

Comprendre les mécanismes qui régulent la croissance folliculaire jusqu'à l'ovulation est indispensable pour bien maîtriser la reproduction. La première partie de cet article fait une mise au point sur les mécanismes embryonnaires à l'origine de la formation des ovaires et des follicules, la folliculogénèse, sa régulation, et la stéroïdogénèse folliculaire.

Régulation de la croissance folliculaire et lutéale :
1. Folliculogénèse et atresie

Regulation in follicular and luteal growth :
1. Folliculogenesis and atresia

P.V. DRION*, J-F. BECKERS*
F.J. ECTORS**
C. HANZEN***
J-Y. HOUTAIN***
P. LONERGAN****

*Physiologie de la Reproduction et
**Obstétrique et Pathologie de la Reproduction,
Université de Liège
4000 Sart-Tilman LIEGE
**Clinique de Procréation
Assistée- CHU St Pierre-
B 1000 BRUXELLES
****INRA-Physiologie de la Reproduction-37380 NOUZILLY

Résumé Summary

• La production hypophysaire de FSH et de LH dépend de la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus. Cette sécrétion autorise, en début de cycle, la libération hypophysaire de FSH responsable du recrutement folliculaire. Les follicules recrutés produisent l'oestradiol, l'inhibine et la follistatine qui réduisent (rétrocontrôle négatif) la sécrétion de FSH. Ce rétrocontrôle supprime ainsi le soutien aux follicules hormono-dépendant qui entrent en atresie. Le follicule dominant évoluant par auto-stimulation interne n'est pas sensible à cette réduction des taux circulants en FSH et continue à synthétiser toujours plus d'oestradiol (5 figures, 3 tableaux 1 encadré, 57 références).

Mots-clés : ruminants, ovaire, folliculogénèse, atresie, régulation.

• Hypophysal production of FSH and LH depends on a pulsating secretion of GnRH by the Hypothalamus. At the beginning of the cycle, this secretion sets free the FSH from the hypothesis responsible for follicular recruitment. The recruited follicles produce oestradiol, inhibin and follistatin which reduce the FSH secretion (negative feed back) reducing their support to hormonodependant follicles which become atresic. The dominant follicle, subjected to internal self stimulation is not sensitive to the reduction in FSH levels and carries on synthesizing more and more oestradiol (5 figures, 3 tables 1 boxes, 57 references).

Key-words : ruminants, ovary, folliculogenesis atresia, regulation.

Point Vét., 1996, 28 (numéro spécial) 881-891

Régulation de la croissance folliculaire et lutéale : 1 . Folliculogénèse et atresie

Le déroulement harmonieux de la sexualité de la femelle repose sur l'intégrité anatomique, histologique, biochimique et hormonale des structures ovariennes, hypothalamiques, hypophysaires et utérines impliquées. Il implique aussi un subtil dosage des différents facteurs et hormones protéiques intervenant dans les régulations.

"L'un des plus stimulants mystères de la physiologie ovarienne est d'identifier le facteur qui pousse un follicule à rester quiescent, qui pousse un autre à se développer jusqu'à subir l'atresie et qui mène un troisième, bien moins fréquemment, à évoluer jusqu'à l'ovulation" (d'après Greenwald GS. 1972 [22]).

La compréhension des mécanismes régulateurs, endocrines, autocrines et paracrines, qui permettent l'alternance des phases de croissance folliculaire et lutéale, constitue un pré-requis indispensable à la maîtrise de la cyclicité de la femelle, à la gestion optimale d'un cheptel et plus particulièrement à l'optimisation du capital génétique qu'il représente pour l'éleveur.

Cette synthèse fait le point sur les connaissances actuelles relatives aux aspects morphologiques et aux mécanismes régulateurs de l'activité ovarienne : folliculogénèse et atresie. L'ovulation, la formation du corps jaune et la lutéolyse sont décrites dans un deuxième article de ce même numéro.

Développement embryonnaire et formation des ovaires

Le développement embryonnaire de l'ovaire

L'origine embryologique des ovaires est mixte. Des cellules extra-embryonnaires (cellules germinales souches) colonisent, après migration au travers de l'embryon, une zone dense de tissu mésenchymateux supra-mésonephrotique recouverte d'épithélium coelomique, les corps de Wolff.

① Les ovaires résultent de la différenciation spontanée des corps de Wolff, qui recouvrent le mésonephros de l'embryon sexuellement indifférencié. Cette différenciation s'opère à partir de la septième semaine de développement, période à laquelle est accomplie la migration des cellules germinales primordiales dans l'épithélium coelomique. Les corps de Wolff prolifèrent et se condensent pour former une crête longitudinale bilatérale, appelée crête génitale (ou bourrelet germinale), située en région lombaire.

② Les cellules germinales souches, futures ovogonies, sont d'origine extra-embryonnaire [55]. Elles sont localisées au niveau de la paroi de la vésicule

Figure 1. Schéma d'un embryon (d'après Witchi [59] et Langman).
a. Coupe longitudinale.
En rouge : localisation extra-embryonnaire des cellules germinales primordiales au niveau de la vésicule vitelline.
b. Coupe transversale.
Migration des cellules germinales vers la crête génitale, le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur.

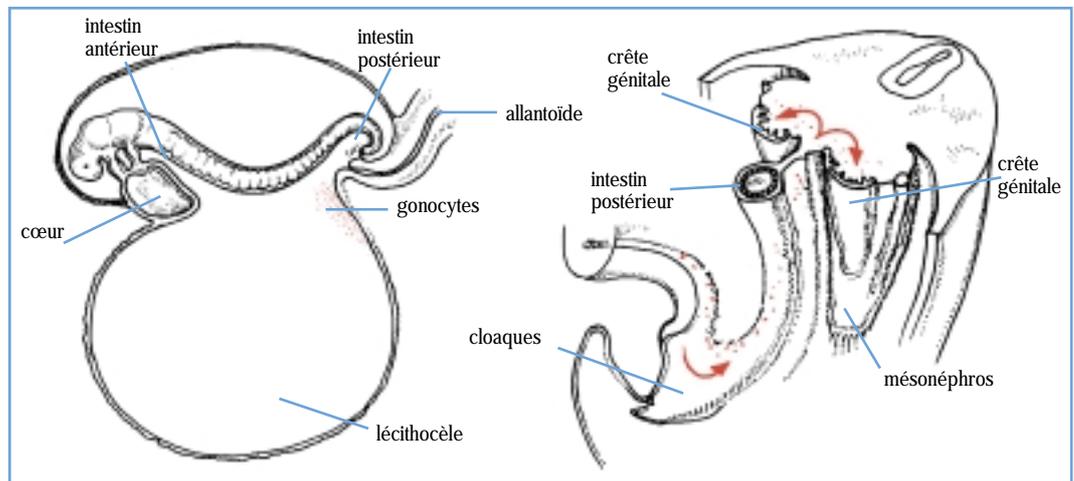


Tableau 1. Variations interspécifiques des périodes de gestation correspondant à la multiplication mitotique des ovogonies.

espèce	période de multiplication mitotique des ovogonies
• chatte	• 31 au 38 ^e jour de la vie intra-utérine
• truie	• 30 ^e jour de la vie intra-utérine jusqu'au jour 35 suivant la naissance
• brebis	• 35 au 90 ^e jour de la vie intra-utérine
• vache	• 45 au 150 ^e jour de la vie intra-utérine
• jument	• 80 au 160 ^e jour de la vie intra-utérine
• femme	• 35 au 120 ^e jour de la vie intra-utérine
• singe lémur de Madagascar	• persistance à l'âge adulte

vitelline du foetus. Elles semblent être d'origine ectodermique et plus précisément provenir de la masse cellulaire interne de l'épiblaste de la masse cellulaire interne du blastocyste (origine ectodermique)[50]. Leur ségrégation se réalise très précocement (au stade 4 à 8 cellules du développement de l'œuf chez la souris) [51]. Elles migrent activement le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur pour atteindre la crête génitale (figure 1). La fibronectine, présente tout au long de la voie empruntée [16], constitue sans doute l'inducteur et le "fil d'Ariane" de cette migration. Les réarrangements des tissus en formation semblent constituer aussi un facteur mécanique de cette migration [50] en conjonction avec des substances chimiotactiques d'origine gonadique [55].

Au cours de cette migration, et quelquefois encore après [55, 11], se produit une multiplication mitotique des cellules germinales souches dont le déterminisme est encore incomplètement compris. Cependant, la collaboration entre cellules somatiques et facteurs de croissance paraît indispensable à leur survie et à leur prolifération.

Deux éléments semblent actuellement identifiés :
• les gènes "dominant white spotting (W)" et "Steel gene (Sl)",
• des facteurs de croissance tels le LIF pour "Leukemia inhibitory factor" et le bFGF pour "basic Fibroblast growth factor".

