

Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères

Danielle Monniaux, Alain Caraty, Frederique Clement, Rozenn Dalbies-Tran, J. Dupont, Stéphane Fabre, Nadine Gérard, Pascal Mermillod, Philippe Monget, Svetlana Uzbekova

▶ **To cite this version:**

Danielle Monniaux, Alain Caraty, Frederique Clement, Rozenn Dalbies-Tran, J. Dupont, et al.. Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. INRA Productions Animales, 2009, 22 (6), pp.59-76. hal-00793623

HAL Id: hal-00793623
https://inria.hal.science/hal-00793623

Submitted on 22 Feb 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Inra Prod. Anim., 2009, 22 (2), 59-76

Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères

D. MONNIAUX[1, 2, 3, 4], A. CARATY[1, 2, 3, 4], F. CLÉMENT[5], R. DALBIÈS-TRAN[1, 2, 3, 4], J. DUPONT[1, 2, 3, 4], S. FABRE[1, 2, 3, 4], N. GÉRARD[1, 2, 3, 4], P. MERMILLOD[1, 2, 3, 4], P. MONGET[1, 2, 3, 4], S. UZBEKOVA[1, 2, 3, 4]
[1] INRA, UMR85 Physiologie de la Reproduction et des Comportements, F-37380 Nouzilly, France
[2] CNRS, UMR6175 Physiologie de la Reproduction et des Comportements, F-37380 Nouzilly, France
[3] Université François Rabelais de Tours, F-37041 Tours, France
[4] Haras Nationaux, F-37380 Nouzilly, France
[5] INRIA, Centre de Recherche Paris-Rocquencourt, Domaine de Voluceau, Rocquencourt, F-78153 Le Chesnay, France
Courriel : dmonniaux@tours.inra.fr

Chez les mammifères, la fonction de l'ovaire est de produire à chaque ovulation un ou plusieurs ovocytes fécondables et de créer un environnement hormonal propice au démarrage éventuel d'une gestation. Au sein de l'ovaire, deux processus de développement étroitement imbriqués, l'ovogenèse et la folliculogenèse, déterminent le nombre et la qualité des ovocytes produits. Ces processus, initiés pendant la vie fœtale, se poursuivent pendant toute la vie de la femelle et sont étroitement contrôlés à chacune de leurs étapes par de nombreux facteurs hormonaux et environnementaux.

La production de gamètes femelles fécondables, ou ovogenèse, est un processus de développement long et discontinu. Chez les mammifères, la méiose qui aboutit à la formation de gamètes haploïdes, ou ovules, débute au stade fœtal, se bloque au stade de prophase de première division méiotique lors de la formation des follicules ovariens, puis reprend à l'ovulation pour se bloquer à nouveau au stade de métaphase de deuxième division méiotique, stade auquel l'ovocyte mature est expulsé dans les voies génitales femelles. Ce dernier blocage ne sera levé qu'à la fécondation si elle a lieu, et l'ovule est donc une cellule «fugace et rare».

L'ovogenèse est d'autant plus complexe qu'elle s'imbrique dans un autre processus de développement, la folliculogenèse, avec laquelle elle entretient des liens étroits. Ainsi, le follicule apporte à l'ovocyte qu'il renferme l'environnement nécessaire à sa croissance et à l'acquisition de sa compétence à la fécondation et au développement embryonnaire. A l'inverse, la promotion du développement folliculaire par l'ovocyte a été longtemps ignorée, mais est maintenant bien établie (Matzuk *et al* 2002, Knight et Glister 2006). L'ensemble des connaissances actuelles confirme que l'ovogenèse est absolument indissociable de la folliculogenèse.

Le développement des follicules ovariens, ou folliculogenèse, commence au démarrage de croissance du follicule primordial et se termine à l'ovulation. L'ovulation, stade ultime de la folliculogenèse, ne se produit que si les caractéristiques endogènes (développementales, hormonales, métaboliques) de l'individu et son environnement (saison, nutrition, interactions sociales) le permettent. L'influence des facteurs environnementaux sur le développement folliculaire et l'ovulation varie fortement selon les espèces de mammifères considérées, comme l'illustre par exemple l'existence d'animaux à reproduction saisonnée ou non, et d'animaux à ovulation spontanée ou déclenchée par la saillie. Néanmoins, pour tous les mammifères, la maturation folliculaire et l'ovulation sont sous le contrôle direct du système hypothalamo-hypophysaire qui intègre les informations des facteurs endogènes et exogènes, et les retraduit par des modifications de sécrétion des gonadotropines FSH et LH[1]. Le rôle crucial des gonadotropines dans le contrôle de la folliculogenèse et le déclenchement de l'ovulation est désormais bien établi. Cependant, ces processus sont aussi régulés par de très nombreux autres facteurs, dont l'importance varie au cours de la folliculogenèse. L'objectif de cet article de revue est de présenter l'état de nos connaissances sur le développement folliculaire ovarien et l'ovulation chez les mammifères, en intégrant le rôle respectif de l'ovocyte et du follicule dans ces processus, et en tentant de hiérarchiser l'importance des principaux facteurs qui les régulent.

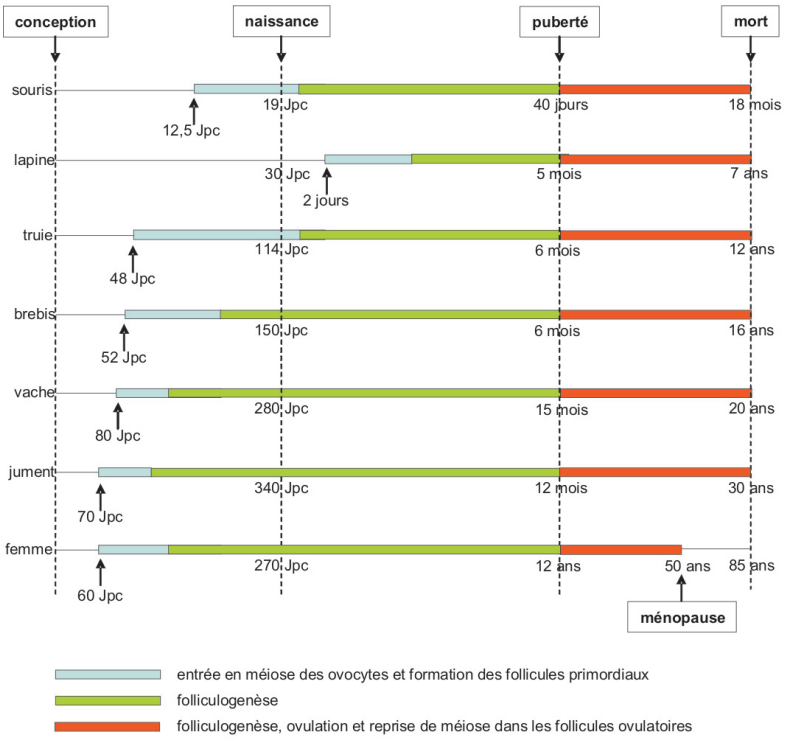
1 / Le développement folliculaire : principaux changements morphologiques et fonctionnels

1.1 / Caractéristiques morphologiques et dynamiques

Chez les mammifères, la colonisation des crêtes génitales par les cellules germinales primordiales initie un programme de développement mâle (la spermatogenèse) ou femelle (l'ovogenèse) dans les gonades fœtales. L'orientation de ce programme est conditionnée par le caryotype (présence ou absence d'un chromosome Y) des cellules somatiques de la gonade et son déroulement est le résultat d'interac-

[1] Pour la définition des abréviations des protéines et des gènes cités dans l'article, cf. annexe.
* La liste des co-auteurs, par ordre alphabétique, indique leur contribution identique à la réalisation de cet article.

Figure 1. *Ovogenèse et folliculogenèse au cours de la vie chez différents mammifères. Jpc : Jours post-conception. D'après Mauléon 1969 et Monniaux* et al *1997.*



tions complexes entre cellules germinales et somatiques. Chez la femelle, les cellules germinales, appelées ovogonies, prolifèrent dans les cordons ovigères, jusqu'à leur entrée en prophase méiotique qui marque l'arrêt de leur accroissement numérique. La prophase méiotique se poursuit dans les ovocytes primaires et se bloque au stade diplotène (dit aussi vésicule germinale) tandis que chaque ovocyte s'entoure d'une couche de cellules somatiques, les cellules de granulosa, pour former un follicule primordial. Ces étapes se déroulent pendant la vie fœtale ou néonatale chez tous les mammifères (Mauléon 1969 ; figure 1). Une fois constituée, la réserve ovarienne de follicules primordiaux s'épuise au cours du temps sous l'action de deux ensembles de mécanismes, l'un (prédominant pendant la vie fœtale et néonatale) conduisant à l'apoptose ovocytaire, l'autre (existant toute la vie jusqu'à épuisement éventuel de la réserve au moment de la ménopause chez la femme) conduisant au développement folliculaire, ou folliculogenèse. La folliculogenèse est un processus continu qui se termine par la dégénérescence (ou atrésie) de plus de 99% des follicules en croissance, l'ovulation étant un événement exceptionnel. Dans l'espèce humaine, le nombre de cellules germinales atteint un maximum de 7 millions à 20 semaines de gestation, chute à 1-2 millions à la naissance, 400 000 à la puberté pour aboutir à 1500 vers l'âge de 51 ans, âge moyen de la ménopause. En raison de sa longue durée de vie, l'espèce humaine est la seule pour laquelle l'épuisement complet de la réserve ovarienne est observable en conditions physiologiques normales.

