

L'ovulation constitue un véritable bouleversement structural et physiologique de l'ovaire. La deuxième partie de cet article sur la régulation et la croissance folliculaire évoque les mécanismes de cette transition et notamment la mise en place et le rôle physiologique essentiel du corps jaune.

Régulation de la croissance folliculaire et lutéale :
2. Ovulation, corps jaune et lutéolyse.

Follicular and luteal growth regulation :
2. Ovulation, corpus luteum, luteolysis.

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

*Physiologie de la Reproduction - Faculté de Médecine Vétérinaire 4000 Sart-Tilman LIEGE

**Clinique de Procréation Assistée - CHU St Pierre- B 1000 BRUXELLES

***Obstétrique et Pathologie de la Reproduction - Faculté de Médecine Vétérinaire 4000 Sart-Tilman LIEGE

**** INRA-Physiologie de la Reproduction-37380 NOUZILLY

Résumé Summary

• L'atrésie constitue le devenir de la majorité (99,9 p. cent) des follicules présents dans l'ovaire. Elle dépend, pour les stades antraux, d'une réduction du taux de FSH secondaire aux sécrétions d'oestradiol et d'inhibine par le follicule dominant. Une oestradiolémie supérieure à 12 pg/ml pendant au moins 12 heures chez le bovin provoque une inversion du mécanisme de rétro-contrôle négatif de l'oestradiol sur l'hypothalamus qui induit le pic préovulatoire de LH. Pour que cette décharge ovulatoire ne survienne pas prématurément, le follicule dominant sécrète également du GnSIF qui désensibilise l'hypophyse à l'action du GnRH. Après l'ovulation, le corps jaune, véritable glande endocrine, se met en place (2 photos, 3 figures, 1 tableau, 2 encadrés, 41 références).

Mots-clés : ruminants, ovaire, régulation, ovulation, corps jaune, lutéolyse.

• Most ovarian follicles (99,9 p. cent) will end up with follicular atresia. During antral stages atresia depends on a reduction of FSH levels secondary to oestradiol and inhibin secretions by the dominant follicle. Plasma levels in oestradiol higher than 12pg/ml for at least 12 hours in bovine will cause the reversal of the negative feed-back effect of oestradiol on the hypothalamus inducing the preovulatory peak of LH. So that the ovulatory discharge does not occur prematurely, the dominant follicle also secretes GnSIF which desensitizes the hypothalamus to the action of GnRH. After ovulation, the corpus luteum, a true endocrine gland, develops (2 photos, 3 figures, 1 table, 2 boxes, 41 references).

Key words : ruminant, ovary regulation, ovulation, corpus luteum luteolysis.

Point Vét., 1996, 28 numéro spécial) 893-900

Régulation de la croissance folliculaire et lutéale : 2. Ovulation, corps jaune et lutéolyse

Les mécanismes de l'ovulation

Les œstrogènes synthétisés par le follicule terminal exercent une influence positive sur l'hypophyse qui produit une décharge de gonadotropines FSH et LH (jusqu'à 100 fois le taux de LH circulante) (figure 1) [5].

Les premiers effets de l'augmentation de FSH et de LH sont une augmentation de la vascularisation de l'ovaire [34]. Différents facteurs vasodilatateurs sont impliqués dont l'histamine [32], la bradykinine [15], l'angiotensine II [21], le PAF (Platelet

La totalité du processus ovulatoire, la congestion du follicule, la formation d'une protrusion à la surface de l'ovaire, sa rupture progressive et l'expulsion du contenu qui en résulte ressemblent curieusement à la formation et à la rupture d'un furoncle et y ressemble d'autant plus que certains mécanismes similaires sont impliqués " (d'après Walton, 1928 [39]).

La physiologie de la folliculogénèse et les facteurs impliqués décrits dans la première partie de cet article, constituent le prologue aux mécanismes de l'ovulation et de la mise en place du corps jaune dans la cavité folliculaire.

La seconde partie de cet article envisage spécifiquement l'ovulation et la formation du corps jaune. Elle fait une mise au point sur les différentes fonctions de ce corps jaune, les mécanismes responsables de sa régression ou de son maintien en cas de gestation.

L'ovulation

Durant sa phase d'évolution terminale (photos 1a et 1b), le (ou les) follicule acquiert la possibilité de répondre à un pic de gonadotropines (LH principalement). Par ailleurs, un profond remaniement de sa structure permet l'expulsion d'un ovocyte mature, puis la formation d'un corps jaune.



Photo 1a. Follicule cavitaire sur l'ovaire.

Photo 1b.
Follicule cavitaire.
Coupe *in vitro*
en microscopie optique (x40).

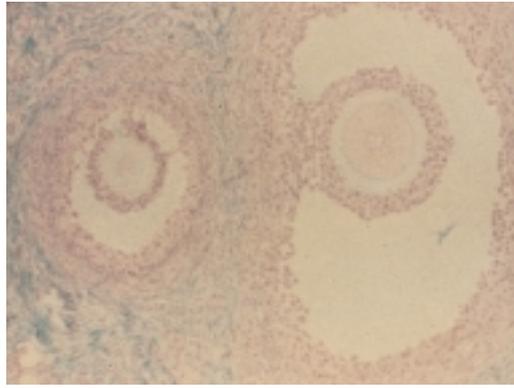
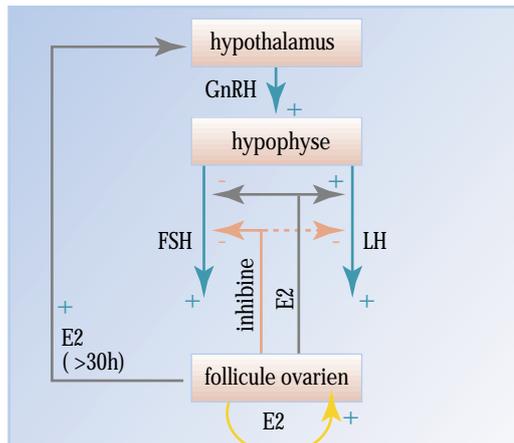


Figure 1. Représentation schématique des interrelations de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique.



activating factor) et les produits dérivés de l'acide arachidonique comme les prostaglandines I2 et E2 [1], les leucotriènes et les lipoxines [28].

