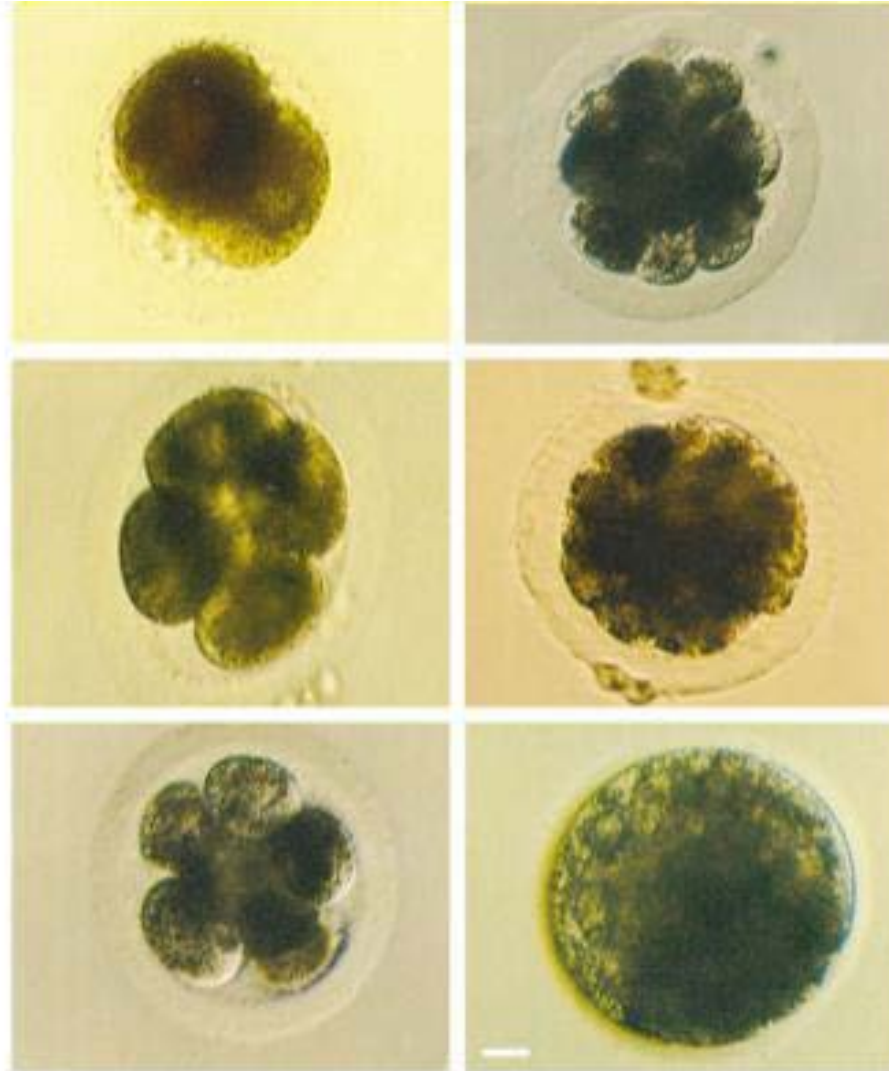
- Sitôt la fécondation survenue, l'œuf entreprend une série de divisions mitotiques
- Le premier clivage survient environ 30 heures après la saillie chez la chèvre, 30 à 40 heures chez la brebis

Développement de l'œuf

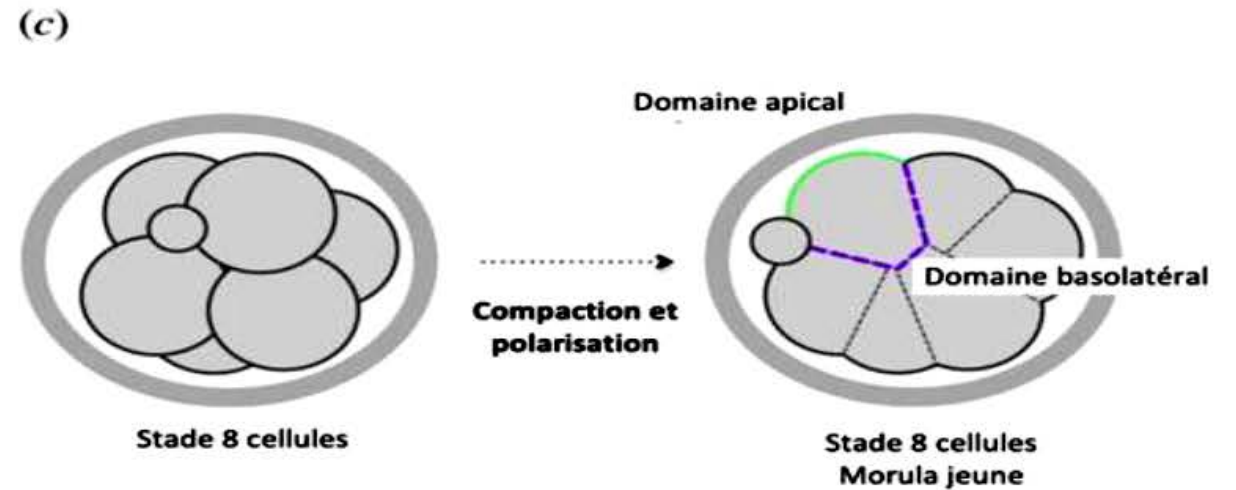
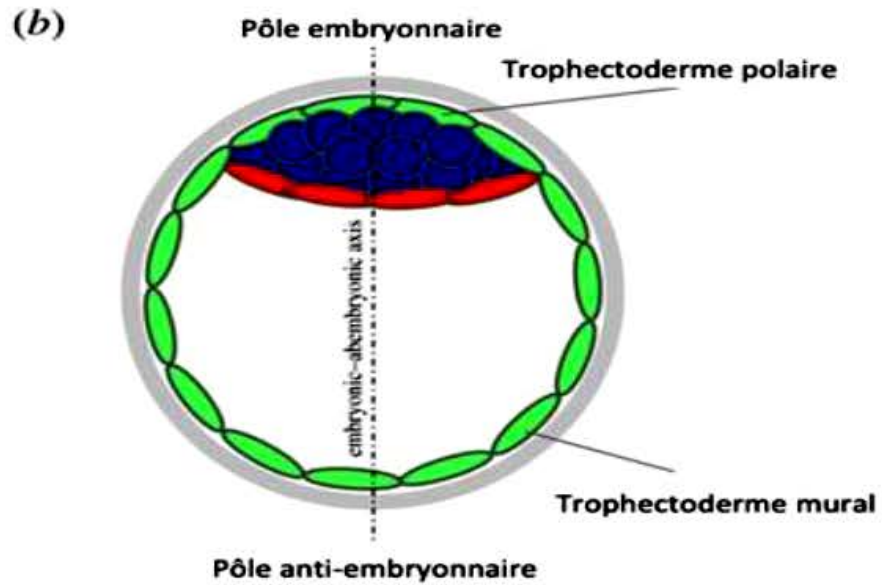
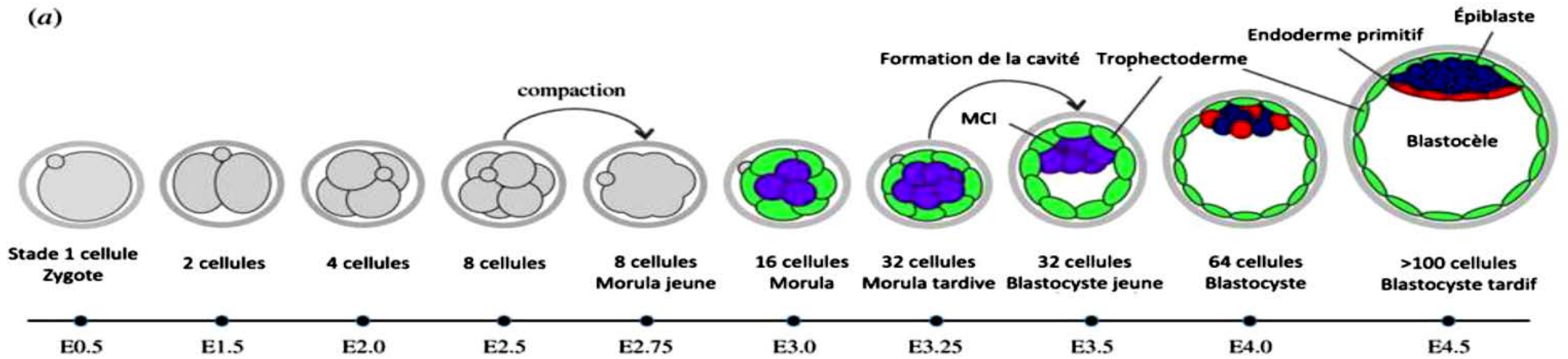
- La première mitose du zygote donne lieu à la formation de deux cellules embryonnaires ou **blastomères**
- Chaque blastomère renferme le nombre normal de chromosomes caractéristiques de l'espèce, la moitié dérivant de l'ovule, l'autre moitié du spermatozoïde