L'initiation de la croissance folliculaire se caractérise par l'augmentation de volume de l'ovocyte et l'entrée en prolifération des cellules de granulosa qui acquièrent une forme cuboïdale dans les follicules primaires (figure 2). A partir de deux couches de cellules de granulosa, le follicule est appelé follicule secondaire ou préantral, il s'entoure d'une ébauche de thèque interne et la zone pellucide entourant l'ovocyte s'épaissit. Néanmoins tout au long du développement folliculaire, l'ovocyte et les cellules de granulosa qui l'entourent gardent un contact étroit grâce à l'existence de prolongements cytoplasmiques des cellules de granulosa qui traversent la zone pellucide et viennent s'apposer contre la membrane plasmique de l'ovocyte. La présence de jonctions communicantes («*gap junctions*») à ces niveaux de contact est responsable d'un véritable couplage

Figure 2. *Coupe histologique d'ovaire de souris et principaux types de follicules ovariens.*

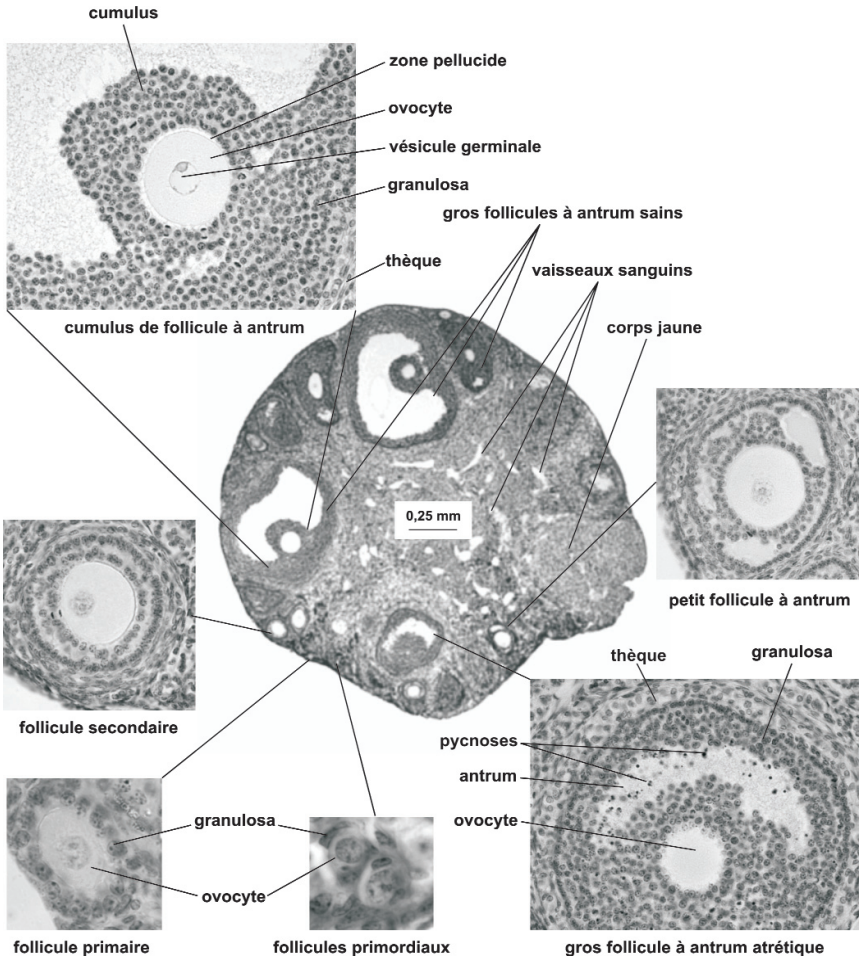


Tableau 1. *Durée du développement folliculaire (en jours) chez différents mammifères.*

Espèce	Durée totale du développement folliculaire	Durée de développement des follicules à antrum
Souris, Rate, Hamster	19 à 22	3 à 4
Lapine	97	10
Brebis	180	44
Vache	ND	22 à 42
Jument	120	35
Femme	> 200	50

ND : non déterminé.

métabolique entre ces deux types cellulaires, permettant des échanges d'ions et de petites molécules (Poids Moléculaire < 1 kD). Quand le follicule atteint une taille voisine de 0,2 mm de diamètre, une cavité, appelée antrum, se forme à l'intérieur de la granulosa. C'est dans l'antrum que s'accumulent les produits de sécrétion des cellules folliculaires (granulosa et thèque), ainsi que les substances plasmatiques diffusant librement à partir des capillaires sanguins qui irriguent la thèque. A ce stade, le follicule à antrum, appelé aussi follicule tertiaire, comporte une thèque externe, une thèque interne séparée de la granulosa par la lame basale et un ovocyte entouré d'un massif de cellules appelé *cumulus*. Au cours du développement terminal du follicule à antrum, la taille de l'ovocyte n'augmente plus guère, la prolifération des cellules de granulosa diminue progressivement, et la croissance folliculaire jusqu'au stade préovulatoire s'effectue essentiellement par accroissement du volume de l'antrum. Cependant, l'immense majorité des follicules n'atteint jamais le stade préovulatoire. L'atrésie folliculaire débute par l'apoptose de l'ovocyte dans les follicules primaires et préantraux, et par l'apoptose des cellules de granulosa dans les follicules à antrum. Dans ces cellules, la phase finale de l'apoptose est visible sous forme d'agrégats d'ADN, les grains de pycnose (figure 2).

La durée totale du développement folliculaire varie d'une vingtaine de jours chez les rongeurs à plusieurs mois chez les mammifères de grande taille, dont la femme. Dans chaque espèce, le développement des follicules jusqu'à l'apparition de l'antrum est très lent et représente au moins 75% de la durée totale du développement folliculaire (Monniaux *et al* 1997, McGee et Hsueh 2000) (tableau 1). Le développement des follicules à antrum, plus rapide, est cependant plus long que la durée d'un cycle sexuel pour toutes les espèces de mammifères, sauf chez les rongeurs où elle correspond exactement à la durée du cycle.

1.2 / Les étapes-clés de la folliculogenèse et du développement ovocytaire

D'un point de vue fonctionnel, le développement folliculaire peut se subdiviser en deux phases successives : la folliculogenèse basale et la folliculogenèse terminale (figure 3).

La folliculogenèse basale se déroule apparemment normalement en l'absence de FSH, ce qui est observable expérimentalement après hypophysectomie (rat, brebis), désensibilisation hypophysaire par traitement long avec un agoniste du GnRH (toutes espèces) ou invalidation du gène (*knock-out*) codant la chaîne β de la FSH ou son récepteur chez la souris (Kumar *et al* 1997). Un développement folliculaire basal existe aussi chez des femmes porteuses de mutations affectant la fonction de FSH ou de son récepteur. Dans tous ces cas, le développement folliculaire se poursuit jusqu'à une taille limite, caractéristique de chaque espèce, variant de 0,2 mm chez les rongeurs à 10 mm chez la jument (Monniaux *et al* 1997) (tableau 2). La folliculogenèse basale est contrôlée par de nombreux facteurs de croissance, d'origines ovocytaire et somatique, agissant essentiellement selon un mode paracrine de régulation (cf. § 2). C'est au cours de cette phase que s'effectue l'essentiel de la croissance de l'ovocyte, à partir d'un diamètre initial de 20 à 30 microns, et que l'ovocyte acquiert la compétence méiotique, c'est-à-dire la capacité à reprendre la méiose (bloquée au stade diplotène/diacinèse) quand il est extrait de son follicule.

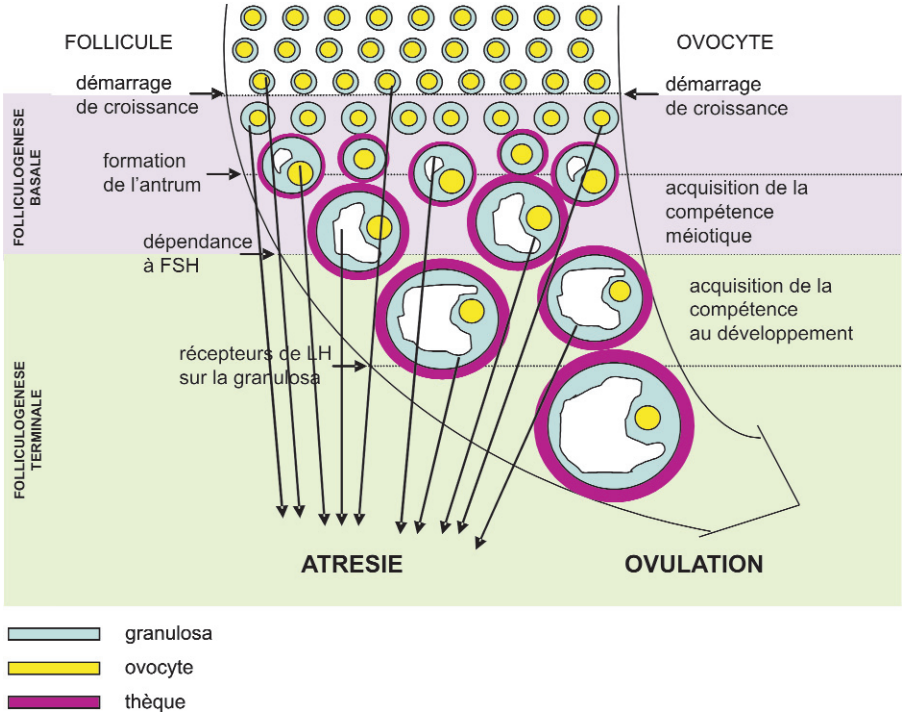
La folliculogenèse terminale est strictement dépendante de la présence de FSH et, pour les stades terminaux de maturation du follicule préovulatoire, de la présence de LH. L'apparition de récepteurs de LH sur les cellules de granulosa est la «signature» d'une maturité complète du follicule, qui devient apte à ovuler. Cette maturité finale est atteinte pour des tailles folliculaires variant entre 0,5 mm de diamètre chez les rongeurs et 15 mm de diamètre chez la jument (tableau 2). La folliculogenèse terminale est contrôlée essentiellement par FSH et LH, mais de nombreux autres facteurs (facteurs de croissance, matrice extracellulaire, protéases, stéroïdes), d'origine locale ou endocrine, agissent en synergie avec les gonadotropines pour réguler son déroulement (McGee et Hsueh 2000). C'est au cours de cette phase que s'effectue la sélection du ou des follicule(s) destiné(s) à ovuler, grâce à un ensemble de mécanismes dont la finalité biologique est de réguler le nombre d'ovulations caractéristique de chaque espèce et de chaque race (cf. § 3). En début de folliculogenèse terminale, l'ovocyte termine sa croissance pour atteindre un diamètre de 80 à 125 microns selon les espèces. Puis il subit des remaniements chromatiniens associés à l'acquisition de la compétence au développement, c'est-à-dire la capacité à assurer un développement embryonnaire normal après fécondation.

Tableau 2. *Diamètres folliculaires (en mm) aux principales étapes du développement folliculaire chez différents mammifères.*

Espèce	Follicule primordial	Formation de l'antrum	Début de la folliculogenèse terminale	Acquisition des récepteurs de LH sur la granulosa	Ovulation
Rate	0,03 à 0,05	0,2	0,2	0,5	0,6 à 0,8
Brebis	0,03 à 0,05	0,2	2	3 à 3,5	6 à 7
Truie	0,03 à 0,05	0,2	1	5	7 à 11
Vache	0,03 à 0,05	0,2	3 à 4	9	10 à 20
Jument	0,03 à 0,05	0,2	10	15	45
Femme	0,03 à 0,05	0,2	3 à 5	10 à 12	20

Figure 3. *Principales étapes du développement folliculaire et de la maturation ovocytaire.*

Dans le cas des rongeurs, la dépendance à FSH est acquise au moment de la formation de l'antrum.



cellules de thèque interne expriment, dès leur formation, des facteurs de croissance, des récepteurs de LH, ainsi que des enzymes et des facteurs-clés de la stéroïdogenèse, permettant la synthèse de progestagènes (CYP11A1, STAR, HSD3B2) et d'androgènes (CYP17A1).