Le gène W code pour un récepteur cellulaire de type tyrosine kinase. Le gène Sl code pour un facteur de croissance peptidique, le "stem or mast cell growth factor". Il est le ligand de ce récepteur. Le produit du gène Sl, en interagissant avec le récepteur du gène W, stimulerait les

cellules somatiques pour produire des facteurs de croissance nécessaires à la multiplication des cellules germinales.

D'autres facteurs de croissance interviennent : *in vitro*, récepteur et ligand agissent en synergie avec le *Leukemia inhibitory factor* (LIF), pour influencer la survie et la motilité des cellules germinales souches, tandis que le FGFB stimule la multiplication de ces cellules [57].

Le stock folliculaire : constitution et régulation

Constitution du stock de follicules primordiaux

Chez les mammifères, la phase de multiplication par mitoses successives des ovogonies est en général terminée avant ou peu après la naissance (tableau 1). Les singes lémurs de Madagascar constituent l'exception à cette règle. Ils présentent une multiplication des ovogonies qui persistent à l'âge adulte [17].

Chez le bovin, la multiplication mitotique des ovogonies s'étend du 45^e au 150^e jour de la vie intra-utérine. Dans cette espèce, les ovaires de la jeune femelle contiennent jusqu'à deux millions d'ovogonies durant la vie fœtale. Sitôt la phase mitotique terminée, ces dernières entament le processus de méiose qui s'interrompt en prophase I (stade dictyé) et devient ainsi des ovocytes I. Seuls les ovocytes I qui s'entourent de quelques cellules folliculaires et d'une lame basale (future membrane de Slavjanski) persistent pour former des follicules primordiaux. Ainsi, bien que le nombre d'ovocytes I culmine durant la vie utérine, il n'en reste qu'un petit nombre à la naissance.

Cette phase de multiplication permet la constitution d'un stock folliculaire dont l'importance dépend de l'espèce : 160 000 chez la brebis, 235 000 chez la vache, 20 000 chez la rate et 1 000 000 chez la femme (figure 1). Le stock dépend aussi de la race, de l'individu, de l'âge, du niveau hormonal et du statut de reproduction [8, 12]. Le nombre de follicules primordiaux reste apparemment stable jusqu'à la quatrième année de vie chez la vache puis décline pour atteindre la valeur zéro vers la 20^e année [12].

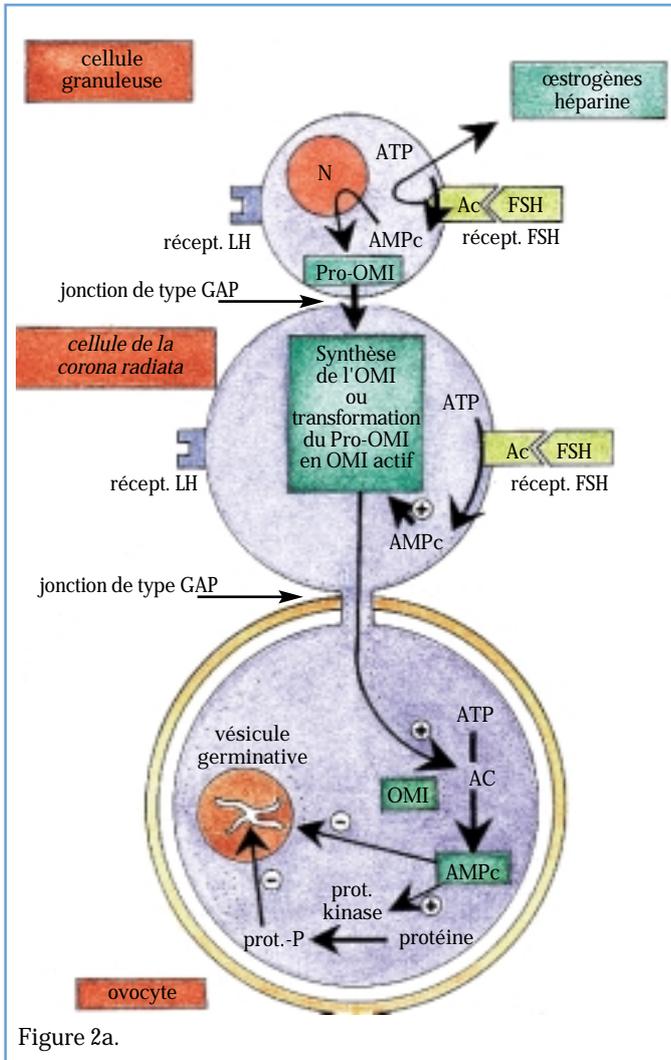


Figure 2a.

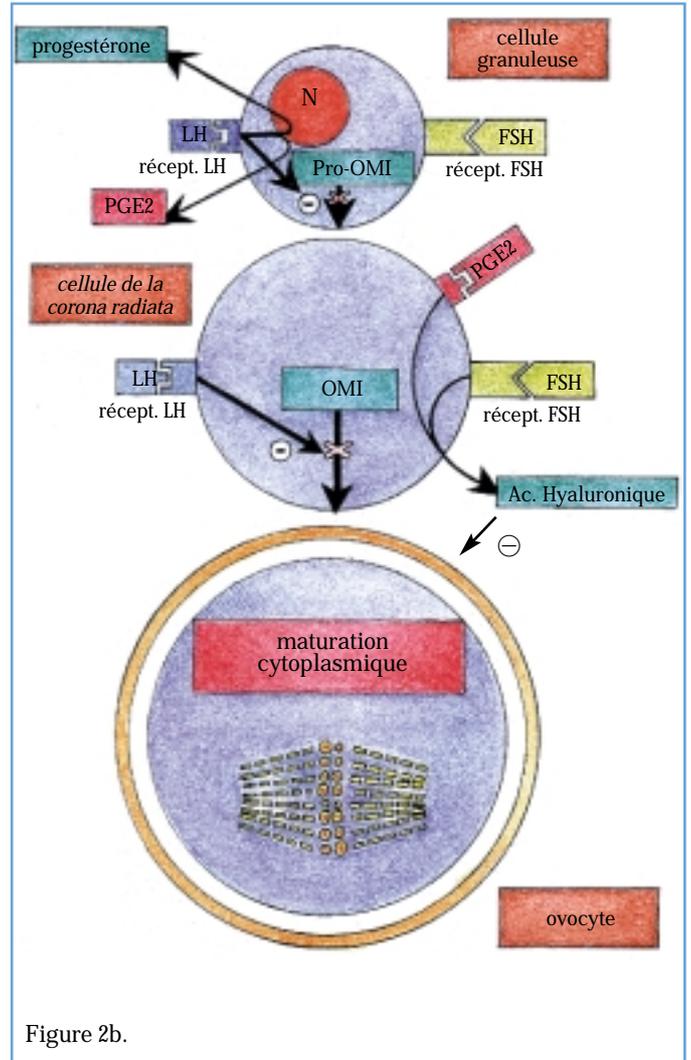


Figure 2b.

Figure 2. Relations ovocyte-cellules folliculaires (d'après Thibault).
Figure 2a. Avant la décharge ovulante,
Figure 2b. Après la décharge ovulante.
OMI : ovocyte meiosis inhibitor.

Les facteurs de la méiose

La phase d'entrée en méiose des ovogonies se produit bien avant la naissance. Elle débute spontanément, ou, plus vraisemblablement, sous l'influence d'un facteur d'origine mésonéphrotique, le MIS (Meiosis inducing substance) [54].

Le MIS est produit par les cellules du bord interne de l'ovaire, dérivées du *rete ovarii*. C'est à cet endroit qu'a lieu la première rencontre entre les cellules germinales et les cellules somatiques. Le contact des ovogonies avec ces cellules d'origine mésonéphrotique conditionne la transformation des ovogonies souches en ovocytes [4]. Bien que de nature inconnue, le MIS semble activer un système de messagers secondaires.

A l'opposé, l'OMI (*Ovocyte meiosis inhibitor*) constitue le facteur responsable de l'arrêt de la méiose. Il provient des cellules de la granulose des follicules [49]. Il est transmis à l'ovocyte par des jonctions serrées (figures 2a et 2b). Il est responsable du maintien de la concentration élevée en AMPc intra-ovocytaire. L'AMPc est lui-même responsable de l'arrêt du cycle cellulaire *via* l'inhibition de la synthèse du MPF (*Meiosis promoting factor*). La nature de l'OMI est encore très discutée : il pourrait s'agir d'un ou de plusieurs petits peptides, ou, plus vraisemblablement, de bases puriques (hypoxanthine

et/ou adénosine). Les concentrations relatives de MIS et d'OMI influenceraient et contrôlèrent le déroulement de la méiose des cellules germinales femelles [4].