Dans les parois des capillaires, apparaissent de nombreuses fenestrations qui laissent s'échapper du plasma et des cellules sanguines dans le follicule, ce qui provoque un œdème des couches de la thèque externe.

Les cellules de la granulosa se détachent de la lame basale et arrêtent de se diviser tandis que le nombre de jonctions serrées les reliant diminue. Le *cumulus* et la granulosa sécrètent des enzymes protéolytiques qui induisent la dissociation des fibres de collagène présentes dans la thèque, l'albuginée et l'épithélium ovarien au niveau de l'apex folliculaire. L'acide hyaluronique sécrété par les cellules du *cumulus* provoque une entrée d'eau dans la cavité antrale mais la dissociation structurale permet au follicule d'augmenter de taille sans augmentation de sa pression interne [13].

La compression de l'épithélium ovarien au niveau de l'apex induit une stase sanguine avec ischémie et nécrose de ses cellules qui libèrent alors leurs propres hydrolases. Ces hydrolases et la plasmine [3] produite par les cellules de la *granulosa*, de la thèque interne et des nombreux fibroblastes situés en périphérie [36], achèvent de détruire les couches cellulaires sous-jacentes. La rupture de la paroi folliculaire externe induit une chute brutale de la pression hydrostatique intra-folliculaire qui provoque une contraction des fibres musculaires lisses de la thèque externe. La combinaison de ces deux phénomènes expulse l'ovocyte entouré de sa *corona radiata* qui est recueilli par le pavillon de l'oviducte.

Parallèlement à tous ces événements et suite à la décharge de LH, l'ovocyte, libéré des influences

inhibitrices des cellules de la *granulosa*, reprend sa méiose : il achève sa première division méiotique en éjectant le premier globule polaire (visible dans l'espace périvitellin) et devient ovocyte II (arrêt en métaphase de seconde division méiotique). L'achèvement de la deuxième division méiotique est différé jusqu'à l'arrivée d'un spermatozoïde qui l'activera.

Régulation de la sécrétion de LH et de FSH

Principalement connue pour son action déterminante dans le phénomène de l'ovulation (pic de LH ou pic préovulatoire), la LH est de plus en plus considérée comme indispensable (taux basal) pendant la phase de croissance folliculaire du cycle ovarien afin d'assurer la viabilité de l'ovocyte [40]. En effet, tant durant la phase lutéale terminale que pendant la phase de croissance folliculaire, LH, à des taux modéré, et FSH, à des taux plus élevés, permettent la croissance folliculaire et la maturation ovocytaire. Ce taux basal de LH est également impliqué dans le phénomène de reprise de la méiose ovocytaire.

La progestérone

Lors de l'évolution terminale du follicule, présente "en bruit de fond", la progestérone favorise durant quelques heures le phénomène de l'ovulation. En effet, le taux basal de progestérone associé aux œstrogènes présents en phase proœstrale entraîne le pic de gonadotropines nécessaire à déclencher la cascade d'événements menant à l'ovulation.

L'inhibine

L'inhibine participe aussi à la régulation de l'ovulation en assurant, à l'inverse des œstrogènes du follicule mûr, une régulation négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Cette balance entre les différentes hormones circulantes pondère le mécanisme de l'ovulation en évitant le phénomène de superovulation qui irait à l'encontre de la physiologie ovarienne.

Les œstrogènes

La complexité de la dualité du mécanisme d'action de la LH (dépendante du taux de sa sécrétion) est renforcée par l'intervention également bimodale des œstrogènes folliculaires :

- au début de la croissance folliculaire, les taux faibles d'œstrogènes circulant exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (principe de dominance) ;
- en fin de croissance folliculaire, les taux élevés tendent à promouvoir (*feedback* positif) la production de GnRH par l'hypothalamus, donc la sécrétion de gonadotropines.

Un ingénieux mécanisme semble exister, comparable à une automobile dont le frein serait serré et l'accélérateur enfoncé, afin d'empêcher le déclenchement prématuré du pic de LH tant que l'ovocyte

n'est pas mûr. Ce mécanisme, encore incomplètement élucidé, semble faire intervenir un facteur protéique, le GnSI/AF, qui maintiendrait un taux basal de LH en rendant les cellules gonadotropes hypophysaires insensibles aux stimulations de la GnRH.

Le GnSI/AF

Le GnSI/AF [30], ou *Gonadotrophin surge-inhibiting/attenuating factor*, agit en présence de FSH. Il n'inhibe pas, ni ne diminue, la capacité de relargage de LH par l'hypophyse soumise aux *pulses* de GnRH, mais il retarde le déclenchement de la réponse hypophysaire (sécrétion de LH) à la stimulation hypothalamique [7, 8, 25, 37]. Il est présent dans le liquide folliculaire.

Sa structure primaire exacte est encore inconnue. Mais l'isolement et l'étude de la structure d'une protéine à activité GnSI/AF-like à partir de cellules de Sertoli montrent qu'elle diffère de l'inhibine et la follistatine, deux facteurs aussi impliqués dans la régulation de la croissance folliculaire [37].

Son activité biologique, bien décrite chez la femme, est aussi décrite chez le bovin. Des injections de liquide folliculaire bovin à des brebis retardent, plutôt qu'elles ne suppriment, le pic de LH GnRH-dépendant [18]. La GnRH et le GnSI/AF semblent en quelque sorte antagonistes. De Koning en 1996 [10] confirme *in vitro*, sur des hypophyses bovines fraîchement récoltées, les résultats obtenus *in vivo* : le GnSI/AF bloque totalement l'action du GnRH sur l'hypophyse qui libère alors des taux faibles de LH de manière pulsatile.