Au cours de la folliculogenèse terminale, les cellules de granulosa perdent progressivement leur activité de prolifération et de synthèse d'AMH, et se différencient en cellules stéroïdogènes par l'apparition et l'augmentation de l'expression des gènes CYP11A1, STAR, HSD3B2, et surtout CYP19A1 qui code l'enzyme aromatase, permettant la synthèse d'oestradiol à partir des androgènes d'origine thécale. Simultanément, ces cellules de granulosa deviennent sensibles à LH (apparition et augmentation brutale des récepteurs de LH, LHCGR). En fin de cycle ovarien, le pic préovulatoire de LH induit d'importants changements fonctionnels dans les cellules de granulosa et de thèque du follicule préovulatoire, conduisant à leur lutéinisation et à la formation du corps jaune (cf. § 4).

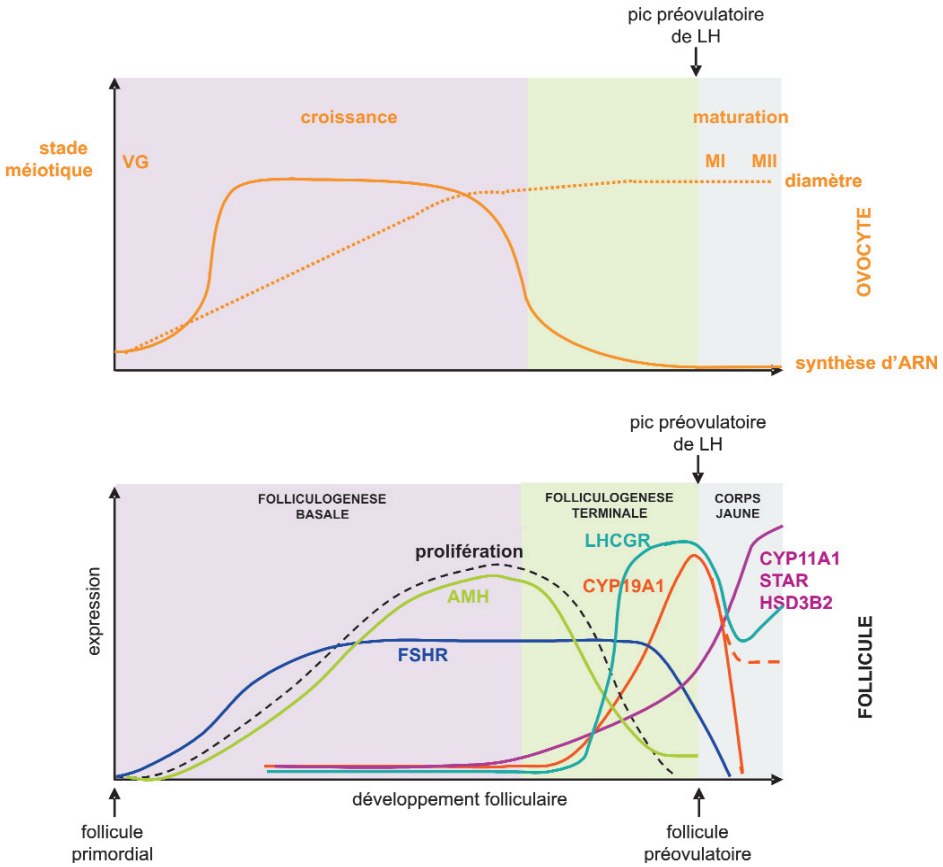
1.3 / Changements fonctionnels dans les cellules somatiques et l'ovocyte au cours de la folliculogenèse

De nombreux changements fonctionnels, aussi bien dans les cellules somatiques du follicule que dans l'ovocyte, accompagnent le développement folliculaire (figure 4).

Lors du démarrage du développement folliculaire, les cellules de granulosa entrent en prolifération. Leur activité de prolifération atteint un maximum en fin de folliculogenèse basale, stade pendant lequel près de 100% des cellules sont proliférantes. Parallèlement, ces cellules de granulosa synthétisent de nombreux facteurs de croissance (EGF, FGF, AMH) et des cytokines (KITLG). En particulier la production d'AMH, faible à indétectable dans les follicules primaires, augmente dans les follicules préantraux pour atteindre un maximum en fin de folliculogenèse basale (Visser et Themmen 2005). Les récepteurs de FSH apparaissent dans la granulosa des follicules primaires, leur nombre augmente légèrement et progressivement dans les follicules préantraux, reste stable dans les follicules à antrum et enfin diminue au stade préovulatoire. Les

Figure 4. *Changements fonctionnels dans les cellules de granulosa et l'ovocyte au cours du développement folliculaire.*

Dans le follicule après l'ovulation, l'expression de l'aromatase (CYP19A1) disparaît au moment de la formation du corps jaune chez les ruminants, la truie et la jument, mais pas chez les primates et les rongeurs (courbe orange en pointillé).



En parallèle avec le démarrage de sa croissance, l'ovocyte initie une intense activité transcriptionnelle. Une partie des ARN supporte la synthèse protéique pour assurer le métabolisme de l'ovocyte, tandis qu'une autre partie est stockée sous une forme stable au sein de particules ribonucléoprotéiques, à l'abri de la machinerie de traduction, pour un recrutement ultérieur. Certains gènes sont exprimés spécifiquement ou préférentiellement dans l'ovocyte, comme ceux codant les facteurs de croissance BMP15 et GDF9, les composants de la zone pellucide (protéines ZP), ainsi que des facteurs dont le rôle est encore inconnu (Zheng et Dean 2007). L'activité transcriptionnelle ralentit lorsque l'ovocyte approche de son diamètre maximal, jusqu'à devenir indétectable. Cette période de fin de croissance ovocytaire coïncide avec l'acquisition de propriétés fonctionnelles. L'ovocyte semble acquérir d'abord la compétence à reprendre la méiose (lorsqu'il atteint environ 80% de sa taille maximale) puis, à partir d'un diamètre folliculaire caractéristique de chaque espèce, l'aptitude à soutenir le développement précoce de l'embryon (Mermillod et Marchal 1999). Ce modèle repose sur des observations statistiques, et rend compte de la proportion d'ovocytes compétents dans une population de follicules à un stade donné, plutôt que de la dynamique d'un ovocyte particulier. Récemment, un autre modèle a suggéré que les ovocytes sont dans une certaine mesure prédestinés, et que les ovocytes incompétents sont éliminés progressivement au cours de la folliculogenèse *via* l'atrésie (Mermillod *et al* 2008). Quoi qu'il en soit, la compétence de l'ovocyte semble associée à l'évolution vers une configuration chromatinienne condensée en un anneau périnucléolaire, qui coïncide avec l'inactivation des ARN polymérases. En fin de folliculogenèse, l'expression génique repose essentiellement sur le contrôle post-transcriptionnel de la réserve d'ARN.

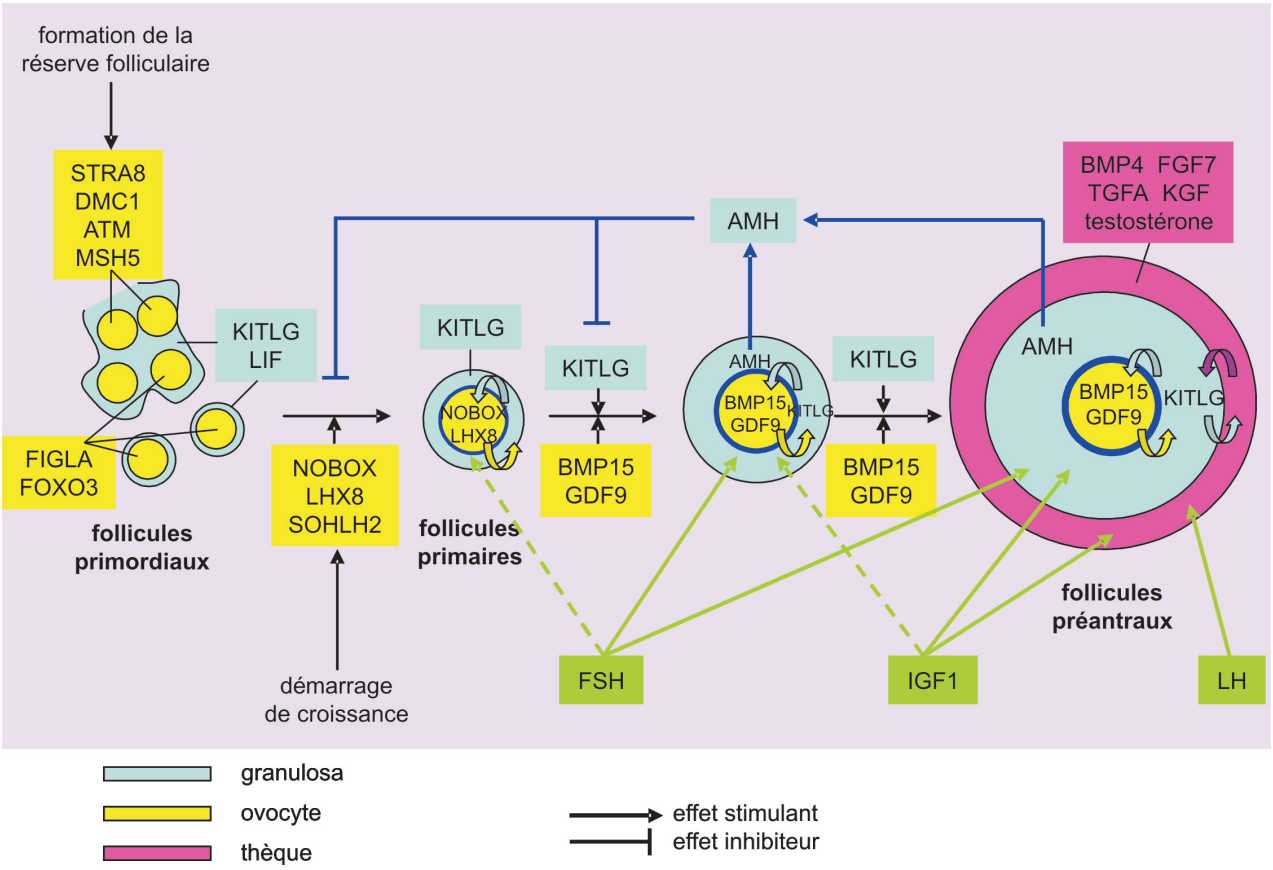
2 / Régulations du démarrage de croissance folliculaire et du développement folliculaire basal

Les principales régulations du développement folliculaire basal sont schématisées dans la figure 5.