La folliculogenèse

La folliculogenèse est la succession des différentes étapes du développement du follicule, depuis le moment où il sort de la réserve jusqu'à l'ovulation ou, cas le plus fréquent, jusqu'à l'atrophie.

La phase de croissance folliculaire

Les principales caractéristiques de la croissance folliculaire concernent :

- sa durée : cinq mois chez la vache et chez la brebis,
- le faible nombre de follicules qui parviennent jusqu'à l'ovulation ;
- le parallélisme entre la croissance du follicule et l'acquisition de la compétence ovocytaire.

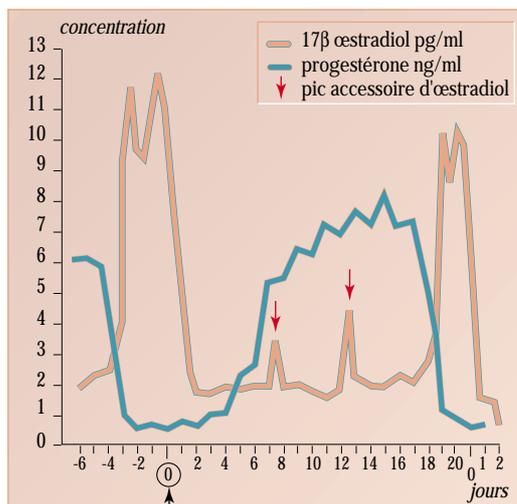
Nombre de follicules en croissance et durée de la folliculogenèse

Seule une très faible proportion des follicules stockés dans l'ovaire entame une croissance :

Figure 3. Profils hormonaux de la progestérone et du 17 β œstradiol au cours du cycle œstral chez la vache. Notions de vagues de croissance folliculaire.

Les concentrations plasmatiques du 17- β œstradiol s'expriment en pg/ml. Elles sont maximales durant les trois jours qui précèdent l'œstrus (dont la durée est de 16 heures). Elles décroissent rapidement déjà avant l'ovulation. Le pic préovulatoire de la LH est de grande intensité (40 à 60 ng/ml) mais de très courte durée (6 à 8 heures).

Chez les bovins, l'ovulation survient environ 10 heures après la fin de l'œstrus, soit environ 15 heures après le pic préovulatoire de la LH. Des pics accessoire d'œstradiol sont décrits et présents durant la phase lutéale (flèches rouges).



plus de 99 p. cent des follicules primordiaux sont voués à l'atrésie. Ils dégèrent sans avoir pu évoluer jusqu'à terme (ce qui ne signifie pas qu'ils n'entament pas leur croissance).

L'âge, l'espèce et l'importance de la réserve influencent le nombre de follicules quittant chaque jour la réserve : 1 à 3 chez la brebis [6], 10 chez la rate [23] et 15 chez la femme de 20 ans [21]. Chez les bovins, peu après la naissance, 50 à 80 follicules primordiaux quittent la réserve chaque jour (figure 1). Ce nombre augmente jusqu'à 120 par jour, puis décline par la suite pour se stabiliser aux alentours de 80 par jour à la puberté [12].

La durée d'évolution d'un follicule, du stade primordial jusqu'au stade antral est de 130 jours chez la brebis et chez la femme, et de 17 jours chez la rate.

La durée de maturation du follicule jusqu'à l'ovulation est de cinq jours chez la rate, 45 jours chez la brebis et 60 jours chez la femme.

Cette phase de maturation folliculaire se caractérise également par des modifications de l'ovocyte :

- son volume augmente,
- les synthèses en acides nucléiques et en protéines s'accroissent, en vue du développement ultérieur de l'embryon,
- des granules corticaux se forment à la périphérie du cytoplasme.

Notion de vagues de croissance folliculaire

• Théorie des vagues

De nombreuses études échographiques confirment la théorie des vagues selon laquelle le développement folliculaire évolue sous la forme de croissances et de régressions successives de plusieurs follicules [32]. Chaque vague consiste en l'émergence, tous les sept à neuf jours environ, de plusieurs follicules de diamètre égal ou supérieur à 5 mm parmi lesquels apparaît le follicule dominant.

Chez la vache, un cycle ne comporte habituellement que deux ou trois vagues (avec des extrêmes de un à quatre), le follicule ovulatoire étant issu de la dernière vague [18, 7] (figure 3). Chaque vague comporte un follicule dominant :

- si trois vagues sont observées, elles débutent en général aux 2^e, 9^e et 16^e jours du cycle ;
- si deux vagues sont observées, elles apparaissent aux 2^e et 11^e jours du cycle [18].

Ceci explique la variation de la longueur des cycles parfois constatée.

Davantage étudié au cours du cycle sexuel, ce schéma de croissance folliculaire est également décrit en période prépubertaire [28], en post-partum [48] et durant les 45, voire les 70 premiers jours de la gestation [48]. En effet, malgré la présence d'un corps jaune, l'émergence de vagues de croissance folliculaire continue, mais sans phénomène de sélection ni de dominance.

• Les études échographiques

Les études échographiques de la croissance folliculaire au cours du post-partum (PP) sont encore peu nombreuses et ne concernent qu'un nombre limité d'animaux. Chez la vache laitière cependant, elles démontrent que le premier follicule dominant apparaît 5 à 39 jours après le vêlage. Le premier follicule dominant ovule dans 74 p. cent des cas étudiés, devient kystique dans 21 p. cent des cas et, après régression, est suivi de l'apparition d'un nouveau follicule dominant dans 5 p. cent des cas (figure 3). L'intervalle moyen entre le vêlage et l'identification du premier follicule dominant est plus court lorsque le vêlage est observé en automne (6,8 jours) plutôt qu'au printemps (20 jours) [48]. La précocité d'apparition du follicule dominant influence la durée du cycle subséquent. Plus la détection du follicule dominant est précoce (inférieure à 9 jours PP), plus la proportion de cycles d'une durée supérieure à 25 jours est élevée. A l'inverse, une détection tardive (supérieure à 20 jours PP) s'accompagne habituellement d'un raccourcissement du cycle (9 à 13 jours) [48].

• Taille des follicules et ovulation

La vache allaitante, comme la vache laitière, présente des follicules de 5 à 10 mm, au cours des deux premières semaines du post-partum, et un follicule dominant dix jours en moyenne après le vêlage. Mais, celui-ci n'aboutit à une ovulation que dans deux cas sur 18. L'intervalle entre la détection d'un follicule de diamètre supérieur à 14 mm et l'ovulation est plus long chez les primipares (42,7 jours) que chez les pluripares (13,5 jours). La détection d'un tel follicule ne revêt donc une valeur pronostique d'un œstrus que chez les pluripares. L'anœstrus caractéristique de cette spéculacion résulte donc plus d'une absence d'ovulation que d'une insuffisance de développement du follicule dominant.

Cliniquement, en présence de trois vagues de croissance folliculaire, le cycle (21,5 *versus* 19,7 jours) et la durée de la phase lutéale (18 *versus* 16,7 jours) sont habituellement allongés. On observe l'apparition plus précoce de la deuxième vague de croissance folliculaire (9,4 *versus* 10,7 jour), un diamètre inférieur du follicule dominant de la première vague (12,8 *versus* 14,4 mm) et un intervalle plus court entre l'émergence du troisième follicule dominant et son ovulation (7 jours *versus* 11 jours) [35, 18].

• Rôle de la progestérone

De nombreuses expériences ont été réalisées en vue de préciser l'effet des modifications de la concentration en progestérone :

- sur le plan qualitatif, l'allongement de la phase

lutéale par l'administration exogène de progestagènes s'accompagne de l'apparition de quatre à cinq vagues de croissance folliculaire ;

- sur le plan quantitatif, une faible imprégnation progestéronique obtenue par la mise en place, lors de la phase préovulatoire du cycle, d'un implant auriculaire, d'un CIDR (*Controlled internal drug release*), d'un PRID (*Progesterone releasing intravaginal device*) ou par l'administration orale de MGA (*Melengestrol acetate*), allonge la période de dominance du follicule et n'interfère pas avec l'ovulation à la fin du traitement. En revanche, la phase lutéale du cycle, ou l'administration d'une dose élevée de progestérone ou de progestagènes, s'accompagne d'un *turn-over* et d'une régression folliculaire normale.

Une double médiation des variations quantitatives et qualitatives de la progestéronémie est avancée :

- l'action peut être locale : on observe en effet, la présence d'un plus grand nombre de follicules sur l'ovaire ipsilatéral au corps jaune ; ce pourrait être le résultat de l'atrésie du follicule dominant induite localement par la progestérone capable d'y supprimer la synthèse d'œstradiol ;
- l'action peut également être médiée par l'hormone LH. A la différence d'un état d'imprégnation progestéronique faible, une progestéronémie élevée naturelle ou induite, exerce une rétroaction négative sur la libération de l'hormone LH. Il en résulte une réduction de la synthèse d'œstradiol par le follicule dominant et, par conséquent, son atrésie.