Développement de l'œuf

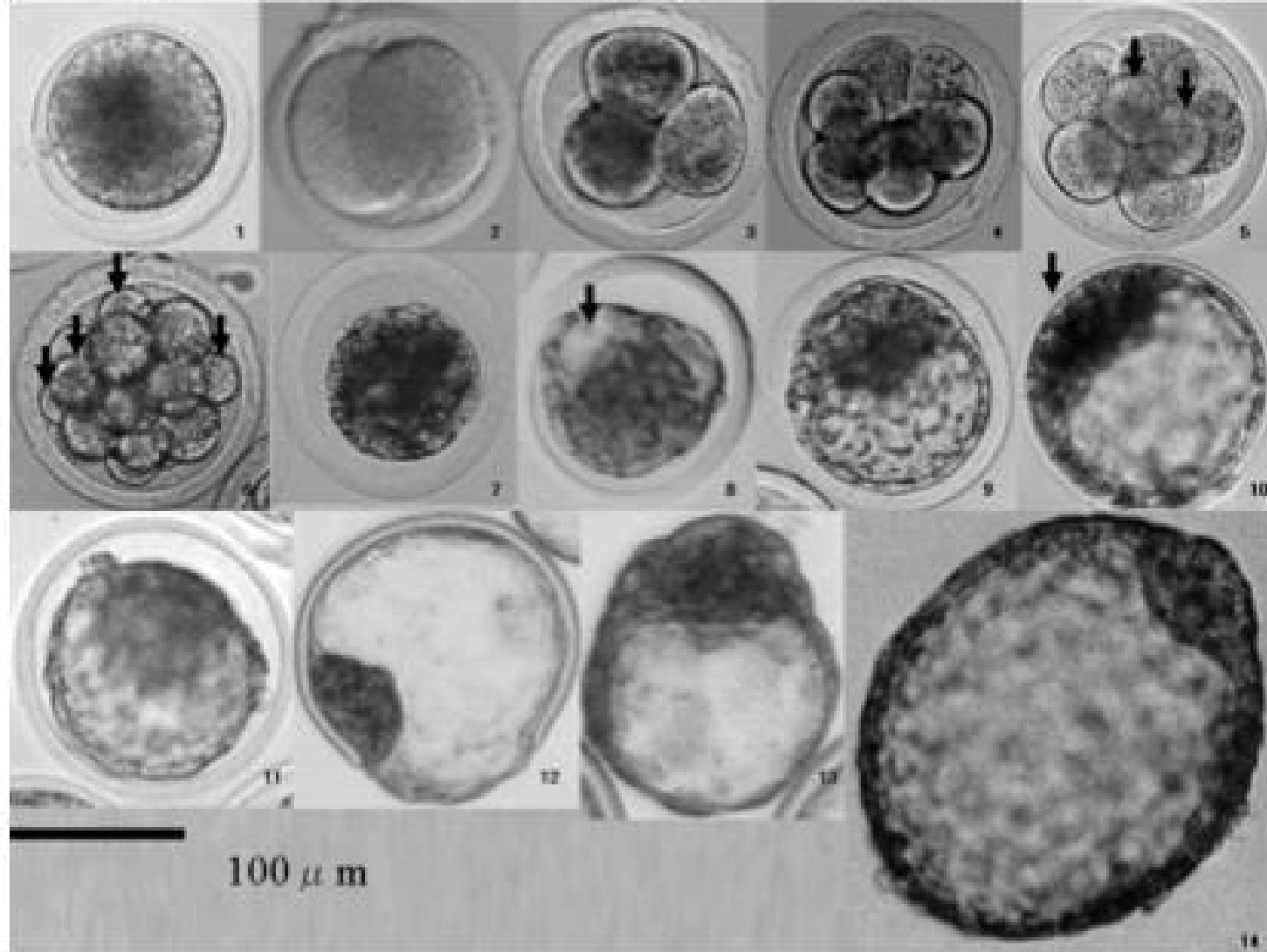
- Les divisions se succèdent donnant successivement 4 – 8 – 16 – 32 blastomères de plus en plus petits au fur et à mesure qu'ils se multiplient.
- Il se forme une véritable boule cellulaire appelée morula



Embryons équins après injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) avant transfert (Morris, 2018)
a) Stade 2 cellules b) Stade quatre cellules c) Stade huit cellules d) Stade 16 cellules e) Stade morula f) Stade blastocyste (Morris, 2018)



Premières divisions et blastulation d'un embryon de souris (Mihajlović and Bruce, 2017)



Embryons bovins pré-implantatoires collectés après super-ovulation (Ushijima et al., 2009)

1) Zygote 2) Stade 2 cellules 3) Stade 3-4 cellules 4) Stade 5-8 cellules 5) Stade 9-16 cellules 6) Stade morula 7) Stade morula compactée 8) Blastocyste jeune 9) Blastocyste 10) Blastocyste expansé 11) Blastocyste collapsé 12) Blastocyste en cours d'éclosion 13) Blastocyste ayant éclot 14) Blastocyste ayant éclot et expansé

Développement de l'œuf

- Le stade de 16-32 blastomères est atteint vers **la fin du 4^{ème}** jour chez la **vache** et la **jument** et à ce moment qu'est franchie la jonction utéro-tubaire
- Le passage de l'œuf du milieu tubaire au milieu utérin se réalise entre les stades de 8-16 blastomères chez la **brebis**

Développement de l'œuf

- Lors de son transit tubaire l'œuf incorpore des aminoacides et synthétise une quantité considérable de RNA