La croissance terminale et la maturation du follicule

L'ultime fonction du follicule est de libérer, lors de l'ovulation, un ovocyte mature prêt à être fécondé et à se développer. L'intervalle de temps compris entre le pic préovulatoire et l'ovulation permet les changements morphologiques et biochimiques indispensables du follicule et de l'ovocyte qu'il contient.

Une cascade de modifications endocrines [12] et morphologiques [12, 27] constituent pour le follicule le signal du déclenchement imminent de l'ovulation. Ces modifications sont fortement liées au pic préovulatoire de la LH.

Ce mécanisme semble être inclus dans un programme prédéterminé de stéroïdogénèse préovulatoire. En effet, en parallèle à la maturation ovocytaire, se produit une transition de la stéroïdogénèse folliculaire : majoritairement œstrogénique avant le pic de LH, elle s'oriente vers une production préférentielle de progestérone après celui-ci [5, 12].

La maturation de l'ovocyte

In vitro, l'ovocyte doit achever sa maturation finale pour acquérir sa compétence au développement en 36 heures (délai entre le pic de LH et l'ovulation).

Avant le pic de LH, tous les ovocytes issus de follicules dominants ont un noyau sphérique (vésicule germinative) situé en périphérie de leur cytoplasme.

Après le pic de LH, la disparition de l'OMI, la chute du taux d'AMPc, et l'augmentation des concentrations en MPF (cf. la première partie de cet article p.) permettent la reprise de la méiose :

- après 4 à 8 heures, la rupture de la membrane nucléaire, la condensation de la chromatine et la formation du fuseau sont effectivement observables ;
- après 12 à 19 heures, l'ovocyte est en métaphase I ;
- 20 heures après, il est en métaphase II [19].

Les changements cytoplasmiques

La maturation nucléaire s'accompagne d'une série de changements ultrastructuraux. Chez les bovins, le cytoplasme des ovocytes immatures comporte un grand nombre de vésicules distribuées uniformément, des mitochondries en amas, des granules corticaux en périphérie, des complexes de Golgi bien développés et de grandes citernes de réticulum endoplasmique lisse [19, 27]. Il n'y a que peu d'espace périvitellin et la pellucide se trouve en contact avec les nombreuses digitations des cellules du *cumulus* pour former des jonctions serrées.

Un important remodelage morphologique se produit dans le cytoplasme au cours de la maturation. Le plus remarquable consiste en la migration des organelles en son centre et donc à l'apparition d'une zone corticale qui en est exempte. Seuls restent en périphérie les granules corticaux et, chez les bovins, des éléments du réticulum endoplasmique lisse. Vingt-deux heures après le pic de LH, les granules corticaux se disposent à proximité de la membrane plasmique ovocytaire. Les jonctions serrées disparaissent et un espace périvitellin plus important apparaît.

La description des changements ultrastructuraux nucléaires et cytoplasmiques survenant lors d'une maturation *in vitro* (IVM) reste valable *in vivo*. Cependant, des différences subsistent concernant le moment de disposition des granules corticaux contre la membrane plasmique, avec des répercussions éventuelles sur la fécondation.

Le corps jaune

La formation du corps jaune

Mise en place

La mise en place d'un corps jaune fonctionnel (photo 2) dans les jours qui suivent l'ovulation implique d'importants remaniements morphologiques des structures folliculaires.

L'activité générique auto- et paracrine des facteurs de croissance



Photo 2.
Corps jaune sur un ovaire.

ce, impliqués dans les proliférations locales (activité mitogénique) et les remodelages tissulaires, peut être invoquée pour la transformation lutéale d'un follicule rompu [14]. En effet, les mécanismes biologiques dans lesquels interviennent ces peptides (processus inflammatoires, production de progestérone, synthèse de protéases et angiogénèse) se retrouvent également dans la formation du corps jaune. Ainsi, la vascularisation rapide des couches cellulaires issues de la granulosa, à partir des vaisseaux qui irriguaient la thèque, est induite par l'activité angiogénique du fluide folliculaire. Elle est dépendante du FGF (*Fibroblast growth factor*), du IGF, du TGF β , de l'activine, de l'inhibine et de la follistatine.

Structure

Le corps jaune est constitué de deux types de cellules stéroïdogènes [31] : les grandes cellules (diamètre de 20 à 40 μ m) sont issues de la granulosa et les petites cellules (diamètre inférieur à 20 μ m) proviennent de la thèque interne.

Chez les ruminants, les deux types de cellules sont bien identifiables, lors de la formation du corps jaune, puis elles se mêlent pour former un tissu plus homogène.

Chez la brebis, les grandes cellules représentent 25 à 35 p. cent du volume total du corps jaune et les petites cellules 12 à 18 p. cent. Le reste est composé d'éléments vasculaires, de tissu conjonctif et de fibroblastes [35].

Rôle de la progestérone

On peut synthétiquement qualifier de biphasique le mode d'action de la progestérone. Au stade pré-ovulatoire, le taux basal de progestérone favorise l'ovulation (cf. *supra*). Après l'ovulation, son effet s'inverse et, parallèlement à la lutéinisation du ou des follicules, la progestéronémie augmente.

Les fonctions du corps jaune

Dans toutes les espèces de ruminants et dans de nombreuses espèces de mammifères, le corps jaune exerce une fonction essentielle dans la régulation du cycle œstral. Il joue en plus un rôle déterminant dans la mise en place et le maintien de la gestation.

Le corps jaune (*corpus luteum*) est qualifié de :

- corps jaune cyclique : en l'absence de fécondation, il régresse spontanément après une période plus ou moins longue suivant les espèces. Lorsqu'il régresse, l'oblitération des capillaires, la dégénérescence graisseuse des cellules et la prolifération du tissu conjonctif étouffent les éléments glandulaires. Seul un petit amas, blanchâtre ou jaunâtre, conjonctivo-fibreux persiste sur l'ovaire et constitue le *corpus albicans* qui ne semble jouer aucun rôle physiologique ;

- il est qualifié de corps jaune gestatif lorsqu'il qu'il assure le maintien de la gestation.

Le corps jaune produit la progestérone, l'inhibine, l'ocytocine en fin de phase lutéale cyclique et la relaxine en fin de gestation. Chez la femme, il sécrète de l'œstradiol.