Au cours du cycle, si la progestéronémie diminue alors que le follicule dominant de la deuxième vague est en phase de croissance, il ovule, et le cycle ne comporte que deux vagues. Si, à l'inverse, la progestérone se maintient à un niveau élevé après que le follicule dominant de la deuxième vague ait atteint sa taille maximale, il commence à régresser, et une troisième vague de croissance folliculaire apparaît.

Ce mécanisme de vagues de croissance folliculaire est exploité par les vétérinaires lorsqu'ils induisent la lutéolyse par injection de prostaglandines F_{2α}. En effet, la présence combinée de follicules en croissance et d'un corps jaune autorise, une fois le corps jaune disparu :

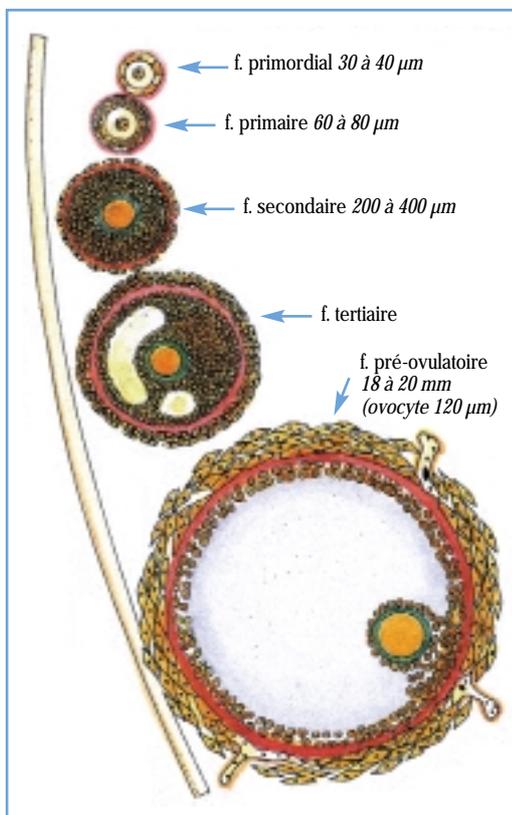


Figure 4. Représentation schématique de l'évolution d'un follicule (d'après Secchi).

- le phénomène de sélection,
- l'installation d'un follicule dominant,
- l'apparition d'un comportement de chaleurs et l'ovulation.

La variation (de deux à cinq jours) du délai de réponse aux prostaglandines trouve son explication dans l'état d'avancement du follicule au moment de l'injection.

Aspects morphologiques de la croissance folliculaire

La phase de croissance folliculaire est définie comme l'intervalle entre le moment où le follicule quitte la réserve, jusqu'au moment où il atteint l'ovulation (figure 4). Elle est contemporaine de la croissance de l'ovocyte que le follicule contient.

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

Tableau 2. Principales caractéristiques du follicule bovin aux différents stades de son développement.

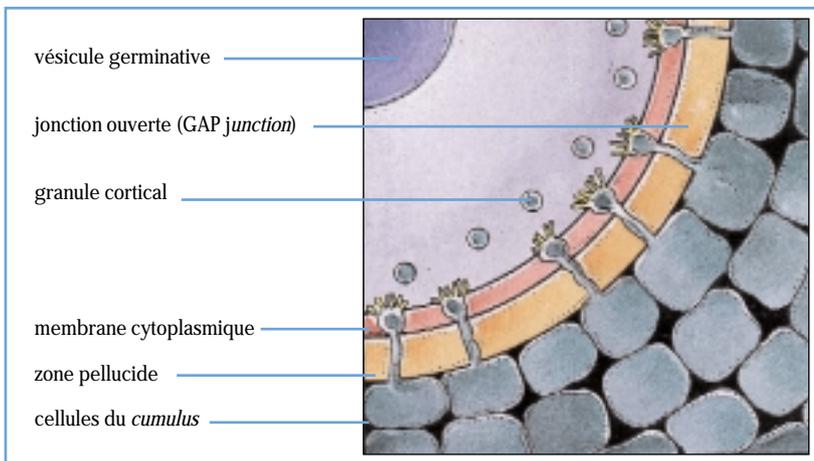


Figure 5. Relations ultrastructurelles entre l'ovocyte et les cellules de la *corona radiata* qui l'entourent.

Les premières nomenclatures [12] désignaient les follicules selon le stade de développement (follicules primordiaux, follicules en croissance et follicules vésiculaires). Une nomenclature propre aux follicules en croissance est actuellement en vigueur :

- les follicules primordiaux, les follicules primaires et les follicules secondaires correspondent aux follicules préantraux ;
- les follicules tertiaires représentent les follicules cavitaires ou antraux [29].

Le terme de follicule de De Graaf ne s'applique qu'au follicule mûr.

Le follicule préantral

Le follicule primordial a un diamètre de 30 à 40 μm dans l'espèce bovine (tableau 2). Il contient un ovocyte de 20 à 25 μm de diamètre, entouré de quelques cellules folliculaires aplaties.

L'ovocyte contenu dans le follicule primaire est entouré d'une couche complète de cellules cuboïdales ($n > 40$). La prolifération des cellules folliculaires, qui s'organisent en couches successives, conduit à la formation du follicule secondaire dans lequel l'ovocyte occupe toujours une position centrale. La membrane basale entourant les cellules folliculaires se transforme en membrane de Slavjanski (collagène type IV, fibronectine, laminine et protéohéparane sulfate). Les thèques se différencient, en même temps qu'apparaît la zone pellucide.

La zone pellucide (épaisseur = 8 à 12 μm) entoure l'ovocyte. Elle trouve son origine, selon les espèces, dans les cellules de la granuleuse ou dans l'ovocyte lui-même. Elle est constituée de trois protéines (quatre chez le porc) : ZP1, ZP2 et ZP3, cette dernière étant responsable de la spécificité d'espèce pour la reconnaissance par le spermatozoïde.

Il est actuellement admis que la sécrétion de facteurs de croissance (non encore identifiés) par les cellules folliculaires influence la transformation des cellules fibroblastiques du stroma ovarien qui entourent le follicule en cellules épithélioïdes de la thèque interne. La thèque externe est constituée d'une condensation de tissu conjonctif contenant quelques cellules musculaires lisses qui interviennent lors de l'ovulation.

Ovocyte et cellules périphériques entretiennent des relations métaboliques privilégiées. Les fac-

teurs échangés rendent réelle l'influence des cellules folliculaires sur l'ovocyte et inversement, l'ovocyte étant dès lors capable d'influencer le développement de la granuloza et de la thèque [24]. A ce moment, la nutrition, l'épuration, la respiration et la fonction endocrine du follicule reposent sur un réseau de capillaires et de cellules épithélioïdes localisés au niveau des couches externes du follicule.

Le diamètre maximal atteint par le follicule secondaire est de 200 à 300 μm [29].

Le follicule antral

Progressivement, apparaissent, entre les cellules folliculaires, des espaces liquidiens qui confluent pour donner naissance à l'*antrum*. Le follicule est alors qualifié de tertiaire ou follicule antral. Il contient un ovocyte dont le diamètre est compris entre 100 et 130 μm .

Le développement de l'antrum permet la ségrégation de cellules de *granulosa* en cellules du *cumulus*. Celles-ci se différencient en *corona radiata*, couche entourant directement l'ovocyte et lui envoyant de fins prolongements. Les cellules du *cumulus* et de la *corona* sont principalement impliquées dans la communication ovocyte-milieu environnant [14] : les jonctions serrées entre les cellules folliculaires et la *corona radiata* d'une part, et entre la *corona radiata* et l'ovocyte d'autre part, permettent la maturation coordonnée du follicule et de l'ovocyte (figure 5).

C'est principalement par l'accumulation de liquide dans l'*antrum* que le follicule accroît sa taille et devient un follicule mûr ou follicule de De Graaf. Ce dernier a un diamètre de 18 à 20 mm chez la vache.

Régulation de la croissance folliculaire

Déterminisme de l'entrée en croissance : phase gonadotrope indépendante

Les facteurs responsables de l'entrée en croissance des follicules primordiaux sont encore mal connus.

- L'importance du pool de follicules primordiaux influence le nombre de follicules qui le quitte chaque jour. Ainsi, la diminution du stock de réserve avec l'âge est concomitante à la baisse du nombre de follicules entamant chaque jour leur croissance [25] ;
- des expériences d'hypophysectomie [10] et d'injections à long terme d'agonistes de la GnRH (inhibition de la libération de l'hormone folliculo-stimulante FSH [53]) n'empêchent pas les follicules d'évoluer jusqu'à une taille de 2 mm chez la brebis, voire 6 à 7 mm chez la vache ;
- de même, l'injection de gonadotropines exogènes ne modifie pas le nombre de follicules qui entrent en croissance.