Développement de l'œuf

- Au stade de 8 cellules, les blastomères légèrement inégaux, se distinguent en micromères et macromères
 - ICM : cellules internes, apolaires, constituent l'ébauche du bouton embryonnaire
 - Trophoblaste : cellules externes, polarisées plus hautes
 - Donnera le chorion à partir duquel se formera le placenta

Implantation

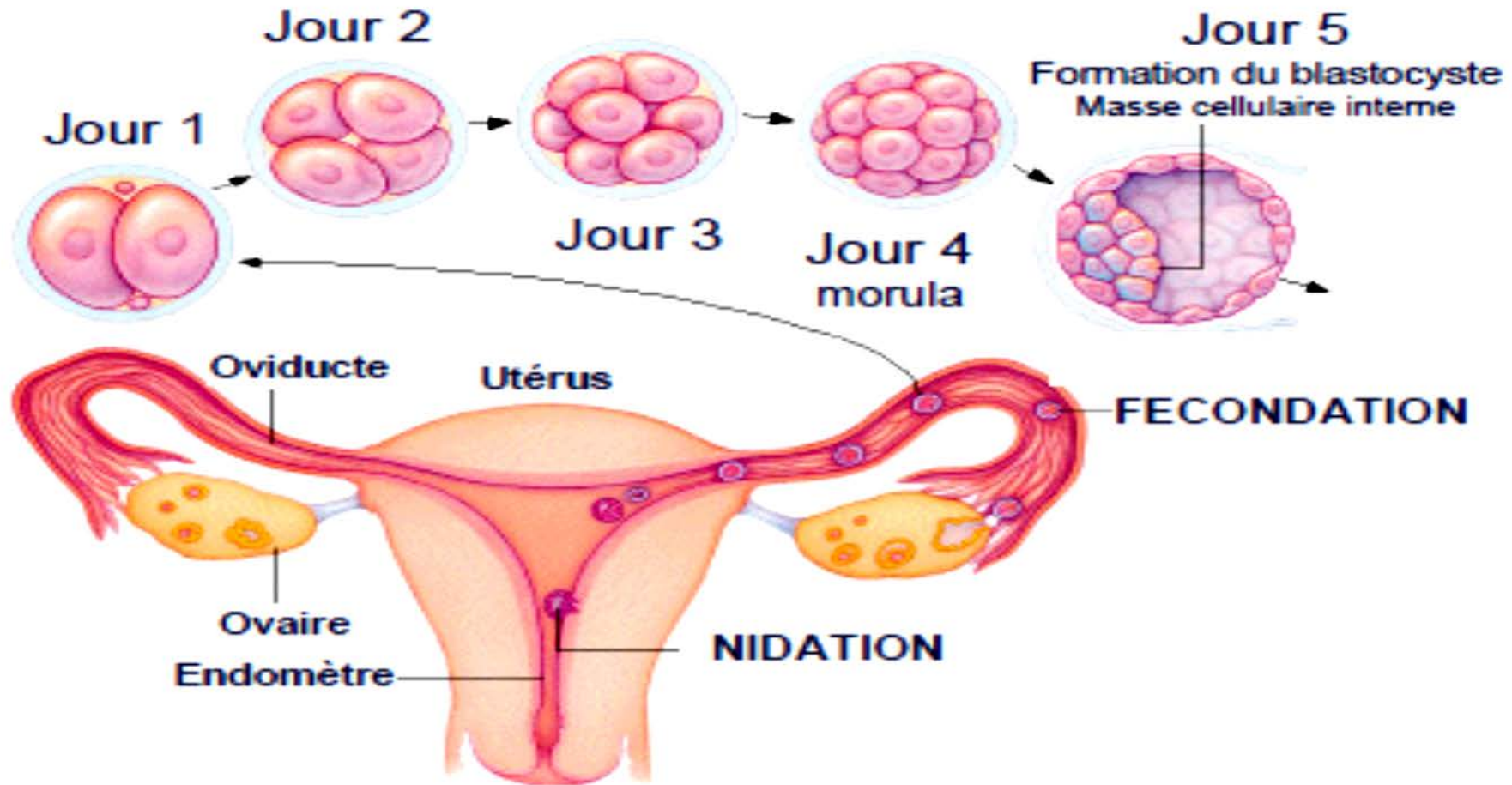
Implantation de l'œuf

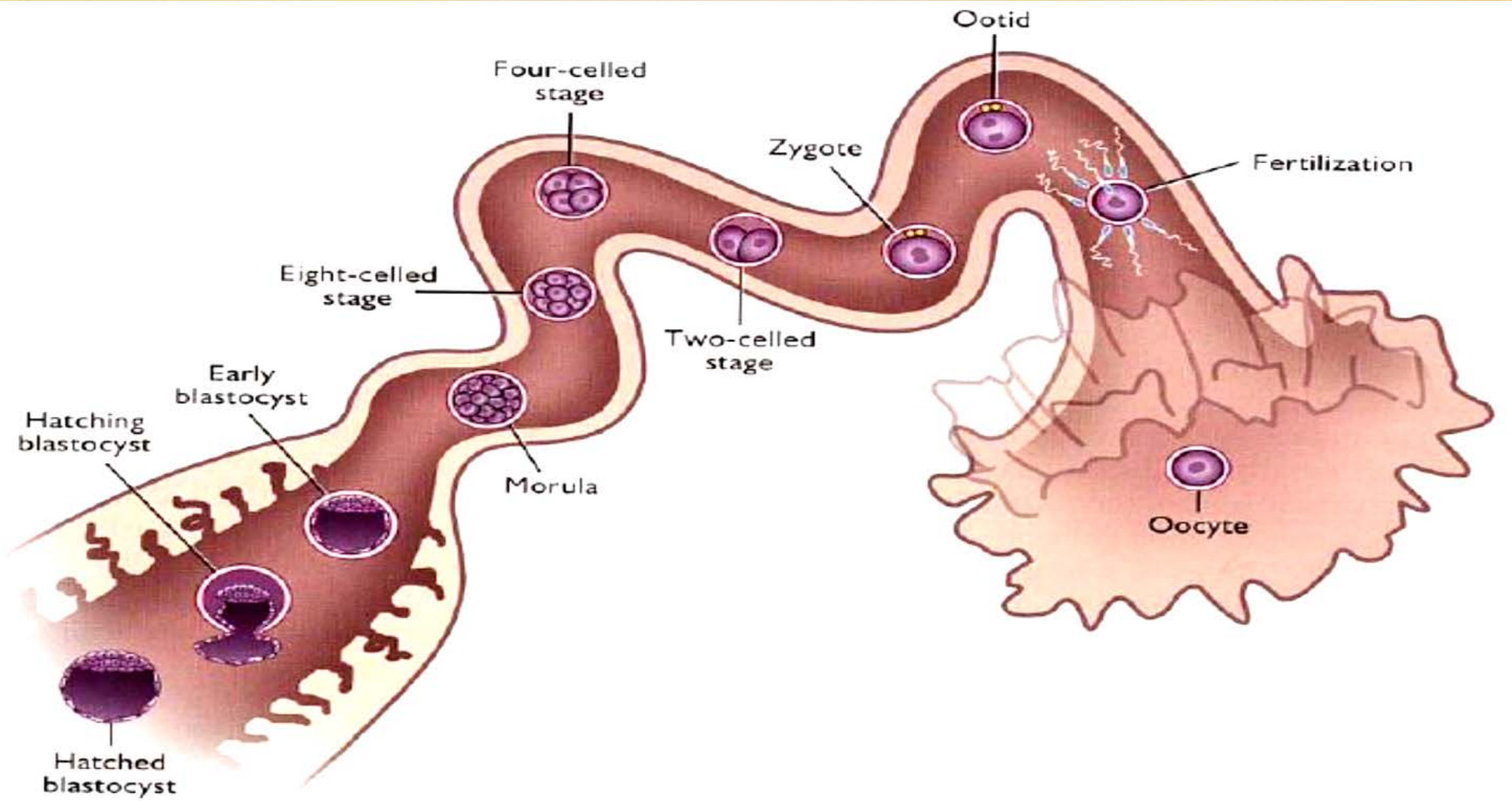
- Nutrition et protection des embryons
- Synchronisation précise entre le stade de **développement du blastocyste** et la **réceptivité utérine**