2.1 / Interactions cellules somatiques - ovocyte au cours de la mise en place de la réserve de follicules primordiaux et du démarrage de croissance folliculaire

L'effectif de la réserve de follicules primordiaux détermine la longévité de la fonction ovarienne. Il résulte vraisemblablement de l'existence, dans l'ovaire fœtal, d'un dialogue moléculaire étroit entre cellules somatiques et cellules germinales, mais les acteurs et les mécanismes en sont encore très mal connus. L'invalidation du gène codant le facteur de transcription ovocytaire FIGLA n'empêche pas la mise en place et la multiplication des ovogonies dans l'ovaire fœtal, mais bloque la formation des follicules primordiaux (Soyal *et al* 2000). Par ailleurs, l'inactivation naturelle ou expérimentale de nombreux facteurs impliqués dans le contrôle du déclenchement (STRA8) et du bon déroulement de la méiose dans les cellules germinales (facteurs contrôlant les appariements ou les recombinaisons chromosomiques tels que CPEB1, DMC1, ATM et MSH5) conduit à une perte massive des cellules germinales

Figure 5. *Régulations du développement folliculaire basal.*



par apoptose pendant la vie fœtale (Baltus *et al* 2006). En outre, des cytokines d'origine somatique telles que KITLG, LIF ou IL1A, les facteurs mitochondriaux de la famille BCL2/BAX et les caspases (CASP2, CASP3) jouent un rôle essentiel dans la survie des cellules germinales et des follicules primordiaux nouvellement formés ; leur inactivation, et à l'inverse leur surexpression, modulent de façon très importante le taux d'apoptose des cellules germinales et par voie de conséquence la taille de la réserve ovarienne (Morita et Tilly 1999).

Une fois les follicules primordiaux formés, certains vont démarrer leur croissance immédiatement et d'autres vont attendre, pendant plusieurs mois ou plusieurs années, un signal de démarrage de nature encore inconnue. Nous ignorons aussi si ce signal provient de l'ovocyte, des cellules de granulosa qui l'entourent, du cortex ovarien qui renferme les follicules primordiaux, ou s'il est endocrinien.

Plusieurs facteurs ovocytaires semblent jouer un rôle important dans l'initiation de croissance des follicules primordiaux. Chez la souris, l'invalidation des gènes codant les facteurs de transcription ovocytaires NOBOX, LHX8, SOHLH1 ou SOHLH2 bloque ce démarrage (Choi et Rajkovic 2006, Pangas *et al* 2006). Leur expression coordonnée contrôle l'expression d'un grand nombre de gènes spécifiques de l'ovocyte. En revanche, l'inactivation dans l'ovocyte des facteurs ubiquistes FOXO3 ou PTEN induit un démarrage de croissance massif et un épuisement accéléré de la réserve (Castrillon *et al* 2003, Reddy *et al* 2008).

Des facteurs d'origine somatique seraient aussi impliqués dans le démarrage de croissance folliculaire. Ainsi la cytokine KITLG, exprimée par les cellules de granulosa dès le stade de follicule primordial, est capable de stimuler la croissance ovocytaire *in vitro*, et la présence de mutations inactivatrices dans ce gène bloque le démarrage de croissance folliculaire *in vivo* chez la souris, mais pas chez la femme (Huang *et al* 1993, Klinger et De Felici 2002). Le facteur de croissance BMP4, exprimé par les cellules stromales du cortex ovarien, pourrait aussi réguler ce démarrage ; en effet, son administration à des rates ou des souris stimule l'initiation de croissance des follicules primordiaux (Nilsson et Skinner 2003).

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

Dès le stade de follicule primaire, l'ovocyte exprime et sécrète les facteurs BMP15 et GDF9 qui jouent un rôle crucial dans le déroulement de la folliculogenèse basale. Ces facteurs stimulent la prolifération des cellules de granulosa et favorisent leur survie. L'invalidation du gène codant GDF9 chez la souris conduit au blocage de la croissance folliculaire au stade de follicule primaire et la présence, à l'état homozygote, de mutations inactivatrices dans les gènes BMP15 ou GDF9 est associée à un phénotype similaire chez la brebis (Juengel et McNatty 2005). En retour, les cellules de granulosa participent à la croissance ovocytaire par la production de KITLG, dont l'expression est modulée par BMP15 et GDF9 d'origine ovocytaire (Shimasaki *et al* 2004).

L'existence d'un couplage métabolique entre ovocyte et granulosa constitue un autre élément déterminant du dialogue entre ces deux types cellulaires. Par exemple, l'ovocyte contrôle le transport actif d'acides aminés dans les cellules de cumulus, et ces acides aminés peuvent être ensuite transférés à l'ovocyte par l'intermédiaire de jonctions communicantes (Eppig *et al* 2005). La perte des jonctions communicantes entre ovocyte et granulosa (par invalidation du gène GJA4 codant la connexine 37), a un effet délétère sur la croissance et la survie de l'ovocyte (Carabatsos *et al* 2000).

Les cellules thécales contribuent aussi à la régulation du développement folliculaire basal par la sécrétion d'androgènes (testostérone) et de nombreux facteurs de croissance (BMP4, BMP7, NGF, FGF7, EGF, TGF...) capables de stimuler la prolifération des cellules de granulosa. L'activité des cellules de thèque est elle-même régulée par des facteurs sécrétés par les cellules de granulosa, en particulier le KITLG (Skinner 2005).

2.3 / Régulations endocrines

Le contrôle de la folliculogenèse basale s'effectue essentiellement selon un mode paracrine de régulation. Néanmoins, le rôle modulateur de quelques facteurs endocriniens mérite d'être signalé. En premier lieu, l'AMH, sécrétée par les cellules de granulosa des follicules en croissance (mais pas des follicules primordiaux), jouerait un rôle déterminant de «gardien» de la réserve ovarienne puisque son invalidation chez la souris conduit à un démarrage de croissance folliculaire massif et un épuisement accéléré de cette réserve (Durlinger *et al* 1999). D'autre part, même si le développement folliculaire peut se dérouler en absence de gonadotropines comme nous l'avons dit, les cellules folliculaires n'y sont pas pour autant insensibles. Ainsi FSH et LH sont capables de stimuler le développement folliculaire basal par leur action sur les cellules de granulosa et de thèque, respectivement. En particulier, l'administration de FSH est capable de stimuler la prolifération des cellules de granulosa des follicules préantraux et des petits follicules à antrum. Au cours des cycles sexuels, de modestes fluctuations de concentrations de FSH dans le sang régulent la transition vers le développement folliculaire terminal et le démarrage des vagues folliculaires. L'insuline et l'IGF1 stimulent cette transition en augmentant la sensibilité folliculaire à FSH (Mazerbourg *et al* 2003).

3 / Les événements et la régulation du développement folliculaire terminal

3.1 / Principaux facteurs régulateurs

Par définition, le développement folliculaire terminal est strictement dépendant de la présence de gonadotropines, et particulièrement de FSH qui en est le chef d'orchestre. Outre les gonadotropines, les principaux régulateurs de la croissance folliculaire terminale sont l'IGF1 et l'insuline, qui sensibilisent les follicules à FSH. En particulier, l'action synergique de FSH et d'IGF1 joue un rôle déterminant dans le début de la phase terminale de croissance, permettant l'émergence du futur follicule préovulatoire. Ensuite, la dominance du follicule préovulatoire est assurée par la LH, hormone à laquelle ce follicule est progressivement devenu hypersensible et qui prend le relais de la FSH.

Les gonadotropines FSH et LH agissent sur leurs cellules-cibles *via* leurs récepteurs membranaires spécifiques, respectivement FSHR et LHCGR. L'activation de ces récepteurs par leurs ligands stimule la production d'AMPc par l'enzyme adenylate cyclase ADCY, puis l'activation de la kinase PRKAC et de nombreuses autres kinases (MAPK1, MAPK14, PIK3). La

phosphorylation de différents facteurs de transcription (CREB1, NR5A1, SP1) par ces kinases va activer l'expression d'un ensemble de gènes-cibles tels que CYP19A1, INHBB, FSHR et LHCGR dans la granulosa, CYP17A1 dans la thèque, et CYP11A1, STAR et HSD3B2 dans ces 2 types cellulaires (Lécureuil *et al* 2007).

3.2 / Vagues folliculaires et mécanisme de sélection des follicules ovulatoires

Le développement folliculaire terminal se déroule sous forme de vagues folliculaires. Une vague folliculaire correspond à la croissance synchrone d'une cohorte de follicules, suivie de la sélection d'un ou plusieurs follicules appelés dominants, et de leur évolution vers l'ovulation ou de leur régression quand les conditions endocriniennes sont défavorables (phase lutéale du cycle ou gestation). Selon les espèces, une seule (femme, rongeurs, truie) ou plusieurs (brebis, vache, jument) vagues de développement folliculaire terminal sont observables au cours du cycle sexuel (Driancourt *et al* 2001). Dans toutes les espèces, la vague de développement folliculaire terminal qui aboutit à l'ovulation démarre au moment de la lutéolyse, l'ovulation ayant lieu en fin de phase folliculaire du cycle sexuel. La jument présente la particularité de pouvoir ovuler également pendant la phase lutéale du cycle.

Comme nous l'avons dit, la croissance folliculaire terminale commence à 0,2 mm chez les rongeurs, 1-2 mm chez la truie, 2 mm chez la brebis, 3-5 mm chez la vache et la femme et 10 mm chez la jument. C'est la taille critique au-delà de laquelle la croissance du follicule est strictement dépendante de niveaux minimaux de FSH. Dans le cas d'une espèce mono-ovulante, le follicule qui va ovuler se trouve parmi un groupe de follicules qui atteignent «par hasard» cette taille au moment de la lutéolyse. Les teneurs sériques en FSH sont alors compatibles avec la poursuite de la croissance de ce groupe de follicules. Ainsi, lors de chaque vague folliculaire, le démarrage synchrone d'un groupe de follicules en développement terminal est suivi d'une diminution des concentrations circulantes de FSH, en réponse à la rétroaction négative de l'oestradiol et de l'inhibine sécrétés par ces follicules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 6 et cf. § 5).

Or, le pool de follicules au sein duquel s'effectue la sélection n'est pas homogène. Bien que des follicules de même taille aient, *a priori*, les mêmes potentialités, ils ne sont pas fonctionnellement identiques en termes de vitesse de prolifération des cellules folliculaires, de stéroïdogenèse et de synthèse de facteurs de croissance et/ou de protéines de liaison de ces facteurs. Les raisons de ces différences entre follicules apparemment tous au même stade de développement sont pour le moment inconnues. On peut penser que les caractéristiques de chaque follicule résultent à la fois de sa date d'entrée en croissance, de sa position dans l'ovaire, de l'importance de sa vascularisation, de son «historique» d'exposition aux gonadotropines, etc. Quoiqu'il en soit, chaque follicule est donc caractérisé par un équilibre local qui lui est propre, entre des facteurs paracrines stimulants (oestradiol, IGF1, activine...) et inhibiteurs (androgènes, les IGFBP, protéines de liaison des IGF, la follistatine qui est une protéine de liaison de l'activine...) de son développement. De fait, une hiérarchie fonctionnelle s'établit entre follicules, pourtant *a priori* au même stade de développement.