Le développement précoce du follicule jusqu'à ces tailles respectives, semble donc être indépendant de la présence des gonadotropines FSH et LH.

Les gonadotropines, et surtout le taux basal de FSH [23], semblent être plus responsables de la régulation des capacités de synthèse et de la maturation des cellules de la *granulosa* que de la

Effets des substances polypeptidiques présentes dans le follicule

▼ L'inhibine est une glycoprotéine formée de deux sous-unités, a et b, produites par le clivage enzymatique de précurseurs différents, formés par des gènes distincts. Différentes molécules d'inhibine avec des poids moléculaires allant de 32 000 à 65 000 Dalton coexistent [5]. Appartenant, tout comme l'activine, à la famille des *Transforming growth factors* β (TGF β), elle est synthétisée par les cellules de la granulosa, chez le bovin, et par les cellules du corps jaune, chez les primates.

De nombreuses régulations interviennent pour contrôler sa sécrétion :

- endocrines : FSH et LH ;
- paracrine : l'*Epidermal Growth Factor*, le TGF β , l'interféron γ , l'androstènedione ;
- autocrine : l'IGF1, le TGF β , l'activine et le FSP [13].

Ainsi, la FSH, la LH à faible dose, l'IGF1, le TGF β et l'activine peuvent stimuler la production d'inhibine par les cellules de la granulosa. A l'inverse, l'EGF, le TGF α , la FSP, l'interféron γ et des doses élevées de LH inhibent la production d'inhibine, en synergie d'action avec d'autres agents (FSH) qui augmentent les niveaux d'AMPc intracellulaires.

L'inhibine présente une dualité d'action :

- la première action s'exerce de manière locale, c'est-à-dire sur le follicule lui-même : l'inhibine limiterait de manière autocrine la conversion d'androgènes en oestrogènes, par action sur l'aromatase des cellules de granulosa [56]. *In vitro*, une action paracrine a été démontrée sur les cellules de la thèque interne : elle stimule la production d'androgènes LH dépendante. Cet effet est lui-même atténué par l'activine

[30]. L'inhibine aurait le rôle de promoteur de l'apport d'androgènes au follicule dominant, substrats de la production d'oestrogènes, il est donc particulièrement importants dans le phénomène de dominance des follicules ;

● la seconde action de l'inhibine est périphérique : elle inhibe la sécrétion de FSH hypophysaire. Lors de l'émergence du (des) follicule(s) dominant(s), leurs productions croissantes d'inhibine et d'oestradiol réduisent fortement les taux circulants de FSH. A première vue, défavorable pour le(s) follicule(s) dominant(s), ce mécanisme d'autoprotection induit la régression des follicules antraux non dominants en permettant au dominant d'évoluer. En effet, chez le(s) follicule(s) dominant(s), des facteurs locaux (IGF1, oestradiol, activine) [30] rendraient plus sensibles les cellules folliculaires à la présence de FSH, annulant par ce mécanisme d'autostimulation interne les conséquences néfastes de la chute du taux de FSH.

▼ L'activine, ou plutôt les activines, synthétisées par les cellules de la granulosa sont formées de deux sous-unités β non glycosylées de l'inhibine. On les retrouve, tout comme l'inhibine, dans le liquide folliculaire.

L'activine semble réguler de manière autocrine la différenciation des cellules de la *granulosa*, en relation avec l'état de maturité du follicule. De plus, elle contrôlerait l'acquisition par ces cellules de récepteurs à la FSH. Elle constitue ainsi un élément régulateur autocrine essentiel du passage des follicules d'un stade gonadotrope-indépendant à un stade gonadotro-

pe-dépendant. A la différence de l'IGF1, elle peut exercer cet effet en l'absence de FSH [1].

L'hypothèse d'une activité stimulatrice de l'activine sur la sécrétion hypophysaire de FSH n'est pas démontrée *in vivo*. Cependant, en présence de FSH, l'activine induit, par stimulation de l'activité aromatase, la production folliculaire d'oestradiol [30] et de progestérone, l'acquisition de récepteurs à la LH et la production d'inhibine et de follistatine [13]. Par ailleurs, l'activine empêcherait la lutéinisation précoce du follicule antral, ce qui permettrait de maintenir l'évolution folliculaire [13].

Le message majeur issu des facteurs non stéroïdiens produits par l'ovaire est en fait un message inhibiteur destiné à l'axe hypothalamo-hypophysaire (la quantité d'activine présente au niveau du liquide folliculaire ne représentant en fait que 5 p. cent de celle d'inhibine).

▼ La follistatine (FSP, *FSH-Suppressing protein*) est une glycoprotéine produite majoritairement par les cellules de la granulosa. Elle semble moduler de manière autocrine le fonctionnement des cellules granuleuses. En présence de FSH, elle inhibe leur activité aromatase et leur production d'inhibine tout en augmentant la production de progestérone. Elle favorise donc la lutéinisation ou l'atrésie folliculaire par neutralisation des effets folliculaires de l'activine. De plus, elle est répertoriée comme "*activin binding protein*" [43] antagonisant l'effet de l'activine au niveau pituitaire. La production de follistatine dépend de la FSH, de l'activine et de

croissance du follicule proprement dite [8], bien qu'elles soient indispensables en synergie avec d'autres facteurs à la croissance des follicules à partir du stade secondaire et aux stades précoces de développement de l'ovocyte. Un facteur produit par les follicules atrétiques pourrait être responsable de la diminution du nombre de follicules entamant leur croissance [45].

D'autres facteurs influencent le nombre de follicules quittant chaque jour la réserve : l'état corporel de l'animal, la quantité et la qualité de son alimentation et l'étape du cycle de reproduction qu'il franchit (*post-partum* par exemple) en constituent les principaux.

Phase gonadotrope-dépendante

Arrivés à un diamètre de deux mm chez la brebis [10] et de quatre mm chez la vache [42], le développement des follicules passe d'une croissance de type continu (folliculogénèse tonique) [7] à une croissance de type cyclique dépendante des variations du taux des gonadotropines.

De multiples expériences démontrent que la croissance folliculaire est le résultat d'interactions existant entre les hormones gonadotropes LH et FSH, d'origine hypophysaire, et les substances polypeptidiques présentes dans le follicule (inhibi-

ne, activine, follistatine ou FSP, *Gonadotrophin surge-inhibiting/attenuating factor* ou GnS I/A F). L'effet de ces substances est indirect : elles exercent une rétroaction négative sur l'hypophyse. Elles pourraient également exercer une action directe sur l'ovaire [13] (encadré 1).

Les facteurs de croissance

Malgré leur influence sur les cellules de la *granulosa*, on ne peut pas attribuer une action directe des gonadotropines sur la prolifération des cellules folliculaires. Des facteurs de croissance (tableau 3), sont mis en évidence notamment dans les cellules thécales de l'ovaire bovin [36]. Ces facteurs modulent la folliculogénèse et ont à la fois des effets stimulateurs et répresseurs sur la croissance et la différenciation des cellules de la *granulosa* [2]. La compréhension exacte du rôle de ces facteurs locaux dans la folliculogénèse est incomplète. Il est difficile de connaître leur importance par rapport à celle des hormones hypophysaires [40], importance qui est en fait dépendante du stade de l'évolution folliculaire. Ainsi, la possibilité pour les follicules de moins de deux mm de diamètre d'évoluer en l'absence de gonadotropines [10] suggère une plus grande dépendance de ces follicules vis-à-vis des facteurs intra-ovariens.

Encadré 1.

familles	membres
▼ <i>Epidermal growth factor</i>	<ul style="list-style-type: none"> • EGF • TGFα = <i>transforming growth factor</i> α • VGF = <i>Vaccinia growth factor</i>
▼ <i>Fibroblast growth factor</i>	<ul style="list-style-type: none"> • FGF acide et basique • FGF 5 et 6 • kFGF • KGF = <i>keratinocyt growth factor</i> • Interleukine 2
▼ <i>Platelet Derived growth factor</i>	<ul style="list-style-type: none"> • PDGF AA, PDGF, PDGF AB
▼ <i>Insulin-like growth factor</i>	<ul style="list-style-type: none"> • IGF1 = Somatomédine C • IGF2 = <i>Multiplication Stimulating Activity</i> ou MSA = Somatomédine A
▼ <i>Transforming growth factor</i> β	<ul style="list-style-type: none"> • TGFβ1, TGFβ2, TGFβ1-2 • Inhibines α-β_a et α-β_b • Activines β_a-β_a et β_a-β_b • <i>Müllerian Inhibiting Substance</i> (MIS ou AMH)
▼ <i>Tumor necrosis factor</i>	<ul style="list-style-type: none"> • TNF • Lymphotoxine (LT)
▼ <i>Interleukines</i> (IL)	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1α et IL-1β • IL-2, IL-3... IL-8 • LIF = <i>Leukemia Inhibitory Factor</i> • INT = Interférons (α,β)
▼ <i>Colony stimulating factors</i> (CSF)	<ul style="list-style-type: none"> • GM-CSF = granuloocyte-macrophage CSF • G-CSF = granuloocyte CSF • M-CSF = macrophage CSF • Erythropoïétine

Tableau 3. Différents types de facteurs de croissance.