Aspects anatomiques et cellulaires de l'implantation

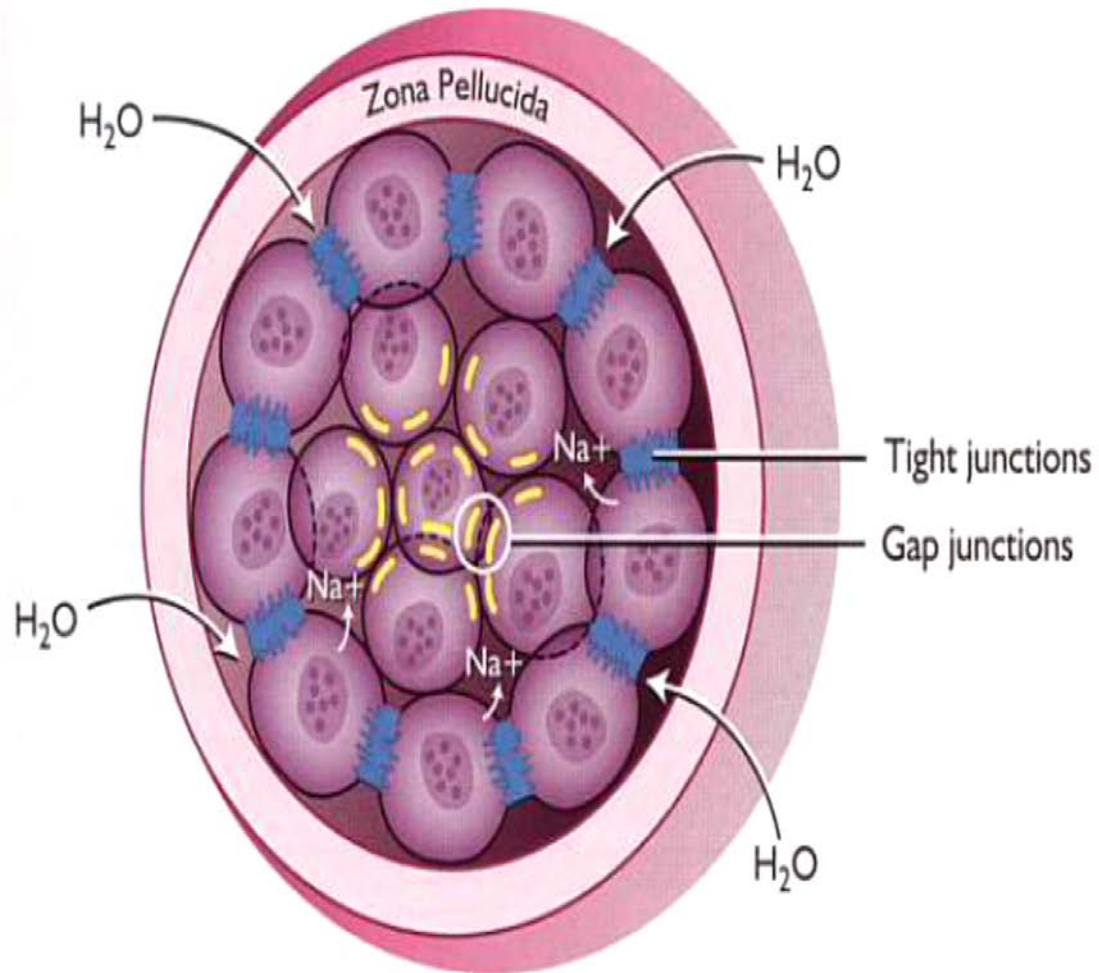
- Le stade *blastocyste* est défini par la présence d'une cavité centrale, le *blastocèle*, complètement entouré par une assise cellulaire appelée *trophectoderme* ou *trophoblaste* et un petit groupe de cellules situé sous le trophoctoderme : *masse cellulaire interne* (1/4 des cellules du blastocyste au début)