Ainsi, au début de la phase folliculaire du cycle sexuel, le dialogue ovaire/axe hypothalamo-hypophysaire met en jeu plusieurs follicules. Progressivement, la petite «avance» dont pourrait bénéficier un follicule par rapport aux autres s'amplifie. Ce dernier instaure alors une sorte de dialogue privilégié en secrétant de plus en plus d'oestradiol, ce qui a pour conséquence une diminution importante des teneurs en FSH, qui provoque l'atrésie des follicules de la cohorte. Le follicule dit «dominant» ne souffre pas quant à lui de cette baisse des teneurs en FSH, puisqu'il induit, par rétroaction positive cette fois, *via* l'oestradiol, une forte augmentation de la fréquence des pulses de LH à laquelle il devient hypersensible, grâce à la très forte expression de récepteurs de LH dans ses cellules de granulosa. L'expression des deux marqueurs-clés de la différenciation folliculaire, CYP19A1 et LHCGR, est

Figure 6. *Régulations de la sélection et du développement terminal du follicule ovulatoire pendant la phase folliculaire du cycle ovarien chez une espèce mono-ovulante.*

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

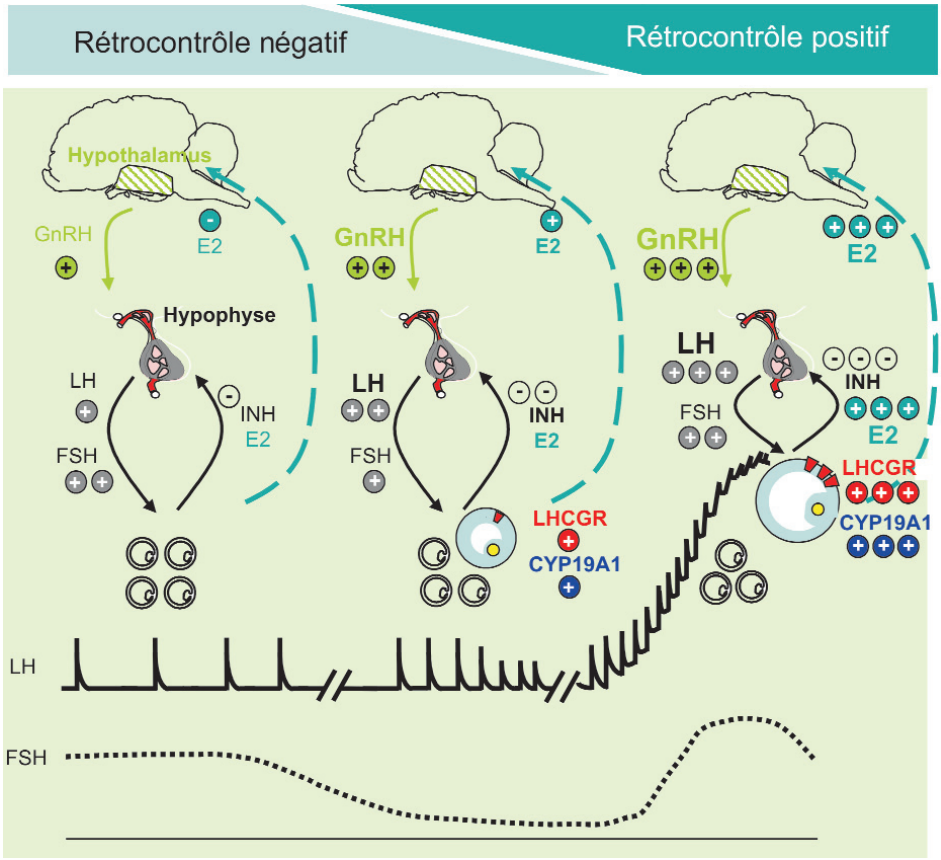
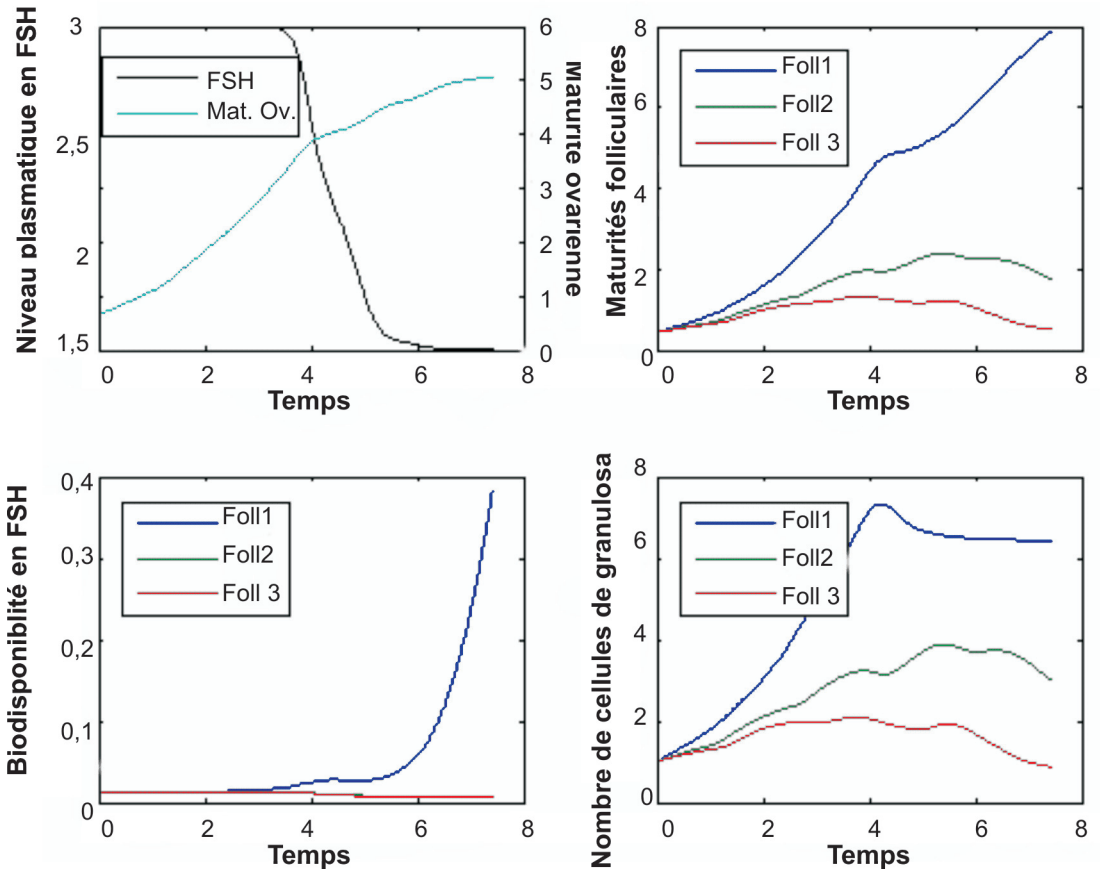


Figure 7. *Modélisation du processus de sélection : compétition entre trois follicules en phase de développement terminal.*
Le graphique en haut à gauche illustre la chute de la concentration plasmatique de FSH en réponse à l'augmentation de la maturité ovarienne (représentant, de manière agrégée, l'inhibine et l'oestradiol). Les trois autres graphiques illustrent pour chaque follicule le niveau de FSH réellement disponible (biodisponibilité locale, graphique en bas à gauche), la maturité folliculaire (graphique en haut à droite) et l'effectif cellulaire total de la granulosa (graphique en bas à droite). L'effectif et la maturité sont identiques entre follicules au début du développement terminal, mais leur sensibilité à FSH est légèrement différente. Seul un des follicules (courbe en bleu), poursuit son développement jusqu'à l'ovulation.



donc critique à l'établissement de la sélection du follicule préovulatoire (figure 6). Les follicules de la cohorte débutent un processus d'atrésie qui se traduit, dès ses premiers stades, par une augmentation de synthèse d'éléments inhibiteurs (IGFBP, androgènes, TP53, BAX, caspases) et la perte de synthèse d'éléments stimulants (oestradiol, BCL2L1), changements qui ne font que précipiter leur dégénérescence (Monniaux *et al* 1999).

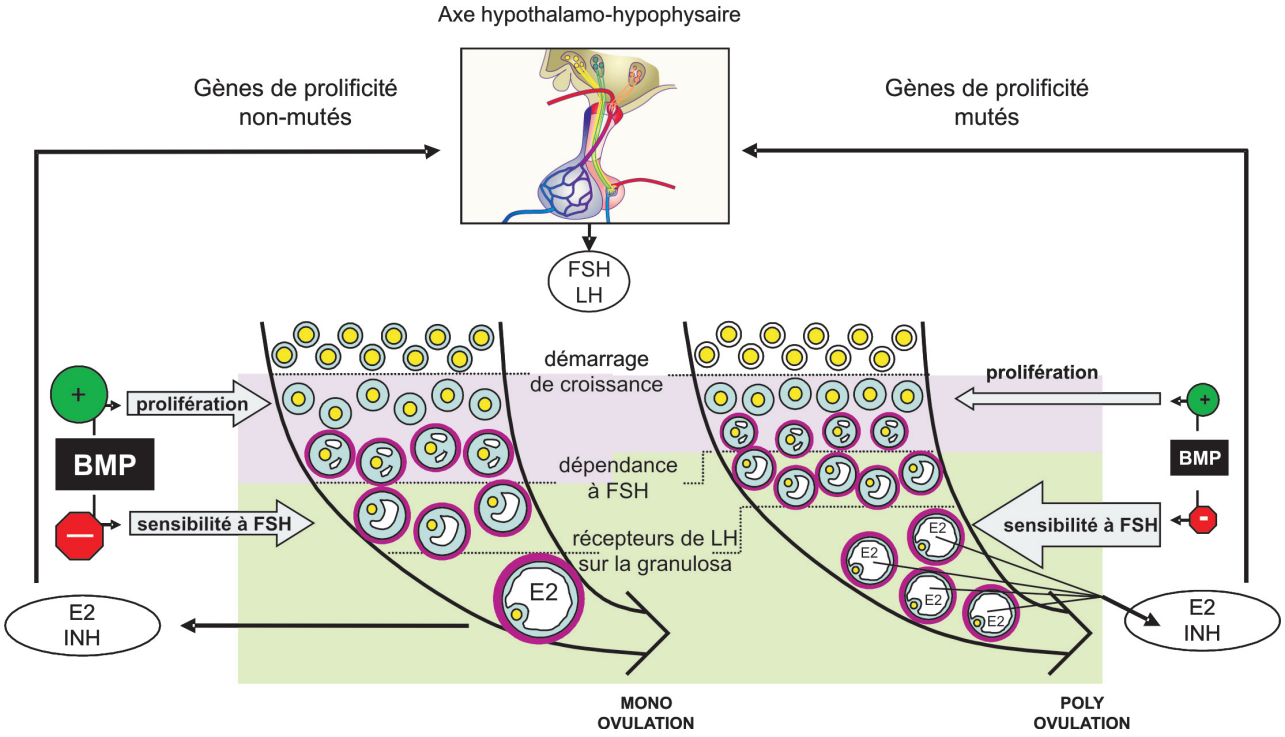
Ce mécanisme de sélection au cours du développement folliculaire terminal a fait l'objet d'une approche de modélisation dans l'espèce ovine (Echenim *et al* 2005). La figure 7 représente un exemple de compétition entre trois follicules en développement terminal, à partir du pic de prolifération cellulaire au sein de la granulosa (follicules d'environ 1 mm de diamètre chez la brebis) jusqu'au déclenchement de la décharge ovulatoire. Le taux de sélection est déterminé conjointement par les niveaux *i)* de sensibilité folliculaire à FSH, en termes de prolifération et de différenciation cellulaire, *ii)* de sensibilité hypophysaire vis-à-vis du rétrocontrôle négatif exercé par l'inhibine et l'oestradiol d'origine ovarienne et *iii)* de sensibilité hypothalamique au rétrocontrôle positif exercé par l'oestradiol. Ici, un seul follicule réussit à poursuivre son développement jusqu'à l'ovulation. Il se distingue des deux autres par son effectif cellulaire final (de l'ordre de 7,5 millions de cellules), sa capacité de sécrétion en oestradiol (reflétée par la maturité folliculaire) et une biodisponibilité locale en FSH bien plus élevée, en liaison avec une vascularisation plus développée.