- La présence des TGF- α et - β (*transforming growth factor* α et β) est démontrée dans la thèque du follicule [36]. Alors que le TGF- β stimule la multiplication, la croissance et l'activité aromatisation des cellules de la *granulosa*, le TGF- α , dont la présence simultanée est rapportée, exerce sur les mêmes cellules une action antagoniste. Les concentrations relatives des TGF- α et - β , au cours des différentes phases de croissance folliculaire, modulent les vitesses de prolifération des cellules de la *granulosa*.
- L'IGF-1 semble être un puissant inducteur de la prolifération des cellules de la *granulosa* chez le bovin et, par conséquent, un puissant stimulant de la croissance folliculaire [19]. Le mode d'action de l'IGF-1 consiste dans la plupart des cas à amplifier l'action des gonadotropines sur le follicule. Cependant, l'action de l'IGF peut-être différemment compartimentée selon les espèces : chez la rate, il stimule la stéroïdogénèse des cellules de la thèque et la différenciation des cellules de la *granulosa* [19] ; chez la brebis, il semble que l'IGF-1 agisse essentiellement dans le corps jaune [44], tandis que chez la femme, l'IGF-1 agit surtout dans la thèque des follicules de 3 à 5 mm de diamètre [19].
- Les IGFBP1, 2, 3, 4, 5 et 6 sont six protéines de liaison pour le système IGF (BP = *Binding Protein*) présentes dans le liquide folliculaire. Elles captent l'IGF-1 et donc inhibent son action sur les cellules de la *granulosa* [19]. Différenciées selon leur poids moléculaire (PM), inférieur ou supérieur à 40 000 Dalton (Da), l'importance de leur action dépend à la fois de leur concentration relative et du type protéique présent.

La présence de ces "inhibiteurs" d'IGF n'est pas incompatible avec la croissance du follicule. Chez la vache et la brebis, on observe une diminution de la teneur intrafolliculaire en BP de moins de 40 kDa

durant la croissance folliculaire. Des taux parfois indétectables au stade préovulatoire sont observés, alors que le sérum en contient des quantités significatives. Le mécanisme explicatif actuellement proposé est une dégradation protéolytique des BPs par des protéases induites par les gonadotropines. Ces protéases amplifient ainsi l'effet des IGF sur le follicule [41]. A l'inverse, l'atrésie d'un follicule s'accompagne d'une augmentation significative de la teneur en BP dans le liquide folliculaire.

- L'EGF (*epidermal growth factor*), produit par les cellules de la thèque interne des follicules [2], présente une nature multifonctionnelle, stimulant ou inhibant la croissance, la différenciation ou certaines fonctions enzymatiques des cellules de la *granulosa* (aromatase, 3- β -hydroxy stéroïde déshydrogénase). Son action est stimulante ou inhibitrice selon les informations endocrines et/ou micro-environnementales que les cellules reçoivent.

Influence de l'état physiologique : anœstrus de gestation, anœstrus post-partum

• Gestation et post-partum

Pendant la gestation, la progestérone, les œstrogènes et les hormones placentaires agissent en synergie pour s'opposer à la sécrétion de gonadotropines. De même, après le part, l'allaitement et un bilan énergétique négatif inhibent l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, retardent le moment du retour en chaleur [3], ce qui affecte la reprise de la dynamique folliculaire et de la cyclicité de la vache. Fondée sur la détection des manifestations comportementales de l'œstrus, la durée de l'anœstrus post-partum est comprise entre 20 et 70 jours chez la vache laitière [46] bien que la reprise de la croissance folliculaire se fasse bien avant.

- Faibles productions laitières en allaitement (7 à 8 l de lait/j)

L'allaitement affecte la reprise de la croissance folliculaire en inhibant l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il perturbe ainsi l'ovulation des follicules antraux par inhibition du relargage de LH. La succion du pis est impliquée dans ce phénomène. De même, la saison, l'âge de l'animal et, par conséquent, le nombre de lactations peuvent intervenir [3].

- Hautes productions laitières (30 à 40 l de lait/j) et balance énergétique

De nombreuses études démontrent l'influence majeure du bilan énergétique* (BE) en post-partum sur la reprise de cycles ovariens chez les vaches à haute production laitière.

Ainsi, le retour rapide à un fonctionnement ovarien régulier est fortement tributaire d'une prise alimentaire suffisante. Mais, comme le pic de lactation survient bien avant la récupération de la capacité d'ingestion maximale, les femelles passent par une période de déficit énergétique d'autant plus important que le niveau de production est élevé. Une adaptation métabolique s'ensuit : augmentation de la lipolyse, augmentation de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse hépatique, mobilisation de protéines musculaires et de minéraux osseux. La reprise du cycle ovarien est perturbé : les taux de LH diminuent, ce qui

retarde ainsi la première ovulation [37]. Le mécanisme de cette perturbation semble passer par la voie de l'insuline et des opiacés hypothalamiques : l'insulinémie augmente lorsque le bilan énergétique devient positif [37].

La présence de récepteurs à l'insuline sur l'éminence médiane de l'hypothalamus, plaide en faveur d'un rôle du métabolisme du glucose sur ce tissu, avec une influence directe sur sa capacité à sécréter du GnRH. L'insuline jouerait donc un rôle dans la régulation de la reproduction, en fonction du bilan énergétique de l'animal. En cas de déficit énergétique, tant la baisse de l'insulinémie, que la très forte augmentation de l'utilisation des corps cétoniques comme source énergétique pour les voies métaboliques hypothalamiques, pourraient entraîner une baisse de l'activité gonadotrope de ce tissu. D'autre part, l'insuline exerce une action directe sur les follicules ovariens en stimulant la prolifération des cellules de la *granulosa* [37].

La voie neuroendocrinienne des peptides opiacés (enképhalines, bêtaendorphines) intervient de manière importante dans le comportement alimentaire et dans la sécrétion de gonadotropines hypophysaires : leur sécrétion stimule la prise alimentaire, alors que le blocage pharmacologique de leurs récepteurs la déprime. En cas de jeûne ou de prise alimentaire insuffisante, ces peptides sont sécrétés et inhibent, par liaison présynaptique, les neurones adrénérgiques responsables de la sécrétion de GnRH, soit par la voie des enképhalines (extra-hypothalamique), soit par la voie des bêta-endorphines (noyau arqué de l'hypothalamus). Enfin, les opioïdes diminueraient directement la production hypophysaire de LH [3].

Régulation du nombre de follicules ovulatoires

Seuls les follicules qui atteignent une certaine taille (deux mm) en temps opportun poursuivent leur développement. C'est parmi ceux-ci que le (ou les) follicule ovulatoire est (ou sont) désigné. Trois étapes successives sont responsables de ce tri folliculaire.

Le recrutement

Le recrutement est l'entrée en croissance terminale d'une cohorte de follicules gonadodépendants (diamètre : 2 mm). Un follicule gonadodépendant est un follicule qui a dépassé le stade auquel habituellement la plupart des follicules deviennent atrétiqes [15]. Il s'agit d'un mécanisme aléatoire [47] où seuls sont recrutés les follicules atteignant "la bonne taille au bon moment". Le recrutement est provoqué par l'augmentation transitoire de la FSH. La FSH agit sur ces follicules en augmentant leur aptitude à aromatiser les androgènes en œstrogènes. Le recrutement d'un nombre de follicules supérieur à celui nécessaire constitue en quelque sorte la garantie qu'au moins un follicule se trouve dans les conditions optimales de développement et de sensibilité à l'action de concentrations minimales de FSH [15].

La sélection

La sélection est l'émergence du (ou des) follicule ovulatoire parmi les follicules recrutés. Cette sélection est secondaire à la réduction de la FSH qui a initié le recrutement. En effet, le développement du groupe de follicules recrutés s'accompagne d'une augmentation de la production d'œstradiol, mais également d'inhibine. Ces deux hormones exercent un rétrocontrôle négatif sur la production hypophysaire de FSH qui diminue donc. Dès que la concentration en FSH circulante devient inférieure à celle induisant le recrutement, les follicules recrutés entrent en atrésie, à l'exception du (ou des) seul follicule sélectionné, le mécanisme du choix du (ou des) follicule ovulatoire n'étant pas tout à fait connu.