Segmentation et migration des ovocytes vers l'utérus

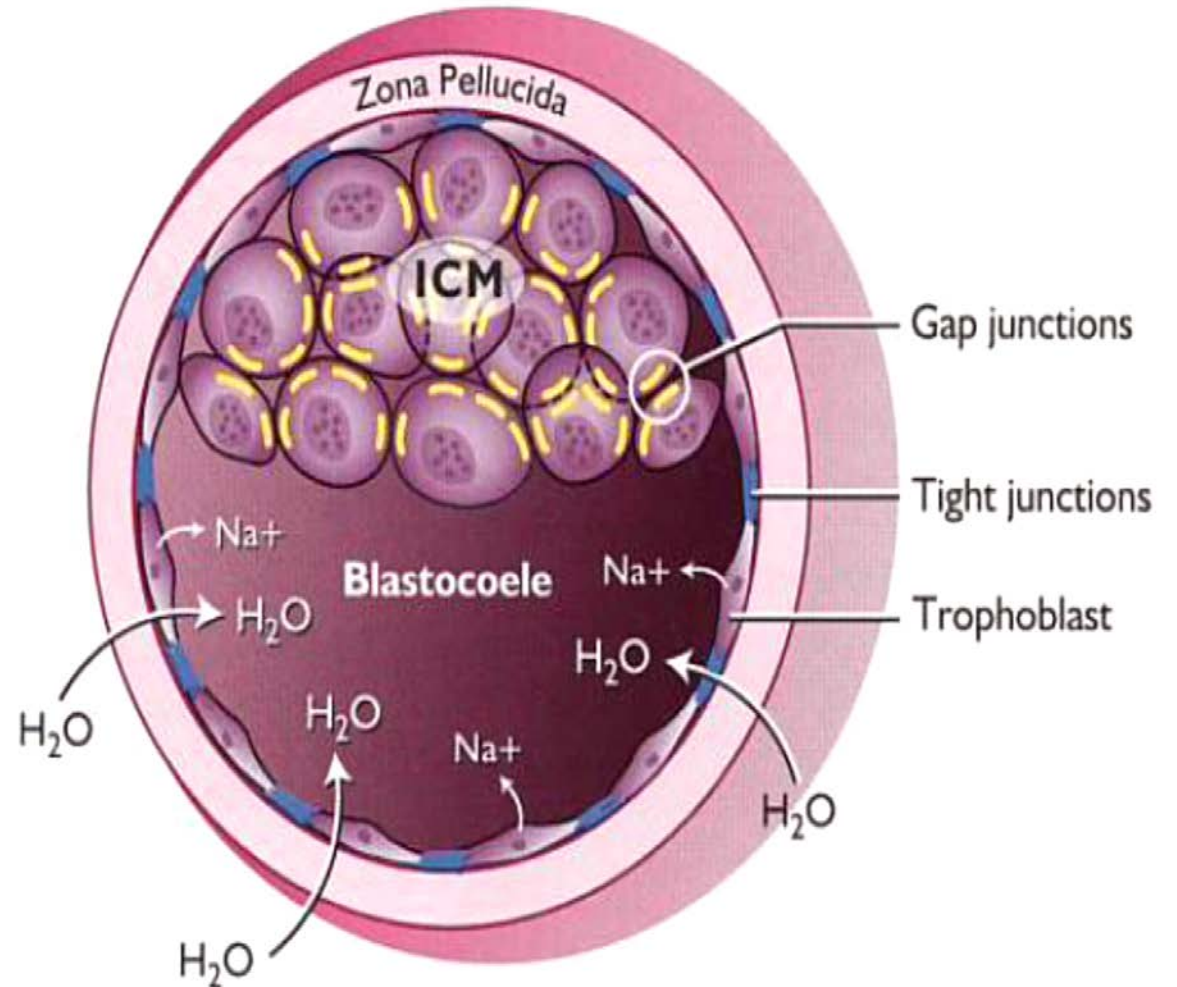




Morula



Early blastocyst

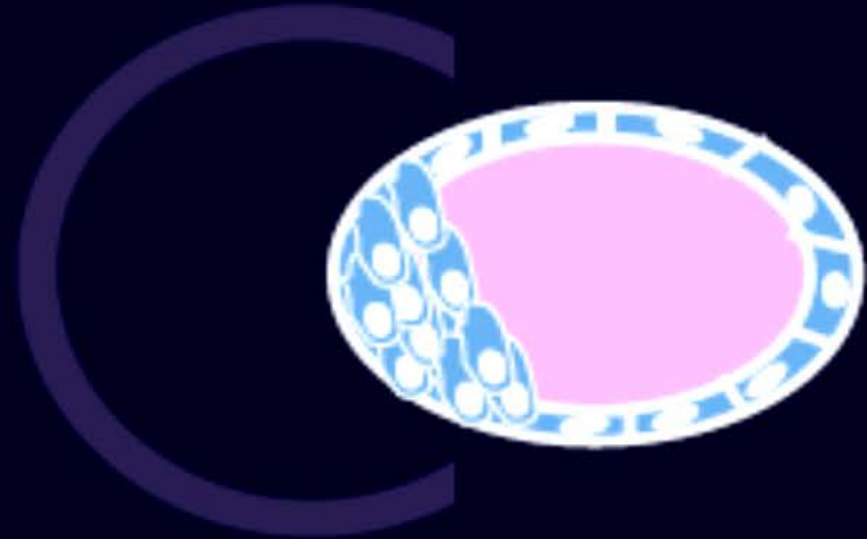


Rupture de la zone pellucide

Zone pellucide



HATCHING

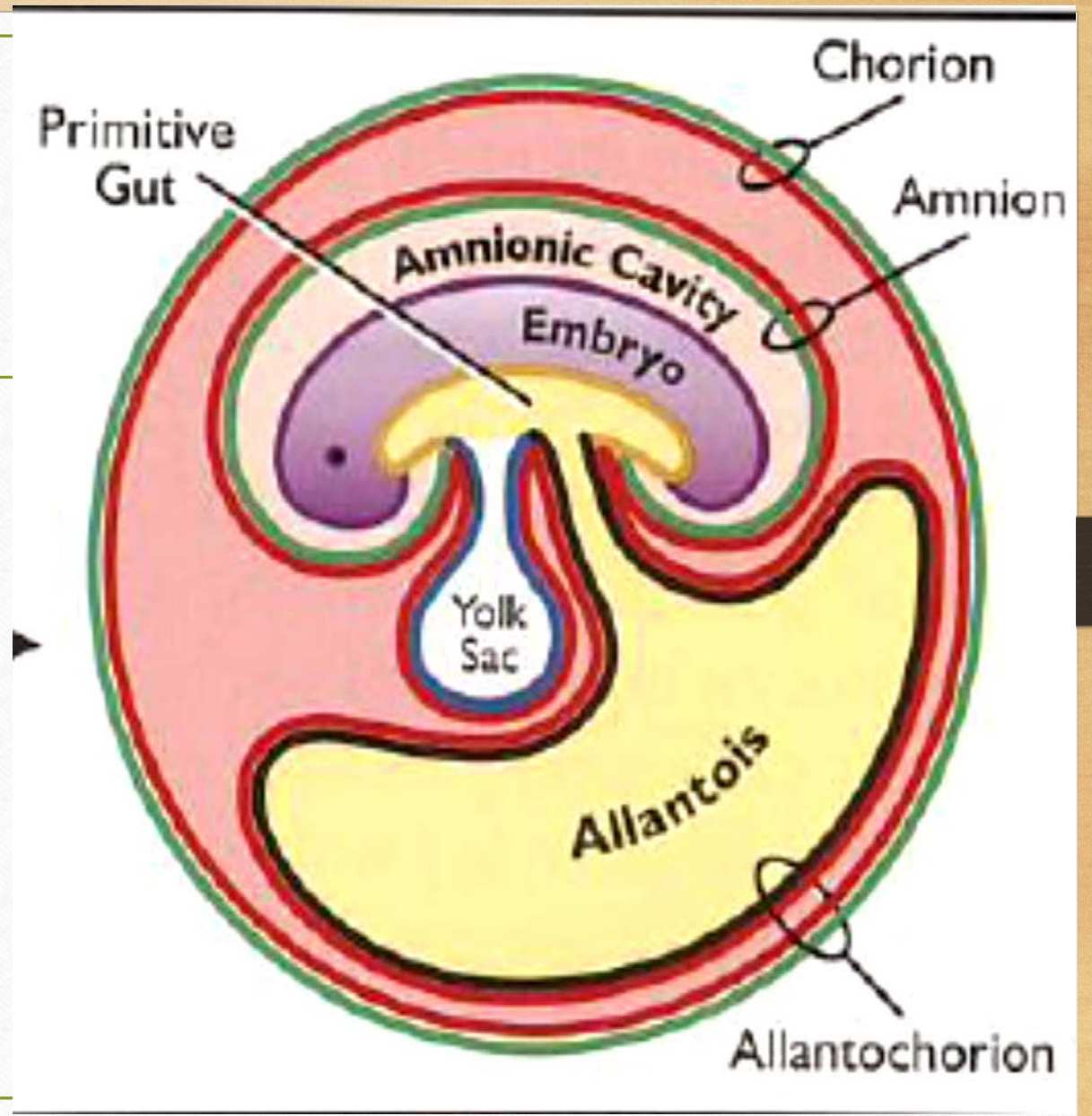
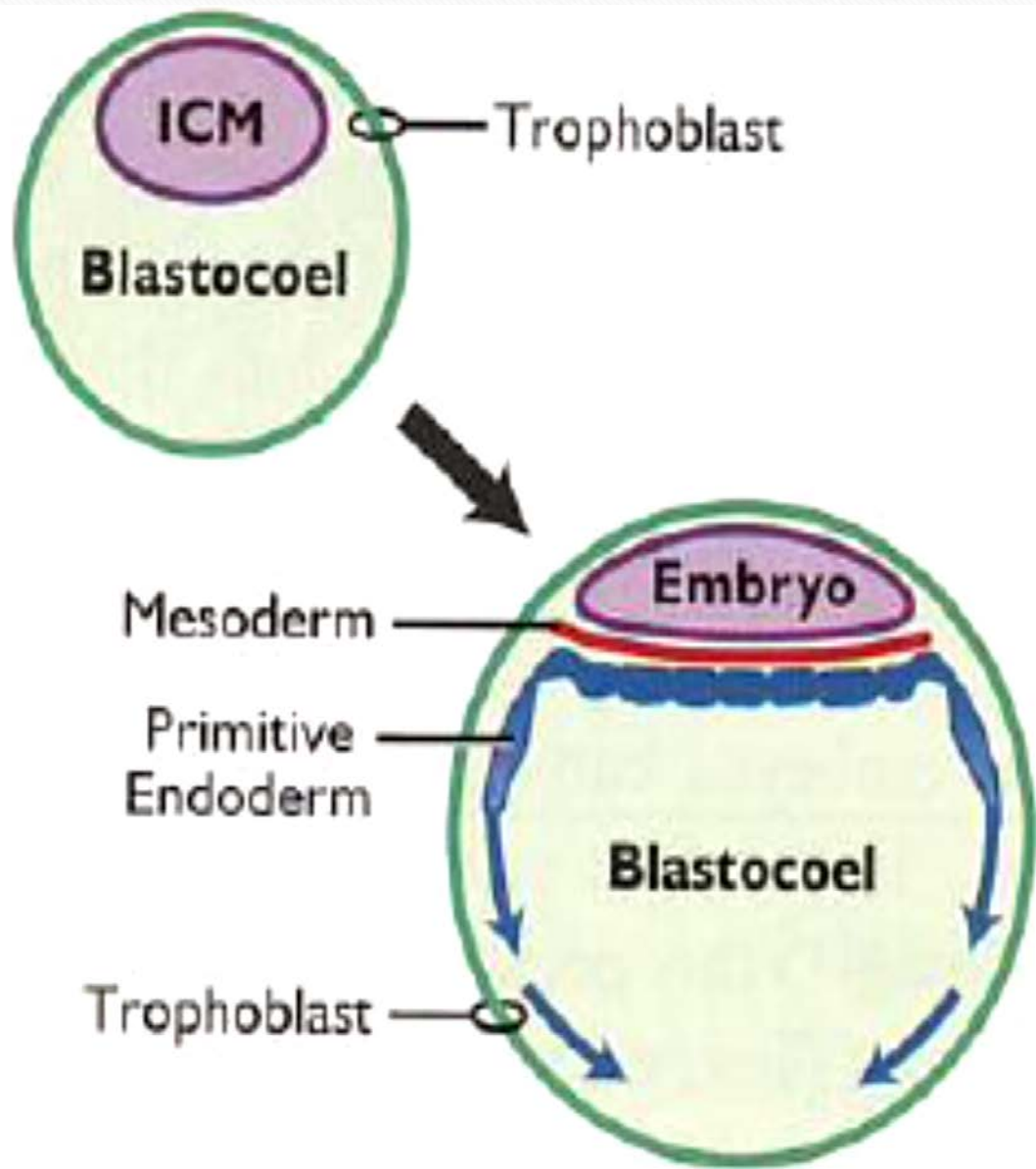