La progestérone

La principale hormone sécrétée par le corps jaune est la progestérone. Elle est issue de la transformation du cholestérol sanguin (LDL et HDL ou *Low et High density lipoprotein*) (figure 4 de la première partie de l'article). Les récepteurs aux lipoprotéines présents sur la cellule lutéale permettent l'entrée du cholestérol dans la cellule. Celui-ci est alors transformé en prégnénolone dans les mitochondries avant d'être converti en progestérone par la 3 β HSD cytoplasmique (3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase).

La production de progestérone est quantitativement élevée par rapport au poids du tissu qui la produit : le corps jaune de la vache (5 à 6 g) synthétise environ 200 mg de progestérone par 24 heures. Cette synthèse est réalisée par les cellules lutéales. Cependant, au cours de la gestation, chez la plupart des espèces, le placenta est également capable de produire de la progestérone et de prendre le relais du corps jaune.

Les autres hormones

Le corps jaune assure également la production d'autres hormones :

- l'œstradiol : les primates (dont la femme) conservent une stéroïdogénèse lutéale plus élaborée que les autres espèces par transformation possible de la progestérone issue du cholestérol en œstradiol ;
- la relaxine est une hormone polypeptidique dont l'origine est à la fois placentaire et lutéale ; bien qu'elle soit aussi retrouvée chez la femelle non gestante, elle est surtout considérée comme une hormone de l'état de gestation. La relaxine intervient dans la relaxation des ligaments sacro-sciatiques en fin de gestation, dans la dilatation du col utérin et dans la croissance de l'utérus. Son action présuppose la sensibilisation des tissus intéressés par les hormones stéroïdes femelles, notamment les œstrogènes.
- l'ocytocine, bien que majoritairement d'origine posthypophysaire, peut également provenir du corps jaune ; elle intervient à ce titre dans la lutéolyse cyclique, en synergie avec la prostaglandine F 2α et les œstrogènes folliculaires (cf. *infra*).

Contrôle de la fonction lutéale

Deux systèmes complémentaires coordonnent l'initiation et la chronologie de la lutéolyse pendant le cycle : les œstrogènes synthétisés par le follicule dominant et l'ocytocine lutéale.

Par ailleurs, trois grands facteurs contrôlent la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif :

- 1 la production hypophysaire des hormones lutéotropes LH et prolactine ;
- 2 l'utérus exerce son action *via* la sécrétion d'une substance lutéolytique bien identifiée aujourd'hui, la prostaglandine F 2α ou PGF 2α ;
- 3 le *conceptus* inhibe la régression du corps jaune par la sécrétion d'une trophoblastine au stade précoce de son développement variable selon l'espèce (17^e jour chez le bovin).

Facteurs lutéotropes

Dans la plupart des espèces, la nécessité de la LH pour le maintien d'une sécrétion de progestérogène par le corps jaune est bien établie [24]. Une fois liée à son récepteur membranaire, la LH provoque l'activation de l'adénylate cyclase intracytoplasmique [23, 29]. Celle-ci, en augmentant le niveau d'AMPc intracellulaire, permet la phosphorylation, donc l'activation, d'une protéine kinase qui :

- stimule la synthèse des enzymes de la stéroïdogénèse,
- active la cholestérol estérase, rendant ainsi le cholestérol plus disponible,
- augmente le passage de cholestérol dans la matrice mitochondriale et le transfert de prégnénone de la mitochondrie vers le cytoplasme [22, 38].

Chez la brebis, il est démontré que la plupart des récepteurs à la LH se trouvent sur les petites cellules lutéales [33] alors que les grandes cellules réalisent la synthèse majeure de progestérogène. Cette constatation ne remet pas en cause le mécanisme de régulation décrit ci-dessus. En effet, bien que les grandes cellules contiennent de l'adénylate cyclase, la sécrétion de progestérogène par ces cellules n'est pas contrôlée par le système de second messager AMPc-dépendant [41] mais plutôt par la prostaglandine E [17]. Cependant, ce mécanisme n'est pas encore complètement élucidé.

L'effet lutéotrope de la prolactine n'est pas démontré chez la vache [16] et est encore sujet à controverses chez la brebis [26]. Dans d'autres espèces (rate, souris, lapine, chienne, femme), la prolactine hypophysaire exerce [2] une fonction lutéotrope d'où le nom de d'Hormone lutéotrope ou LTH qui lui est également attribué. Chez la rate hypophysectomisée, la prolactine stimule l'utilisation de cholestérol pour la synthèse de progestérogène, induit la synthèse des récepteurs à la LH par la cellule lutéale et inhibe le catabolisme de la progestérogène en dihydro-progestérogène.

Utérus et prostaglandines

Dès 1923, Loeb montre que l'hystérectomie chez le cobaye entraîne une prolongation de la phase lutéale pour une durée presque égale, voire supérieure à la gestation (65 à 70 jours). Cette observation est confirmée pour d'autres espèces. Elle permet d'attribuer à l'utérus un rôle déterminant dans la lutéolyse cyclique chez le cobaye et les animaux de ferme par la production d'un facteur lutéolytique, décrit plus tard comme étant la prostaglandine F_{2α}.

Chez les primates, l'hystérectomie n'interfère en rien avec la cyclicité normale de l'individu. Cependant, l'injection de prostaglandine dans le corps jaune raccourcit la phase lutéale ce qui suggère un effet de type paracrine.

L'action locale de l'utérus est mise en évidence par le retrait d'une seule corne utérine : la régression du corps jaune de l'ovaire ipsilatéral est empêchée alors que la lutéolyse dans l'ovaire adjacent à la corne intacte se déroule normalement. Il est donc fortement probable que l'action lutéolytique de la PGF_{2α} exerce ses effets sur l'ovaire

adjacent sans passer par la circulation générale. La disposition anatomique particulière de l'artère ovarrique et de la veine utérine corrobore cette hypothèse (figure 2). Ces deux vaisseaux présentent, lors de leur parcours dans le ligament large, des zones importantes de contact s'étendant jusqu'à leurs jonctions respectives avec l'aorte et la veine cave postérieure. Ceci facilite la diffusion passive de la PGF_{2α} de la veine utérine jusqu'à l'ovaire *via* l'artère ovarrique.