La dominance

La dominance fait suite à la sélection. Elle est morphologique et fonctionnelle [35] :

- elle est qualifiée de morphologique parce qu'elle est exercée par le plus gros follicule présent sur l'un ou l'autre ovaire ;
- elle est également fonctionnelle parce que le follicule dominant est le seul qui soit capable de provoquer la régression de follicules en croissance, ou d'inhiber la croissance d'autres follicules [33], et d'ovuler dans un environnement hormonal approprié [20].

Elle correspond donc au blocage du recrutement et à l'accroissement rapide de volume du (ou des) follicule ovulatoire. Bien que la FSH diminue, le follicule dominant persiste car il a acquis un mécanisme d'autostimulation interne (cf. *supra*) : l'œstradiol qu'il produit amplifie sa synthèse d'IGF1 qui est normalement sous le contrôle de la FSH. L'IGF1 stimule à son tour l'aromatisation des androgènes en œstrogènes. De plus, l'acquisition par la *granulosa* de récepteurs à la LH, associée à la sécrétion active de LH, contribue à maintenir une concentration élevée en AMPc dans les cellules folliculaires, et donc à la croissance du (ou des) follicule dominant [52].

Il est démontré que :

- la destruction d'un follicule dominant au début d'une vague de croissance folliculaire retarde la régression des follicules de taille directement inférieure ;
- en fin de vague, sa destruction entraîne un recrutement plus précoce des follicules lors de la vague suivante [33].

La disparition du follicule dominant se traduirait par une nouvelle augmentation de l'hormone FSH, ce qui permettrait aux seconds follicules de devenir dominants à leur tour [15].

La stéroïdogénèse folliculaire

La stéroïdogénèse folliculaire correspond à la synthèse, par les cellules de la thèque interne, des androgènes à partir du cholestérol sanguin

puis, à leur aromatisation en œstrogènes par les cellules de la *granulosa*.

La stéroïdogénèse est fortement compartimentée dans le follicule.

- La thèque interne, qui contient des récepteurs à la LH, synthétise préférentiellement les androgènes. Ceux-ci diffusent au travers de la membrane de Slavjansky.

- Ils sont alors aromatisés en œstrogènes par les cellules de la *granulosa* qui possèdent des récepteurs à la FSH. Une collaboration est donc nécessaire pour produire des taux suffisants d'œstradiol. En effet, les équipements enzymatiques de ces deux tissus étant différents, chacun limite les capacités de l'autre.

- A partir de la *granulosa*, les œstrogènes diffusent dans le liquide folliculaire et dans le compartiment vasculaire (effets périphériques et déroulement du cycle œstral).

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

L'atrésie folliculaire

Encore appelée involution folliculaire, l'atrésie constitue le devenir de la majorité des follicules présents dans l'ovaire des mammifères (99,9 p. cent). L'atrésie 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.

Signes cytologiques et biochimiques

Pour les follicules de moins d'un mm, l'atrésie conduit à une disparition rapide de l'ovocyte, suivie d'une rétraction rapide des cellules de la *granulosa* et 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) [26] ou d'apoptose (corps apoptotiques) dans les cellules de la *granulosa*. On peut aussi observer des processus dégénératifs (opacification) dans l'ovocyte [34].

Biochimiquement, elle s'accompagne d'une augmentation des concentrations en enzymes lysosomiales, en glycosaminoglycans et d'une diminution des concentrations en œstradiol. La *granulosa* disparaît progressivement et le cumulus se dissocie. L'ovocyte dégénéré reste la dernière cellule identifiable.

Modification de stéroïdogénèse

Dès le début de l'atrésie, la stéroïdogénèse est perturbée. Le follicule atrétique perd la capacité

d'aromatiser les androgènes en œstrogènes. Il ne sécrète donc plus que des androgènes. Ceux-ci proviennent essentiellement de la thèque interne qui s'hypertrophie et se transforme en glande interstitielle.

Sur le plan fonctionnel, on peut distinguer les follicules atrétiques des follicules non atrétiques par le rapport de leurs concentrations en œstradiol/progestérone, élevé chez un follicule non atrétique [31], ou, mieux encore, par le rapport de leurs concentrations en œstradiol/ocytocine [40]. La réceptivité à l'hormone LH des follicules de la vague préovulatoire est comparable à celle des follicules des vagues metœstrales ou dioœstrales, mais leurs concentrations en œstrogènes et en androgènes sont plus élevées [9, 31].

Mécanismes

Différentes études précisent le moment préférentiel d'apparition de l'atrésie [27]. Elles sont fondées sur l'analyse du temps nécessaire pour doubler le nombre de cellules de la *granulosa* visibles au travers de la plus grande coupe d'un follicule (notion de génération ou cycle cellulaire). Deux faits essentiels sont identifiés :

- ① la durée des cycles cellulaires diminue avec le nombre de générations cellulaires ; chez le rat, l'intervalle entre la première et la troisième génération est de plus de 30 jours, elle n'est que de 4 jours entre la 6^e et la 7^e génération [27] ;

- ② la fréquence des follicules atrétiques augmente avec le nombre de cycles de multiplication cellulaire ; elle est maximale au moment de la formation de l'*antrum* chez la rate, tandis que chez la femme et la vache, sa fréquence est après la formation de l'*antrum*. Ce nombre dépend davantage de la taille du follicule ovulatoire que de la taille du follicule antral. En effet, le diamètre du follicule antral est comparable chez la rate, la vache et la femme soit 0,2 à 0,4 mm. Le diamètre du follicule ovulatoire étant de 0,9 à 1 mm chez la rate et compris entre 15 et 20 mm chez la vache et la femme. Les raisons de ces différences sont encore peu connues.

Conclusion

L'évolution du follicule est particulièrement longue. Quand il ne subit pas l'atrésie comme dans la plupart des cas, cinq à six mois sont nécessaires pour l'amener du stade primordial au stade préovulatoire. Les manifestations extérieures des chaleurs, visibles pendant 15 heures par l'éleveur, et qui constituent finalement pour lui le seul fait remarquable du cycle œstral, ne sont le témoin que d'une fraction minime de la longue histoire de l'ovocyte. Le processus de maturation du follicule et de l'ovocyte qu'il contient permet notamment la mise en place des différentes structures aptes à permettre la fécondation et à assurer le développement embryonnaire. L'ovulation couronne, dans moins d'un cas sur 100, l'évolution d'un follicule depuis sa sortie de la réserve. ■

Points forts à retenir

- ◆ Le développement folliculaire évolue sous la forme de croissances et de régressions successives de plusieurs follicules. Chaque vague consiste en l'émergence, tous les sept à neuf jours environ, de plusieurs follicules de diamètre égal ou supérieur à cinq mm parmi lesquels apparaît le follicule dominant.

- ◆ L'anœstrus résulte plus d'une absence d'ovulation que d'une insuffisance de développement du follicule dominant.

- ◆ Les gonadotropines, et surtout le taux basal de FSH, semblent être plus responsables de la régulation des capacités de synthèse et de la maturation des cellules de la *granulosa* que de la croissance du follicule proprement dite.

- ◆ L'allaitement et un bilan énergétique négatif inhibent l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, retardent le moment du retour en chaleur.

- ◆ La baisse de l'insulinémie, ou la très forte augmentation de l'utilisation des corps cétoniques comme source énergétique pour les voies métaboliques hypothalamiques, pourrait entraîner une baisse de l'activité gonadotrope.