<u>Species</u>	<u>2-cell</u>	<u>4-cell</u>	<u>8-cell</u>	<u>Morula</u>	<u>Blastocyst</u>	<u>Hatching</u>
bitch*	3-7d	—	—	—	—	13-15d
cow	24h	1.5d	3d	4-7d	7-12d	9-11d
ewe	24h	1.3d	2.5d	3-4d	4-10d	7-8d
mare	24h	1.5d	3d	4-5d	6-8d	7-8d
queen	—	—	—	5d	8d	10-12d
sow	14-16h	1.0d	2d	3.5d	4-5d	6d
woman	24h	2d	3d	4d	5d	5-6d

*Recall from Figure 7-4 that ovulation and fertilization occur during a 6-7 day period during estrus.

Aspects anatomiques et cellulaires de l'implantation

- Le **trophectoderme** est responsable de l'**implantation**
- La **masse cellulaire interne** est à l'origine des **feuilletts embryonnaires** :
 - Endoderme
 - Ectoderme
 - Mésoderme



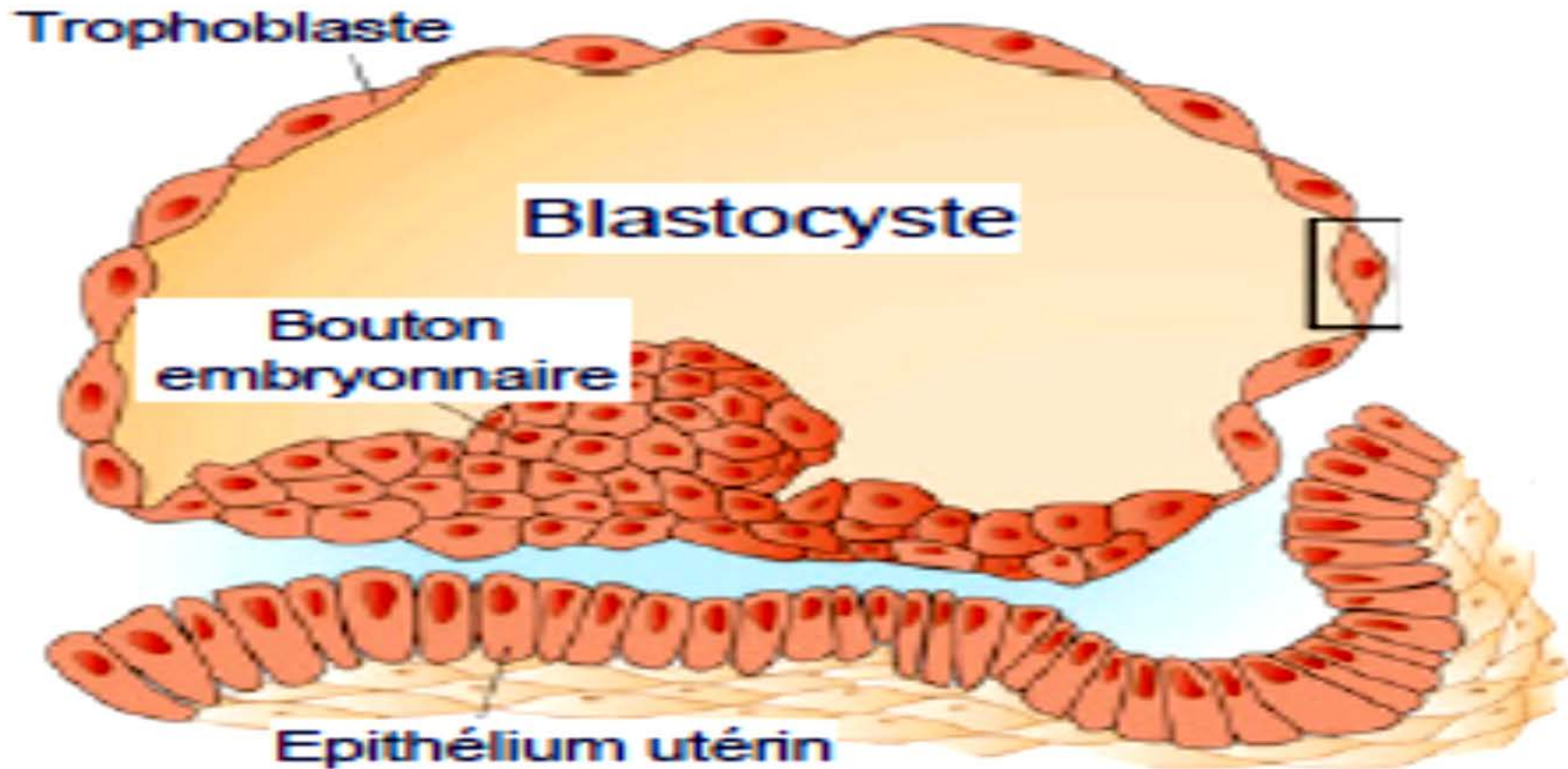
Aspects anatomiques et cellulaires de l'implantation