Le follicule ovulatoire n'est pas prédestiné, et sa sélection ne résulte pas non plus d'un tirage au sort, mais du «choix» du follicule qui se trouve par hasard en parfaite harmonie avec les niveaux circulants de gonadotropines, et ce pendant une fenêtre de temps bien délimitée. Ainsi, entre une hypothèse déterministe et une hypothèse stochastique de l'initiation de l'atrésie, c'est une hypothèse opportuniste qui semble se dégager. Le follicule qui ovule est le follicule qui, par chance, était à la bonne place au bon moment.

3.3 / La régulation du quota ovulatoire chez les mammifères

Le nombre d'ovulations par cycle sexuel, ou quota ovulatoire, est une caractéristique de chaque espèce. Certaines espèces sont polyovulantes et donc très prolifiques (rongeurs, lapine, truie), d'autres essentiellement mono-ovulantes (femme, vache, jument). L'espèce ovine a la particularité de renfermer à la fois des races polyovulantes (Romanov, Finnoise…) et des races mono-ovulantes (Ile-de-France, Mérinos…). De plus, au sein de ces races ovines, il existe des lignées (Booroola, Cambridge, Belclare…) présentant des caractéristiques excep-

Figure 8. *Conséquences des mutations des gènes de prolificité sur la folliculogenèse et le nombre d'ovulations chez la brebis.*
L'activité réduite du système de signalisation des Bone Morphogenetic Proteins (BMP) chez les brebis porteuses de mutations dans les gènes de prolificité BMP15, GDF9 ou BMPR1B, conduit à diminuer l'action des BMPs, d'une part sur la prolifération et d'autre part sur la sensibilité à FSH des cellules de la granulosa. Ainsi, les follicules antraux sont de plus petite taille avec moins de cellules de la granulosa, mais présentent une sensibilité accrue à FSH. Ceci permet d'avancer la maturation des follicules. Ces follicules plus petits produisent moins d'oestradiol et d'inhibine, mais ensemble, ils en produisent autant que le follicule préovulatoire des brebis non-mutées. En conséquence, il s'établit le même dialogue endocrinien entre l'ovaire et l'axe hypothalamo-hypophysaire dans les deux génotypes. Finalement, cette régulation aboutit à la sélection et à l'ovulation de plusieurs follicules de plus petite taille chez les brebis porteuses des mutations dans les gènes de prolificité. E2 = oestradiol, INH = inhibine.



tionnelles en termes de quota ovulatoire et de prolificité. Dans ces lignées, l'analyse du déterminisme génétique de la poly-ovulation a permis d'identifier différentes mutations dans les éléments du système BMP, responsables de changements du quota ovulatoire. Ainsi, des mutations conduisant à une perte de fonction partielle de BMP15, GDF9, ou du récepteur BMPR1B ont toutes pour conséquence une augmentation du quota ovulatoire (Galloway *et al* 2000, Mulsant *et al* 2001, Hanrahan *et al* 2004). Les éléments de cette famille de facteurs de croissance jouent en général un rôle d'inhibiteurs de la différenciation cellulaire et de la lutéinisation. L'hypothèse la plus probable est que ces mutations induisent une avance à la maturation folliculaire terminale, les follicules étant prêts à ovuler plus tôt, à des tailles réduites pouvant aller de 3,5 à 5 mm. Néanmoins, la capacité de synthèse d'oestradiol de chacun de ces follicules étant inférieure à celle d'un follicule préovulatoire d'une brebis non porteuse d'une mutation de prolificité, chez une brebis porteuse c'est la sécrétion simultanée de plusieurs follicules préovulatoires qui permet d'atteindre les niveaux sériques en oestradiol nécessaires au déclenchement du pic préovulatoire (figure 8, d'après Fabre *et al* 2006).

Comme nous l'avons dit précédemment (cf. § 2), la présence, à l'état homozygote, de mutations conduisant à une perte de fonction totale des gènes BMP15 et GDF9 rendent les brebis stériles. Cela signifie que chez la brebis, une «dose» minimale de signalisation BMP est nécessaire à la folliculogenèse ovarienne, et que de la valeur de cette «dose» dépend en partie le quota ovulatoire. Signalons enfin que chez la souris, une perte partielle d'expression de BMP15 ou GDF9 (chez des individus hétérozygotes pour le gène invalidé) n'a aucune conséquence sur le quota ovulatoire.

3.4 / Différenciation terminale de l'ovocyte

Au cours du développement folliculaire terminal, l'ovocyte subit des mofications discrètes mais importantes d'un point de vue fonctionnel. En effet, la proportion d'ovocytes aptes à soutenir le développement embryonnaire continue à augmenter avec la taille folliculaire, alors que le diamètre de l'ovocyte, lui, n'augmente quasiment plus. La période de transcription intense est achevée, et des vacuoles se développent dans le résidu nucléolaire (Hyttel *et al* 2001). La conservation globale du niveau d'expression pendant cette période n'exclut cependant pas la régulation spécifique de certains transcrits (Lequarre *et al* 2005, Mourot *et al* 2006).

4 / L'ovulation et la maturation ovocytaire

4.1 / Déclenchement de l'ovulation et de la maturation ovocytaire

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

normal, tous ces événements doivent être coordonnés pour aboutir à la production d'un ovocyte mature et fécondable, et d'un corps jaune capable d'assurer le début de gestation.

Une cascade d'événements mène à l'ovulation, mais l'initiateur est une augmentation très significative des taux circulants de la LH sécrétée par l'hypophyse. Naturellement, l'ovulation peut être spontanée ou réflexe, c'est-à-dire induite par l'accouplement. Dans le cas d'ovulations naturelles observées chez la plupart des mammifères, l'augmentation de la fréquence des pulses endogènes de LH est directement liée à celle du GnRH, elle-même due à l'augmentation progressive des teneurs sériques en oestradiol. Les félins (chat), les lagomorphes (lapin), les camélidés (dromadaire, lama) et les mustélidés (furet, putois) sont des espèces à ovulation réflexe (Driancourt et Levasseur 2001). Dans ce cas, la stimulation des zones génitales par le mâle déclenche un réflexe neurohormonal, à l'origine de la libération de LH. Ce mécanisme n'est généralement mis en jeu qu'après plusieurs accouplements d'une durée suffisante. Si la femelle n'est pas mise en contact avec un mâle, les follicules préovulatoires dégénèrent le plus souvent sans ovuler. Dans le cas d'ovulations provoquées, l'augmentation de LH fait suite à une stimulation pharmacologique d'un agoniste de GnRH ou de LH ; ce type de stimulation est utilisé chez la femme dans le cadre des programmes d'assistance à la procréation, et chez certains animaux d'élevage afin d'optimiser la gestion des reproducteurs.

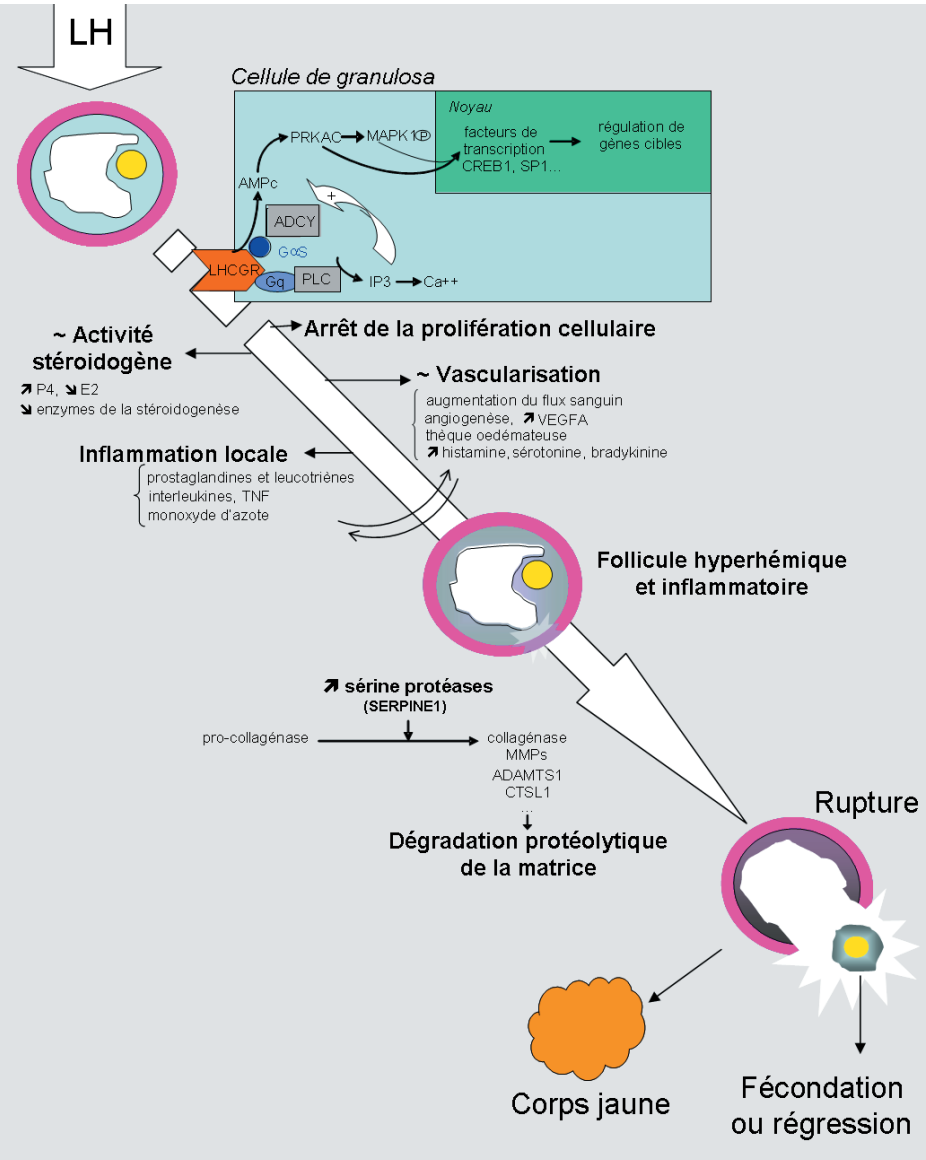
L'augmentation de la LH endogène apparaît le plus souvent sous la forme d'un «pic» de très forte amplitude et de durée variable selon les espèces, qui induit, dans les heures qui le suivent, la rupture du follicule ovulatoire et la libération de l'ovocyte dans l'oviducte