La prostaglandine F_{2α} est isolée du tissu endométrial de nombreuses espèces et ses concentra-

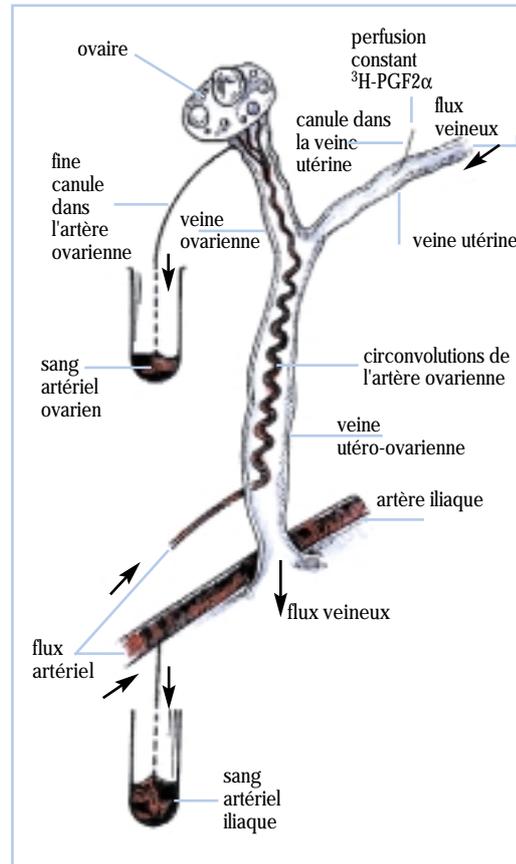


Figure 2. Disposition anatomique du système vasculaire utéro-ovarien impliqué dans la lutéolyse cyclique par la prostaglandine F_{2α} endométriale (d'après [28bis]).

Mécanismes d'action de la PGF_{2α}

Divers mécanismes d'action de la prostaglandine F_{2α} sont proposés chez les différentes espèces pour expliquer son action lutéolytique, sachant que les récepteurs à la PGF_{2α} se trouvent préférentiellement sur les grandes cellules et les récepteurs à la LH sur les petites cellules lutéales.

❶ Chez les ruminants, la PGF_{2α} induit une réduction rapide du flux sanguin irriguant le corps jaune. L'ischémie ainsi provoquée entraîne la mort des cellules lutéales, donc une chute rapide de la production de progestérogène.

Chez la brebis, cette vasoconstriction n'est pas corrélée à une chute du nombre de récepteurs à l'hormone LH sur les cellules du corps jaune : il n'y a

pas de diminution du nombre de récepteurs, même après la chute des taux de progestérogène sérique.

❷ La PGF_{2α} induit un arrêt de la production d'AMPc LH-dépendante dans les petites cellules lutéales. Cette chute des taux intracellulaires d'AMPc mène à une réduction de la stéroïdogénèse par ces cellules. Cette observation, corrélée avec la localisation des récepteurs à PGF_{2α} sur les grandes cellules, suggère l'existence de communications entre les deux types de cellules. La fixation de la PGF_{2α} sur les grandes cellules induit non seulement une réduction du nombre de grandes cellules lutéales par un effet cytotoxique mais aussi une chute rapide des taux de progestérogène circulante.

Encadré 1.

Induction de la lutéolyse : rôles de l'ocytocine, de PGF2 α et des œstrogènes

● Expériences

- Des injections d'œstrogènes à un animal en pleine phase di-œstrale provoquent la libération dans la veine utérine de PGF2 α en quantité suffisante pour induire une lutéolyse prématurée.
- La disparition provoquée des follicules en croissance par ponction prolonge la présence du corps jaune sur l'ovaire.

● Mécanismes induisant la lutéolyse

- L'ocytocine, synthétisée par les

grandes cellules du corps jaune en fin de phase lutéale chez les ruminants, participe à la libération de la prostaglandine endométriale par contraction active des fibres du myomètre.

- La libération de PGF2 α stimule alors la libération d'ocytocine lutéale, ce qui constitue une véritable boucle catalytique qui précipite la lutéolyse.
- Les œstrogènes sécrétés par le follicule préovulatoire induisent la synthèse des récepteurs à ocytocine sur l'endomètre, renforçant ainsi l'efficacité de la lutéolyse initiée.

Encadré 2.