Références

- 1-ADASHI EY, RESNICK CE, HERNANDEZ ER et coll. Insulin-like growth factor-1 as an amplifier of follicle-stimulating hormone action: studies on mechanism(s) and site(s) of action in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*, 1988;122:1583-1591.
- 2-BENDELL ET DORRINGTON. Epidermal growth factors influences growth and differentiation of rat granulosa cells. *Endocrinology*, 1990;127:533-540.
- 3-BUTLER WR, SMITH RD. Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 1989;72:767-783.
- 4-BYSKOV AG. Regulation of meiosis in mammals. *Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys.*, 1979;19:1251-1261.
- 5-COMBARNOUS Y. Structures et relations structure-activité des médiateurs. Dans: *Biochimie des communications cellulaires*, Lavoisier Tec and Doc. Eds Médicales Internationales, Cachan CEDEX, France, 1994:33-61.
- 6-DRIANCOURT MA, CAHILL LP, BINDON BM. Ovarian follicular populations and preovulatory enlargement in Boorola and control Merino ewes. *J. Reprod. Fert.*, 1985;73: 93-107.
- 7-DRIANCOURT M. Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology*, 1991;35:55-79.
- 8-DRIANCOURT MA, GOUGEON A, ROYERE D et coll. La fonction ovarienne. Dans : *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Thibault C, Levasseur MC. Eds Ellipses INRA, 1991a, 273-298.
- 9-DRIANCOURT MA. Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology*, 1991;35:55-79.
- 10-DUFOUR J, CAHILL LP, MAULEON P. Short and long term effects of hypophysectomy and unilateral ovariectomy on ovarian follicular populations in sheep. *J. Reprod. Fert.*, 1979;57:301.
- 11-ERICKSON BH. Development and radio-response of the prenatal bovine ovary. *J. Reprod. Fert.*, 1966a;10:97-105.
- 12-ERICKSON BH. Developmental and senescence of the postnatal bovine ovary. *J. Anim. Sci.*, 1966b;25:800-805.
- 13-FINDLAY JK. An update on the roles of inhibin, activin and follistatin as local regulators of folliculogenesis. *Biol. Reprod.*, 1993;48:15-23.
- 14-FLETCHER WH, GREENAN J. Receptor mediated action without receptor occupancy. *Endocrinology*, 1985;116:1660-1662.
- 15-FORTUNE JE. Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol. Reprod.*, 1994;50:225-232.
- 16-FUJIMOTO T, YOSHINAGA K, KONO I. Distribution of fibronectin on the migratory pathway of primordial germ cells in mice. *Anat Rec.*, 1985;211:271-278.
- 17-GERARD D, HERLANT M. Sur la persistance de phénomènes d'oogenèse chez les Lémuriens adultes. *Arch. Biol.*, 1953;64:97-111.
- 18-GINTHER OJ, KASTELIC JP, KNOPF L. Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle. *Anim. Reprod. Sci.*, 1989a;20:187-200.
- 19-GIUDICE LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr. Rev.*, 1992;13:641-669.
- 20-GONG JG, BRAMLEY TA, WEBB R. The effect of recombinant bovine somatotrophin on ovarian follicular growth and development in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1993a;97:247-254.
- 21-GOUGEON A. Rate of follicular growth in human ovary. Dans : ROLLAND R, VAN HALL E, HILLIER SG, Eds. *Follicular maturation and ovulation*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1982:153-163.
- 22-GREENWALD GS. Of eggs and follicles (Editorial). *Am. J. Anat.*, 1972;137:1-4.
- 23-HAGE AJ, GROEN KLEVANT AC, WELSCHEN R. Follicle growth in the immature rat ovary. *Acta Endocrinol.*, 1978; 88:375-382.
- 24-HELLER DT, CAHILL DM, SCHULTZ RM. Biochemical studies of mammalian oogenesis: metabolic cooperativity between granulosa cells and growing mouse oocytes. *Dev. Biol.*, 1981;84:455-464.
- 25-HENDERSON SA, EDWARDS RG. Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature*, 1968;218:22-28.
- 26-HIRSHFIELD AN. Rescue of atretic follicles *in vitro* and *in vivo*. *Biol. Reprod.*, 1989;40:181-190.
- 27-HIRSHFIELD AN. Development of follicles in the mammalian ovary. *Intern. Rev. Cytol.* 1991;124:43-101.
- 28-HOPPER HW, SILCOX RW, BYERLEY DJ et coll. Follicular development in prepubertal heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, 1993;31:7-12.
- 29-HULSHOF SCJ, FIGUEREIDO JR, BECKERS JF et coll. Isolation and characterization of preantral follicles from foetal bovine ovaries. *Vet. Quartely*, 1994;16(2):78-80.
- 30-HUTCHINSON LA, FINDLAY JK, DE VOS F et coll. Effect of bovine inhibin, transforming growth factor-b and bovine activin-A on granulosa cell differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987;146:1405-1412.
- 31-IRELAND JJ, ROCHE JF. Development of antral follicles in cattle after prostaglandin-induced luteolysis: changes in serum hormone, steroids in follicular fluid and gonadotrophin receptors. *Endocrinology*, 1982;111:2077.
- 32-IRELAND JJ, ROCHE JF. Hypotheses regarding development of dominant follicles during a bovine estrous cycle. Dans: *Follicular growth and ovulation rate in farm animals*. JF Roche and O'Callaghan (Eds). Martinus Nijhoff, Dordrecht, 1987:1-18.
- 33-KO JCH, KASTELIC JP, DEL CAMPO MR et coll. Effects of a dominant follicle on ovarian follicular dynamics during the oestrous cycle in heifers. *J. Reprod. Fert.*, 1991;91:511-519.
- 34-KRUIP TAM, DIELEMAN SJ. Macroscopic classification of bovine follicles and its validation by micromorphological and steroid biochemical procedures. *Reprod. Nutr. Develop.*, 1982;22,3:465-473.
- 35-LAVOIR M, FORTUNE JE. Follicular dynamics in heifers after injection of PGF2a during the first wave of follicular development. *Theriogenology*, 1990;33:270 (Abs).
- 36-LOBB DK, DORRINGTON J. Intraovarian regulation of follicular development. *Animal Reproduction Science*, 1992;28:343-354.
- 37-LUCY MC, STAPLES CR, MICHEL FM et coll. Energy balance and size and number of ovarian follicles detected by ultrasonography in early postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1991a;74:473-482.
- 38-LUSSIER J, MATTON P, DUFOUR JJ. Growth rates of follicles in the ovary of the cow. *J. Reprod. Fert.*, 1987;81:301-307.
- 39-MARESH GA, TIMMONS TM, DUNBAR BS. Effects of extracellular matrix on the expression of specific ovarian proteins. *Biol. Reprod.*, 1990;43:965-976.
- 40-MEIDAN R, ALTSTEIN M, GIRSH E. Biosynthesis and release of oxytocin by granulosa cells derived from preovulatory bovine follicles: effects of forskolin and insulin-like growth factor-1. *Biol. Reprod.*, 1992;46,4:715-720.
- 41-MONGET P. Importances des facteurs paracrines dans l'ovaire. 9^e réunion AETE LYON, 10-11 septembre, 1993:75-85.
- 42-MOSER MT, GARVERICK HA, SMITH MF et coll. Follicular growth and endocrine patterns of prepubertal heifers administered bovine follicular fluid and (or) follicle stimulating hormone. *Anim. Reprod. Sci.*, 1989;18:227-242.
- 43-NAKAMURA T, TAKIO K, ETO Y et coll. Activin-binding protein from rat ovary is follistatin. *Science*, 1990;247:836-838.
- 44-PERKS CM, DENNING-KENDALL PA, WATHES DC et coll. Expression of insulin-growth factor-1 (IGF-1) mRNA in the corpus luteum of the ovine ovary. Program of the 183rd meeting of the society for reproduction. *J. Reprod. Fert.*, 1992, Abs 9:101.
- 45-PETERS H, BYSKOV AG, FABER M. Intraovarian regulation of follicle growth in the immature mouse. *Excerpta Medica*, 1973;20:23.
- 46-RICHARDSON GF, ARCHBALD GF, GALTON DM. Effects of gonadotropin-releasing hormone and PGF2 α on reproduction in post-partum dairy cows. *Theriogenology*, 1983;19:763-770.
- 47-ROCHE JF, BOLAND MP. Turnover of dominant follicles in cattle of different reproductive states. *Theriogenology*, 1991;35:81-90.
- 48-SAVIO JD, BOLAND MP, HYNES N et coll. Resumption of follicular activity in the early postpartum period of dairy cows. *J. Reprod. Fert.*, 1990a;88:569-579.
- 49-SIRARD MA, FLORMAN HM, LEIBERIED-RUTLEDGE ML. Timing of nuclear progression and protein synthesis necessary for meiotic maturation of bovine oocytes. *Biol. Reprod.*, 1989;40:1257-1263.
- 50-SNOW MHL, MONK M. Emergence and migration of mouse primordial germ cells. Dans : McLaren A, Wylie CC, Eds. *Current problems in germ cell differentiation*. Cambridge University Press, 1983;115-135.
- 51-SORIANO P, JAENISCH R. Retroviruses as probes for mammalian development: allocation of cells to the somatic and germ cell lineages. *Cell*, 1986;46:19-29.
- 52-WEBB R, GONG JG, LAW AS. Control of ovarian function in cattle. *J. Reprod. Fert.*, 1992;Suppl45:141-156.
- 53-WEBB R, GONG JG, BAMLEY TA. Role of growth hormone and intrafollicular peptides in follicle development in cattle. *Theriogenology*, 1994;41:25-30.
- 54-WESTERGAARD L, CALLESEN H, HYTTEL P et coll. Meiosis inducing substances (MIS) in bovine prevulatory follicles. *Zuchthygiene*, 1985;20:217-221.
- 55-WITSCHI E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal fold. *Contrib Embryol.*, 1948;32:67-80.
- 56-WOODRUF T, LYON RJ, HANSEN SE et coll. Inhibin and activin locally regulate rat ovarian folliculogenesis. *Endocrinology*, 1990;127:3196-3205.
- 57-ZSEBO KM, WILLIAMS DA, GEISSLER EN et coll. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell*, 1990b;63:213-221. ●