Tableau 3. *Intervalle entre pic préovulatoire de LH et ovulation chez différents mammifères.*

	Ovulation après injection de hCG ou pic endogène
Souris	12 h
Rate	14 h
Brebis	25 h
Vache	28 h
Truie	40 h
Jument*	40 h
Femme	36 h

* la jument ne présente pas de réel pic de LH endogène mais une augmentation progressive qui débute plusieurs heures avant l'ovulation et un maximum 24 à 48 h après.

Figure 9. *Cascade d'événements déclenchés par le pic de LH en fin de phase folliculaire du cycle et conduisant à l'ovulation du ou des follicule(s) préovulatoire(s).*



(tableau 3). Seuls les follicules qui expriment de nombreux récepteurs de LH à la surface des cellules de granulosa sont capables d'ovuler en réponse au pic préovulatoire de LH. La LH se fixe sur ses récepteurs au niveau des cellules folliculaires (granulosa murale et thèques) qui répondent à ce signal par la régulation de l'expression de plusieurs gènes, et le transmettent ensuite aux cellules du cumulus et à l'ovocyte (figure 9).

4.2 / Changements fonctionnels des cellules folliculaires

Lors du pic préovulatoire de LH, la fixation de la LH sur son récepteur augmente les taux intracellulaires d'AMPc et d'inositol phosphate (Davis *et al* 1986), mais cette dernière voie ne serait néanmoins qu'une voie potentialisatrice (figure 9). Ainsi activée, la PRKAC induit une cascade de phosphorylation et d'activation de facteurs de transcription (CREB1, SP1) qui vont inhiber (CYP19A1, CYP17A1), ou activer (STAR, CYP11A1, HSD3B2) l'expression des gènes-cibles. Ces changements expressionnels se traduisent par une importante modification du profil de sécrétion des stéroïdes. Ainsi, dans les quelques heures suivant l'augmentation circulante de LH, les taux sériques d'oestrogènes et d'androgènes s'effondrent, alors que le taux de progestérone augmente considérablement. Ces changements sont détectables très rapidement au niveau sanguin, car la thèque devient oedémateuse et hyperhémique, augmentant ainsi le flux sanguin du follicule préovulatoire. Simultanément, les cellules de la granulosa perdent leurs récepteurs de FSH, tandis que

l'expression des récepteurs de LH diminue de façon transitoire pour augmenter à nouveau par la suite (figure 4). Chez le rat, cette «reprogrammation» des cellules folliculaires dure environ 7 h (Richards et Hedin 1988).

4.3 / La rupture de la paroi folliculaire

Le processus d'ovulation est associé à une réaction de type inflammatoire (Espey 1980). La synthèse ovarienne de cytokines inflammatoires (interleukines, TNF), de prostaglandines et de cortisol (glucocorticoïde à action anti-inflammatoire) s'accentue dans le follicule préovulatoire au moment de l'ovulation. Le mécanisme d'action des cytokines dans la maturation préovulatoire est probablement similaire à celui observé au cours d'une inflammation ; en particulier elles stimulent l'activité d'enzymes protéolytiques et la production de prostaglandines et de monoxyde d'azote (NO). De plus, elles sont capables de moduler la stéroïdogenèse et interviendraient aussi dans la maturation du complexe ovocyte-cumulus (Gérard *et al* 2004).

La rupture de la paroi folliculaire et l'expulsion de l'ovocyte dans l'oviducte nécessitent l'action d'enzymes protéolytiques dégradant la matrice extracellulaire. En réponse à la stimulation par le pic préovulatoire de LH, la production locale d'activateur du plasminogène, de plasmine et de collagénases (MMP1 et MMP2) augmente considérablement. L'activateur du plasminogène transforme le plasminogène en plasmine, qui elle-même activerait certaines collagénases (Beers *et al* 1975). En parallèle, l'activité d'inhibiteurs de sérines protéases (SERPINE1) et d'inhibiteurs des métalloprotéases matricielles (TIMP1 et TIMP2) augmente. L'expression de ces métalloprotéases et des TIMP est régulée par les stéroïdes et les prostaglandines. Ainsi, l'expression concomitante de protéases et d'anti-protéases dans le follicule préovulatoire permet de moduler le site et le degré de dégradation du mur folliculaire au moment de sa rupture (Curry et Smith 2006).

4.4 / La maturation du complexe ovocyte-cumulus

En réponse au pic préovulatoire de LH, l'ovocyte entre en phase de maturation. La reprise de la méiose s'accompagne de modifications structurales et biochimiques au sein du cytoplasme, et est associée à une différenciation des cellules du cumulus. La synchronisation de l'ensemble de ces événements sous-tend le succès non seulement de la maturation ovocytaire elle-même, mais aussi des étapes ultérieures de la fécondation et de l'initiation du développement embryonnaire.

Au cours de la folliculogenèse, depuis la formation du follicule primordial jusqu'à la phase de croissance finale du follicule dominant, l'ovocyte est bloqué en prophase de première division méiotique et ce blocage est maintenu essentiellement par un niveau élevé d'AMPc intra-ovocytaire. Dans le follicule, ce facteur inhibiteur transite des cellules de granulosa murales au cumulus et à l'ovocyte par des jonctions communicantes. *In vitro*, la reprise de méiose intervient spontanément quand le complexe ovocyte-cumulus est sorti du follicule et résulterait de l'arrêt de l'apport de ce facteur inhibiteur. *In vivo*, le pic préovulatoire de LH induit la phosphorylation de la connexine 43 (GJA1) qui constitue les jonctions communicantes, bloquant ainsi le passage d'AMPc par interruption du couplage métabolique entre les cellules folliculaires et l'ovocyte (Norris *et al* 2008).

La rupture de la vésicule germinale (*Germinal Vesicle BreakDown* ou GVBD) est le premier signe visible de maturation. Elle se produit dans les heures qui suivent le pic préovulatoire de LH et elle commence par un plissement de l'enveloppe nucléaire. Les pores nucléaires disparaissent puis l'enveloppe se fragmente avant d'être dégradée (en 3 h chez la souris, 6 h chez les bovins). Le nucléole disparaît rapidement au contact du cytoplasme. Les chromosomes se condensent durant et après la GVBD et les chiasmas migrent vers l'extrémité des bras chromosomiques. Le fuseau se forme depuis les MTOCs (*microtubule organizing center*, équivalent du centrosome dans l'ovocyte) et ses tubules s'ancrent sur les chromosomes qui se distribuent sur la plaque métaphasique de la première division méiotique (métaphase I). L'anaphase et la télophase sont rapides, les chromosomes homologues se séparent et migrent aux pôles du fuseau, dont l'un provoque une boursouflure de la membrane qui deviendra le premier globule polaire. Après la télophase, les chromosomes de l'ovocyte se répartissent rapidement sur une plaque métaphasique alors que se forme le second fuseau méiotique (métaphase II) (Brunet et Maro 2005, Terret et Wassmann 2008). Le globule polaire contenant la moitié du complément chromatinien est expulsé dans l'espace périvitellin. C'est à ce stade qu'intervient l'ovulation chez la plupart des mammifères, à l'exception des canidés pour lesquels la rupture de la vésicule germinale a lieu lors du transit de l'ovocyte dans les voies génitales. L'ovocyte reste bloqué au stade de métaphase II par un facteur cytostatique (cytostatic factor ou CSF) jusqu'à sa fécondation ou son activation parthénogénétique.

La reprise de méiose correspond à un passage entre le stade G2 et le stade M du cycle cellulaire, et à ce titre repose sur l'activation du *M-phase Promoting Factor* ou MPF, hétérodimère composé d'une sous-unité catalytique, CDC2, et d'une sous-unité régulatrice, la cycline CCNB1. La diversité des cibles phosphorylées par le MPF (lamine B, histone H1 et certaines protéines associées aux microfilaments) peut expliquer comment ce complexe coordonne les différents événements nécessaires à un bon déroulement de la maturation. Le niveau d'activité du MPF chute à l'anaphase I, la phosphorylation de ses cibles étant alors maintenue par d'autres kinases (en particulier MAPK1). La progression de la méiose s'accompagne encore de l'activation de la kinase AKT1 et de la déphosphorylation de la kinase PRKAC (Mermillod et Marchal 1999, Dekel 2005).

L'activité transcriptionnelle, déjà minimale depuis la fin de la croissance ovocytaire, s'arrête totalement dès la condensation des chromosomes en début de maturation. L'expression génique repose alors essentiellement sur la régulation post-transcriptionnelle des ARN présents dans le cytoplasme. La maturation s'accompagne d'une dégradation modérée des ARN, et d'une déadénylation sélective affectant les messagers à des degrés variables. Certains messagers, comportant dans leur région 3' non traduite des signaux spécifiques, subissent au contraire une polyadénylation cytoplasmique couplée à leur recrutement pour la traduction.

Pendant cette période, l'élargissement de l'espace périvitellin s'accompagne d'une réorganisation des composants cytoplasmiques de l'ovocyte (Mermillod et Marchal 1999). Les granules corticaux, qui avaient une localisation cytoplasmique sous-corticale diffuse dans l'ovocyte immature, migrent vers la zone corticale en s'associant au cytosquelette (filaments d'ac-

tine). Les mitochondries, qui constituent l'organelle le plus abondant dans l'ovocyte, forment des agrégats avec le réticulum endoplasmique dans la région périnucléaire, ces déplacements étant sous la dépendance des microtubules. La réserve en lipides et la concentration en glutathion augmentent, indicateurs de changement métaboliques. La reprise de méiose est corrélée à une augmentation de la concentration de calcium dans le cytosol. Le calcium est relargué de stocks intracellulaires, et pourrait aussi pénétrer par les canaux ioniques de la membrane plasmique. Parallèlement, des changements de la machinerie de signalisation calcique s'opèrent (Tosti 2006).