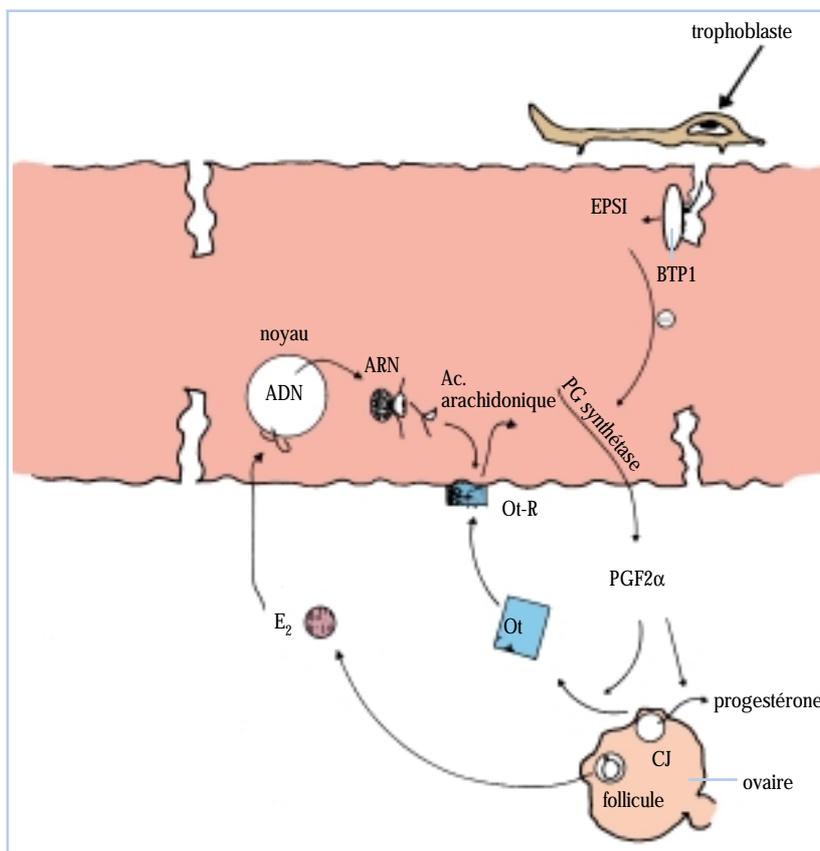


Figure 3. Mécanismes de l'inhibition de la lutéolyse par la trophoblastine (d'après [36bis] avec l'autorisation de l'auteur).

Ot : Ocytocine ;
Ot-R : Ocytocine récepteur ;
E2 : œstradiol ;
CJ : corps jaune ;
bTP1 : bovine trophoblastine 1 ;
EPSI : Endometrial synthetase inhibitor.

tions maximales sont établies lors des périodes de régression lutéale. Plusieurs mécanismes sont décrits (encadré 1).

Chez la brebis, la PGF2 α agit sur la stéroïdogénèse des cellules lutéales par deux systèmes de seconds messagers :

- elle active la créatine kinase-C (PK-C) dans les grandes et les petites cellules du corps jaune : la PK-C diminue la synthèse d'AMPc (activatrice de la stéroïdogénèse) donc inhibe la sécrétion de progestérone. La PK-C n'est pas responsable d'un effet cytotoxique ni d'un effet lutéolytique ;
- elle détermine soit une baisse de la transcription du gène codant pour la β HSD (cf. *supra*), soit une augmentation de sa dégradation ; ceci conduit à une baisse rapide de la transformation de la prégnénolone en progestérone ;

Par ailleurs, elle induit une augmentation des flux calciques intracellulaires, ce qui provoque la dégénérescence et la mort des cellules.

Un lien étroit existe entre l'évolution terminale d'un follicule dominant et la sécrétion par l'utérus des prostaglandines destinées à faire cesser la phase lutéale (encadré 2, figure 3).

La trophoblastine

La trophoblastine constitue, dans le langage courant, le signal embryonnaire. Lorsqu'un *conceptus* est présent dans les voies génitales, un mécanisme préside à la persistance du corps jaune et lui permet de dépasser la période critique d'émission du signal lutéolytique, respectivement le 17^e jour du cycle chez la vache et la chèvre, et le 13^e jour chez la brebis. Le corps jaune cyclique devient ainsi gestatif.

Cette émission du signal est temporaire : l'embryon exerce son effet anti-lutéolytique entre le 12^e et le 21^e jour qui suivent la fécondation chez la brebis, et entre le 15^e et le 25^e jour chez la vache. Ce signal correspond à la production par le trophoblaste de la trophoblastine, protéine appartenant à la famille des interférons tau (τ) [20]. Elle est décrite chez la brebis (PM=20kD) (oTP pour *Ovine trophoblastic protein*), chez la vache (bTP) et chez la chèvre (cTP).

La trophoblastine possède l'activité antivirale propre aux interférons. Elle est comme eux hyperthermiante. En revanche, elle est généralement produite en l'absence de toute atteinte virale de l'embryon ce qui la distingue des autres interférons α , β et γ .

L'action cellulaire de la trophoblastine inclut un découplage de l'action synergique de la PGF2 α avec l'ocytocine. Elle entraîne en même temps une nette diminution de l'amplitude et du nombre des pulses de sécrétion de prostaglandine, et de phospholipase A2 et prostaglandine synthétase (par inhibition d'enzymes impliquées dans leur synthèse). Cette action est assurée par un inhibiteur de la prostaglandine synthétase, l'EPSI ou *Endometrial prostaglandin synthetase inhibitor* (figure 3), sécrété par l'endomètre sous la stimulation de la trophoblastine.

La synthèse d'œstradiol par le follicule dominant diminue la synthèse des récepteurs à ocytocine de l'endomètre. Le taux de progestérone, maintenu élevé, réduit la sensibilité du myomètre à l'ocytocine, limitant ainsi le relargage de prostaglandine. Ces interactions rendent inactif le processus de lutéolyse et permettent le maintien de la gestation.

La progestérone [11]

La progestérone exerce son action sur les tissus par l'intermédiaire de récepteurs cytosoliques. La concentration de ces récepteurs est sous le contrôle de l'œstradiol et varie donc quantitativement au cours du cycle œstral. De manière générale, une action préalable de l'œstradiol est nécessaire à l'action de la progestérone. Celle-ci intervient sur tous les tissus impliqués dans la régulation sexuelle de la femelle :

❶ elle inhibe l'ovulation avec cependant une action permissive sur la reprise de la croissance folliculaire en fin de période lutéale ;

❷ elle conditionne la descente de l'embryon par l'oviducte ;

❸ elle assure la préparation de l'utérus à la réception de l'embryon et l'initiation de la gestation. Par cette adaptation de la muqueuse utérine et par l'inhibition de la contractilité du myomètre, elle constitue un facteur essentiel dans l'initiation et la régulation de la gravidité.

❹ elle modifie les caractères de la glaire cervicale, provoque la mucification de l'épithélium vaginal et participe au développement de la glande mammaire en exerçant une action hyperplasante sur les *acini*.

La progestérone est nécessaire au maintien de la gestation. Dans de nombreuses espèces, le placenta prend le relais du corps jaune pour sa synthèse. L'échéance de cette prise en relais varie considérablement selon les espèces : chez la brebis, dès le 50^e jour de la gestation et chez la vache du 150^e au 200^e jour. Chez la chèvre, en revanche, le corps jaune est indispensable jusqu'à la fin de la gestation (tableau 1).