- Les modalités de l'implantation du blastocyste sont variables parmi les mammifères
- Caractéristiques communes à toutes les espèces

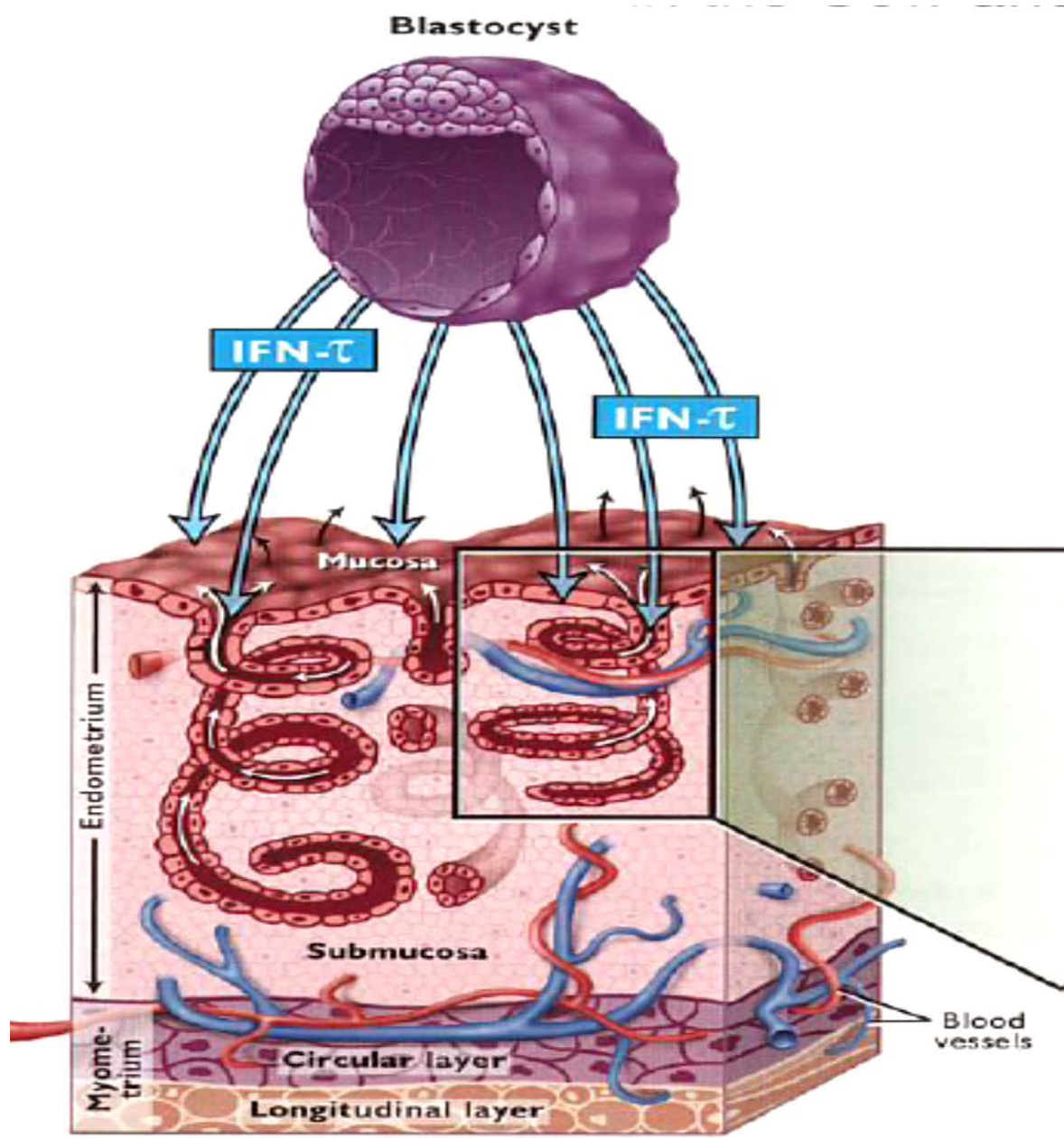
Aspects anatomiques et cellulaires de l'implantation

- C'est une suite d'interactions complexes entre 2 tissus :
l'endomètre et le *trophectoderme*
- Aboutir à la mise en place des *structures placentaires*