La chute de la progestéronémie en fin de cycle conditionne, directement ou indirectement, la sécrétion des gonadotropines hypophysaires dont dépend la maturation folliculaire, l'ovulation et l'installation d'un nouveau cycle. Ce mécanisme d'action particulier de la progestérone a servi de base à la mise au point de nombreuses méthodes de synchronisation ou d'induction de l'œstrus chez les ruminants (cf. première partie de l'article) et les animaux de ferme. Par ailleurs, son action antiovoletaire est surtout exploitée dans les méthodes de contraception chez les carnivores et dans l'espèce humaine.

Références

- 1-ARMSTRONG DT, ZAMECNIK J. Pre-ovulatory elevation of rat ovarian prostaglandins, and its blockade by indomethacin. *Mol. Cell Endocrinol.*, 1975;2:125-131.
- 2-AULETTA FJ, FLINT APF. Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, non human primates and women, especially in relation to the time of luteolysis. *Endocr. Rev.*, 1988;9:88-106.
- 3-BEERS WH, STRICKLAND S, REICH E. Ovarian plasminogen activator ; relationship to ovulation and hormonal regulation. *Cell*, 1975;6:387-394.
- 4-BRANNSTROM M, LOFMAN CO, HOLMES PV, Janson PO. The ovulatory process in the isolated perfused rat ovary. Dans : TSAFRIRI A, DEKEL N, Eds. Follicular development and the ovulatory response, *Serono symposia Rome*, 1989;23:139-148.
- 5-CALLESEN H, GREVE T, HYTTEL P. Preovulatory endocrinology and oocyte maturation in superovulated cattle. *Theriogenology*, 1986; 25:71-86.
- 6-DANFORTH DR, SINOSICH MJ, ANDERSON TL et coll. Identification of Gonadotrophin Surge-Inhibiting Factor (GnSIF) in follicular fluid and its differentiation from inhibin. *Biol. Reprod.*, 1987;37:1075-1082.
- 7-DE KONING J, TIJSSEN AMI, VAN REES GP. The involvement of ovarian factors in maintaining the

	durée de gestation (j)	sécrétion de progestérone placentaire (relais)
• vache	279	200
• jument	330	70
• brebis	145-152	50
• femme	270*	50
• rate	21	17
• chatte	61-69	/
• chèvre	144-155	/
• truie	114	/
• chienne	65+1**	/
• lapine	31	/
• chameau	375-390	/

Tableau 1. Moments de relais par le placenta pour la sécrétion de progestérone durant la gestation. * à compter à partir des dernières règles ; ** après le pic de LH.

Conclusion

Bien que particulièrement complexe, l'étude de la dynamique folliculaire progresse à grand pas. Mais certains mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. C'est notamment le cas des mécanismes de la croissance du follicule, ce qui réduit l'espoir de mettre au point à très court terme une méthode de croissance folliculaire *in vitro* qui permettrait de récupérer la totalité du capital oocytaire de femelles à haut potentiel génétique.

La maîtrise *in vitro* de certaines étapes de la reproduction est cependant réelle, et démontrée par les succès obtenus lors de fécondation, de développement embryonnaire et d'implantation après transfert.

Enfin, sur le terrain, les praticiens démontrent leurs compétences lorsqu'ils jonglent avec le contrôle de la reproduction de la femelle. ■

pituitary gland of female rats in a state of low LH responsiveness to LHRH. *J. Endocrinol.*, 1987a;112:265-273.

8-DE KONING J, TIJSSEN AMI, VAN REES GP. Ovarian factors and the self-priming action of LHRH: functional antagonists ? Dans : Rolland R, Heineman MJ, Naaktgeboren N et al, Eds. *Proceedings of the Vith Reinier de Graaf Symposium 1987b*. Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands:119-126.

9-DE KONING J. Gonadotrophin surge-inhibiting/attenuating factor governs luteinizing hormone secretion during the ovarian cycle: physiology and pathology. *Human Reproduction*, 1995;10(11):2854-2861.

10-DE KONING J, TIJSSEN AMI, CHU Z et coll. An antagonistic interaction between GnRH and gonadotrophin surge-inhibiting/attenuating factor (GnSI/AF) bioactivity present in bovine follicular fluid. *Human Reprod. Abstracts of the 12th Annual Meeting of the EHSRE*, Maastricht, The Netherlands, 1996;11:165.

11-DERIVAUX J, ECTORS F. Activité biologique de la progestérone. Dans: *Reproduction chez les animaux domestiques*. Academia, Eds. Louvain-La-Neuve, Belgium, 1989:163-164.

12-DIELEMAN SJ, KRUIP TAM, FONTJNE P et coll. Changes in oestradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid and the micro-

Points forts à retenir

◆ Les mécanismes de l'ovulation sont sous la dépendance des œstrogènes sécrétés par le follicule qui induisent la décharge de FSH et de LH indispensables à l'expulsion de l'ovocyte : augmentation de la vascularisation, entrée d'eau dans la cavité antrale, dissociation des fibres de collagène, ischémie et nécrose de l'apex et contraction des fibres musculaires lisses de la thèque externe.

◆ Le pic préovulatoire de LH induit une cascade de modifications endocrines et morphologiques dont la conséquence doit être l'expulsion 36 heures après le pic d'un ovocyte mature.

◆ Le corps jaune (CJ) sécrète principalement la progestérone mais aussi de l'œstradiol, de la relaxine et de l'ocytocine. La transformation du CJ cyclique en CJ gestatif est sous la dépendance de LH et de prolactine hypophysaire, de PGF 2α (utérus) et de trophoblastine (*conceptus*).