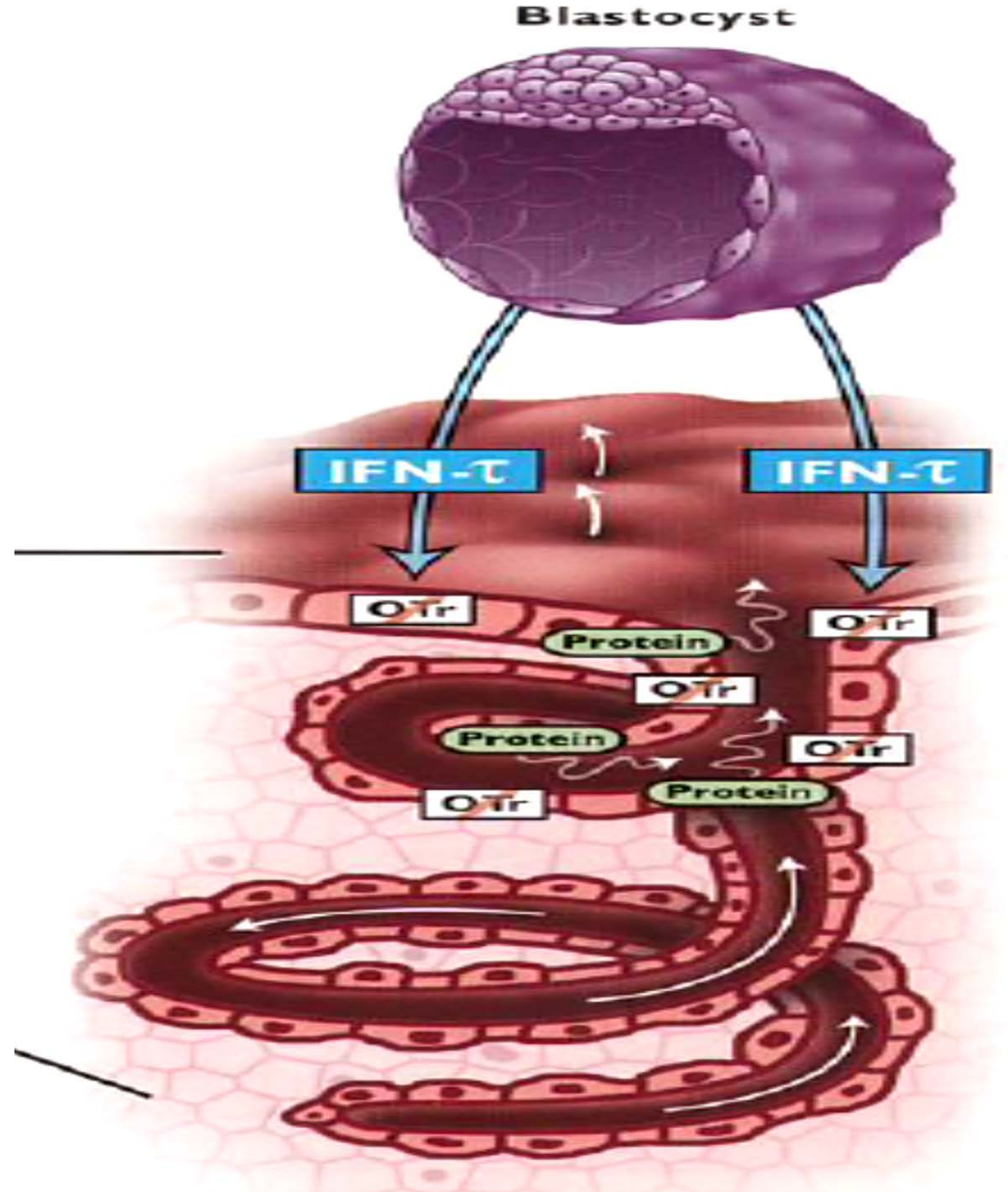
Accolement et orientation du blastocyste



Reconnaissance maternelle de la gestation



Uterine tissue
(uterus)



Uterine gland

<u>Species</u>	<u>Pregnancy Recognition Factors</u>	<u>Critical Period for Recognition</u> (days after ovulation)	<u>Time of Attachment</u> (days after ovulation)
Bitch	none needed	—	—
Cow	bIFN- τ (bTP-1)	15-16	18-22
Ewe	oIFN- τ (oTP-1)	13-14	15-18
Mare	3 Proteins/Estrogens = ?	12-14	36-38
Queen	none needed	—	—
Sow	Estradiol (E_2)	11-12	14-18
Woman	hCG	7-12	9-12

	Vache	Jument	Chienne
Présence d'un signal de reconnaissance maternelle	Oui	Oui, non identifié ce jour	Non
Nature du signal de reconnaissance maternelle	Chimique : IFN γ	Indéterminée Physique en lien avec les migrations embryonnaires Ou chimique de nature protéique ou non	/
Période de reconnaissance maternelle	J15-J17	J14-J16	Non définie
Effecteurs	ISG Prostaglandines Corticoïdes	Non définis	/
Mécanisme d'action anti-lutéolytique	Inhibition de la sécrétion de PGF2 α via répression des OXTR Régulation de PTGS2	Inhibition de la sécrétion de PGF2 α via répression des OXTR Régulation de PTGS2 Migrations de l'embryon	Absent
Elongation du conceptus	Tubaire puis filamenteux	Reste sphérique	Ovoïde
Migrations embryonnaires	Rares	Systématiques J9-10 à J15-17	Parfois J12 à J16-J17
Action des prostaglandines	PGE2 lutéotrophe PGF2 α lutéolysine	PGF2 α lutéolysine PGE2 stimule les contractions myométriales → migrations	PGE2 lutéotrophe PGF2 α impliquée dans la lutéolyse pré-partum mais pas dans la régression lutéale chez la chienne cyclée
Action de la progestérone	Elongation Réceptivité utérine : histotrophes, implantation	Mobilité vésicule embryonnaire Réceptivité utérine : histotrophes, implantation	Réceptivité utérine : histotrophes, préparation à l'implantation et décidualisation

Rôle de l'interféron TAU

- Les interférons TAU possèdent comme les autres interférons une *activité antivirale*
- L'interféron ovin est actif sur des cellules bovines, ovines, porcines, humaines, murines, canines et félines

Rôle de l'interféron TAU

- **Signal embryonnaire de gestation chez les ruminants**

Rôle de l'interféron TAU

- L'administration de l'interféron trophoblastique par voie intra-utérine à des brebis à partir du 10^{ème} jour du cycle œstral :
 - Inhibe la lutéolyse et maintient le corps jaune mimant la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif

Rôle de l'interféron TAU

- L'activité anti-lutéolytique des interférons TAU correspond à une activité inhibitrice paracrine de l'interféron trophoblastique sur la sécrétion pulsatile de la prostaglandine endométriale

Rôle de l'interféron TAU

- La trophoblastine agit par l'intermédiaire des récepteurs situés sur les cellules de l'épithélium et du stroma de l'endomètre.
- Elle diminue l'activité des enzymes impliqués dans la synthèse des prostaglandines et inhibe la stimulation par l'ocytocine lutéale de la synthèse et sécrétion de la $\text{PGF2}\alpha$.

Rôle de l'interféron TAU

- La trophoblastine agit directement sur l'endomètre en provoquant **la synthèse d'un inhibiteur de la phospholipase A2 chez la brebis et d'un inhibiteur de la prostaglandine synthétase chez la vache bloquant l'action de l'ocytocine** ce qui entraîne une diminution du nombre et de l'amplitude des décharges synchrones de $\text{PGF2}\alpha$ et de l'ocytocine sécrétée par le corps jaune en début de gestation.

Rôle de l'interféron TAU

- Par un mécanisme encore inconnu, la présence du conceptus provoque **une inhibition de la croissance des follicules dominants et une diminution des taux circulants en 17 β - œstradiol.**
- Il y a alors diminution de la synthèse des récepteurs à l'ocytocine et de la réceptivité de l'endomètre.

Rôle de l'interféron TAU

- La hCG retrouvée au sang périphérique dès le 8^{ème} jour de la grossesse, est responsable du maintien du corps jaune par un effet « lutéotrope », contrairement à la trophoblastine dont le rôle est anti-lutéolytique.
 - Dans les deux cas, il y a transformation du corps jaune cyclique en un corps jaune gestatif synthétisant la progestérone.

Rôle de l'interféron TAU

- Tolérance immunologique maternelle de l'embryon

Rôle de l'interféron TAU

- Les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance du non-soi.
- Ils participent de façon indispensable à l'activation des cellules de la lignée immunitaire de type *helper* (auxiliaires CD4) et de cellules CD8 à effet cytotoxique.

Rôle de l'interféron TAU

- La fonction immuno-régulatrice de l'interféron TAU est bien établie.
- Il inhibe la prolifération induite par un mitogène « la phytohémagglutinine A (PHA) » des lymphocytes T CD4 et CD8 ovins et bovins.

Rôle de l'interféron TAU

- L'interféron augmente la production surtout placentaire d'interleukine 3, d'interleukine 4, et d'interleukine 10 à propriétés immunosuppressives.