- morphology of preovulatory bovine follicles relative to the peak of luteinizing hormone. *J. Endocrinol.*, 1983;97:31-42.
- 13-EPSEY LL, LIPNER H. Measurement of intrafollicular pressures in the rabbit ovary. *Am. J. Physiol.*, 1963;205:1067-1072.
- 14-EPSEY LL. A review of factors that could influence membrane potentials of ovarian follicular cells during mammalian ovulation. *Acta Endocrinol.*, 1992;suppl 2:1-31.
- 15-GAO X, GREENBAUM LM, MAHESH VB et coll. Characterization of the kynin system in the ovary during ovulation in the rat. *Biol. Reprod.*, 1992;47:945-951.
- 16-HOFFMAN B, SCHAMS D, BOPP R et coll. Luteotrophic factors in the cow: evidence for LH rather than prolactin. *J. Reprod. Fertil.*, 1974;40:77-85.
- 17-HOYER PB, FITZ TA, NISWENDER GD. Hormone independent activation of adenylate cyclase in large steroidogenic ovine luteal cells does not result in increased progesterone secretion. *Endocrinology*, 1984;114:604-608.
- 18-HUNTER MG, HUNDLE J, McLEOS B et coll; Treatment with bovine follicular fluid suppresses follicular development in gonadotropin-releasing hormone-treated anoestrous ewes. *J. Endocrinol.*, 1988;119:95-100.
- 19-HYTTEL P, GREVE T, CALLESEN H. Ultrastructural aspects of oocyte maturation and fertilization in cattle. *J. Reprod. Fertil.*, 1989; suppl 38:35-47.
- 20-IMAKAWA K, ANTHONY RV, MAROTTI KR et coll. Is ovine trophoblastic protein-1 related to the interferons. *Biol. Reprod.*, 1987;35 suppl. 1:5.
- 21-ITSKOVITZ J, SEALEY JE, GLORIOSO N et coll. Plasma prorenin response to human chorionic gonadotropin in ovarian hyperstimulated women: correlation with the number of ovarian follicles and steroid hormones concentration. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1987;84:7285-7289.
- 22-JUNGMANN RA, HUNZICHER-DUNN M. Mechanism of action of gonadotropins and the regulation of gene expression. Dans: Mc Kerns KW, Ed. *Structure and function of the gonadotropins*. New York: Plenum Press, 1978:1-29.
- 23-KUO JF, GREENGARD P. Cyclic nucleotide-dependent protein kinase. IV. Widespread occurrence of adenosine 3',5' monophosphate-dependent protein kinase in various tissues and phyla of the animal kingdom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1969;64:1349-1353.
- 24-KALTENBACH CC, COOK B, NISWENDER GD et coll. Effect of pituitary hormones on progesterone synthesis by ovine luteal tissue in vitro. *Endocrinology*, 1967;81:1407-1409.
- 25-KOPPENAAL D, TUSSEN A, VAN DIETEN J et coll. The self-priming action of LHRH is under negative FSH control through a factor released by the ovary: observations in female rats in vitro. *J. Endocrinol.*, 1991;129:205-211.
- 26-KARSCH FJ, COOK B, ELLICOT AR et coll. Failure of infused prolactin to prolong the lifespan of the corpus luteum in the ewe. *Endocrinology*, 1971;89:272-275.
- 27-KRUIP TAM, CRAN DG, VAN DENEDEEN et coll. Structural changes in bovine oocytes during final maturation in vivo. *Gametes Res.*, 1983;8:29-47.
- 28-LEUNG PCK, STEELE GL. Intracellular signalling in the gonads. *Endocr. Rev.*, 1992;13:472-498.
- 28bis-Mac CRACKEN JA, CARLSON JC, GLEW ME, GODING JR, BAIRD DT. Prostaglandin F2 α identified as luteolytic hormone in sheep. *Nature*, 1972;238(2):129-134.
- 29-MARSH J. The role of cAMP in gonadal function. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 1975;6:137-199.
- 30-MESSINIS IE, TEMPLETON AA. In vivo bioactivity of gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF). *Clin Endocrinol.*, 1990;33:213-218.
- 31-MOSSMAN HW, DUKE KL. Some comparative aspects of the mammalian ovary. Dans: *Handbook of Physiology*, Sect. 7, Vol. 2, Pt. 1. Bethesda MD: American Physiological Society, 1973:389-402.
- 32-MURDOCH WJ. Localization and hormonal regulation of ovarian production of histamine in the sheep. *Life Science*, 1990;46:1961-1965.
- 33-NISWENDER GD, SCHWALL RH, FITZ TA et coll. Regulation of luteal function in domestic ruminants: new concepts. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1985;41:101-142.
- 34-OKUDA Y, OKAMURA H, KANZAKI H et coll. Capillary permeability of rabbit ovarian follicles prior to ovulation. *J. Anat.*, 1983;137:263-269.
- 35-RODGERS RJ, O'SHEA JD, BRUCE NW. Morphometric analysis of the cellular composition of the ovine corpus luteum. *J. Anat.*, 1984;138:757-769.
- 36-SMOKOVITIS A, KOKOLIS N, ALEXAKI-TZIVINADOU E. The plasminogen activator activity is markedly increased mainly at the area of the rupture of the follicular wall at the time of ovulation. *Anim. Reprod. Sci.*, 1988;16:285-294.
- 36bis-THATCHER WW, MACMILLAN KL, HANSEN PJ, DROST M. Concept for regulation of corpus luteum function by the conceptus and ovarian follicle to improve fertility. *Theriogenology*, 1989;31(1):149-164.
- 37-TIO S, KOPPENAAL DW, CHENG CY et coll. Purification of Gonadotropin-Surge Inhibiting Factor (GnSIF) from sertoli-cells enriched culture medium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994;199:1229-1236.
- 38-TRZECIAK WH, BOYD GS. Activation of cholesteryl esterase in bovine adrenal cortex. *Eur. J. Biochem.*, 1974;46:201-207.
- 39-WALTON A, HAMMOND J. Observations on ovulation in the rabbit. *J. Exp. Biol.*, 1928;6:190-204.
- 40-WATSON H, KIDDY DS, HAMILTON-FAIRLEY D et coll. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum. Reprod.*, 1993;8:829-833.
- 41-WERBIN H, CHARKOFF IL. Utilization of adrenal gland cholesterol for synthesis of cortisol by the intact normal and the ACTH-treated guinea pig. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961;93:474-482. ●