Le pic préovulatoire de LH induit aussi l'expansion du cumulus qui entoure l'ovocyte. Cette expansion résulte de la sécrétion d'une matrice extracellulaire riche en acide hyaluronique, elle est stimulée par FSH et certains facteurs de croissance (EGF, IGF1). Des facteurs ovocytaires interviennent également dans ce phénomène, notamment GDF9. Le cumulus expansé constitue un micro-environnement protecteur pour l'ovocyte et assure la captation du complexe par le pavillon de la trompe suite à l'ovulation. Il joue également un rôle dans la capacitation des spermatozoïdes avant la fécondation (Tanghe *et al* 2002).

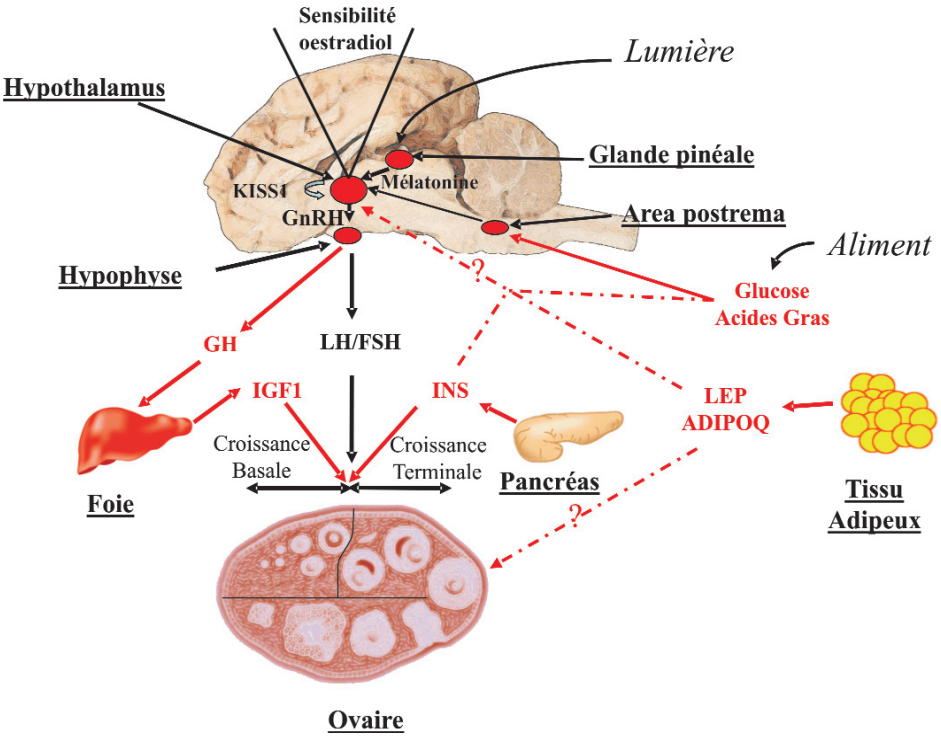
5 / Régulations par les facteurs externes

5.1 / Le système hypothalamo-hypophysaire : un intégrateur des signaux endocriniens et environnementaux

La maturation folliculaire et l'ovulation sont contrôlées par le système hypothalamo-hypophysaire qui intègre les informations de différents facteurs endogènes (signaux hormonaux et nutritionnels) et exogènes (photopériode, température, stress…) (figure 10).

Le système hypothalamo-hypophysaire est composé de l'hypothalamus, partie du cerveau située à la base du troisième ventricule, et de l'hypophyse, placée sous l'hypothalamus et rattachée à celui-ci par la tige pituitaire. L'hypophyse et plus précisément l'adénohypophyse exprime et sécrète les gonadotropines, LH et FSH. La sécrétion de ces hormones est sous le contrôle du GnRH, une neurohormone hypothalamique secrétée directement dans

Figure 10. *Implications des facteurs endocriniens, nutritionnels et saisonniers dans la régulation des fonctions ovariennes.*



les capillaires sanguins de la tige pituitaire. Le GnRH est un décapeptide, synthétisé par les neurones de l'hypothalamus médio-basal et de l'aire optique, qui stimule la synthèse et la sécrétion de la LH et de la FSH en se fixant à des récepteurs situés à la surface des cellules gonadotropes. Les stéroïdes, en particulier l'oestradiol d'origine ovarienne, inhibent la sécrétion pulsatile de GnRH par un rétrocontrôle négatif. Cependant, en fin de croissance folliculaire terminale et au-delà d'une concentration-seuil (5 à 10 pg/mL chez la brebis) l'oestradiol exerce une action positive sur le système hypothalamo-hypophysaire. Il provoque à la fois une augmentation de la fréquence des pulses de GnRH, puis une libération massive de ce dernier, et une augmentation importante de la sensibilité hypophysaire. L'association de ces deux effets conduit à une décharge massive de LH qui déclenchera l'ovulation des follicules préovulatoires présents dans l'ovaire. Le peptide KISS1 (ou kisspeptine), ligand d'un récepteur appelé KISS1R (ou GPR54), est un acteur majeur dans les mécanismes de rétrocontrôle des stéroïdes sur la libération du GnRH et semble impliqué dans toutes les étapes de transition de la vie reproductive (Caraty et Franceschini 2008). De plus en plus de résultats indiquent que cette molécule intervient également au niveau de l'hypophyse et des gonades. Les premières manipulations pharmacologiques de l'axe gonadotrope par KISS1 sont très prometteuses. En injections intraveineuses, elle stimule fortement la sécrétion des gonadotropines chez l'animal comme chez l'homme. Chez la brebis, elle permet de synchroniser l'ovulation à l'heure près, en saison de reproduction, ou d'induire une cyclicité suivie d'une ovulation chez des animaux en état de repos sexuel (Caraty *et al* 2007).

Les différentes aires de l'hypothalamus (ventromédian, paraventriculaire, noyau arqué) qui gouvernent le comportement sexuel et la sécrétion du GnRH sont également au carrefour de nombreux systèmes de contrôle de l'homéostasie, tels que le contrôle du poids corporel, du comportement alimentaire et de la thermogenèse. Elles sont donc capables d'intégrer toute perturbation du bilan énergétique au niveau périphérique et de réagir en modifiant un ensemble de fonctions physiologiques et de comportements. Chez la plupart des espèces étudiées, des perturbations de la ration alimentaire entraînant un déséquilibre du bilan énergétique ont des conséquences directes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Par exemple, une sous-alimentation plus ou moins importante aboutit à une profonde dérégulation du rétrocontrôle exercé par l'oestradiol sur la sécrétion de GnRH (Diskin *et al* 2003). Chez la vache et

l'agnelle, cette dérégulation passe en partie par un renforcement de la rétroaction négative exercée par l'oestradiol sur la sécrétion de GnRH (Foster et Olster 1985). Cette dérégulation conduit à une diminution de la sécrétion de la LH et, à terme, à une anovulation.

Chez les espèces à reproduction saisonnée (ovins, caprins, équins…), la durée du jour (ou photopériode) est un facteur supplémentaire qui module l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et est responsable de l'alternance entre une saison sexuelle et une saison de repos sexuel, caractérisée par l'absence d'ovulation (Malpaux 2006). Cette action de la photopériode est relayée par la mélatonine, une hormone produite exclusivement pendant la nuit par la glande pinéale. La durée de sécrétion de la mélatonine est proportionnelle à celle de la nuit et constitue un signal endocrinien permettant aux tissus cibles de «distinguer» les jours longs d'été des jours courts d'hiver. La mélatonine agit au niveau hypothalamique pour contrôler la libération de GnRH, ce qui par voie de conséquence modifie la secrétion des gonadotropines. Cette action n'est toutefois pas directe sur les neurones à GnRH mais elle implique des interneurones multiples (dopamine, sérotonine, kisspeptine...) qui ne sont que partiellement connus. L'action de la mélatonine passe également par une modulation de la rétroaction négative de l'œstradiol avec un renforcement de cette dernière pendant les durées du jour inhibitrices (Lehman *et al* 2002). Enfin, d'autres facteurs externes (alimentation, température, facteurs sociaux, stress…) modulent les effets de la photopériode pour déterminer les caractéristiques fines de la saison sexuelle. Ainsi, une restriction d'apport alimentaire peut raccourcir la saison sexuelle sans perturber la cyclicité pendant cette période de l'année.

5.2 / Régulation nutritionnelle de la fonction ovarienne

Des modifications quantitatives ou qualitatives de l'apport alimentaire, relayées par des changements de signaux hormonaux (insuline, IGF, leptine) et par des variations importantes des flux métaboliques (acides gras ou glucose), modulent l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

a) L'insuline et l'IGF1

L'insuline, synthétisée exclusivement par le pancréas, et l'IGF1, majoritairement produit par le foie en réponse à l'hormone de croissance (GH), jouent un rôle pivot dans la régulation gonadotrope et ovarienne. En effet, il existe une assez bonne corrélation *in vivo* entre les modifications des taux d'IGF1 et d'insuline observées au cours de la croissance, de la puberté ou lors de modifications du bilan énergétique, et la fréquence des pulses de LH. D'autre part, les composants du système insuline/IGF (ligands, récepteurs, IGFBP) sont retrouvés aux trois niveaux réglant la fonction ovarienne (hypothalamus, hypophyse, ovaires) où ils peuvent participer au contrôle de la réponse aux changements des signaux nutritionnels (Monget et Martin 1997).

Au niveau central, l'IGF1 régule la neurosécrétion de GnRH et de LH. En effet, chez le rat, des injections d'IGF1 par voie intra-cérébrale sont capables de stimuler la sécrétion de LH et d'avancer l'âge à la puberté des femelles. L'insuline modifie l'expression génique ou la libération de diverses substances hypothalamiques intervenant dans la régulation gonadotrope (IGF2, neuropeptide Y). Des études cliniques suggèrent que l'hyperinsulinémie favorise l'amplitude des pulses de sécrétion de LH chez les femmes obèses présentant un syndrome d'ovaires polykystiques.

Il existerait également des effets directs de l'insuline et/ou des IGF au niveau ovarien. Chez plusieurs espèces d'intérêt agronomique (brebis, truie et vache), une augmentation de la ration alimentaire pendant les derniers jours de la phase lutéale est capable d'augmenter la vitesse de croissance, la taille et le nombre de follicules dominants sans altérer les niveaux circulants de FSH et de LH (Downing et Scaramuzzi 1991). Ces effets pourraient en partie être dus à l'insuline et/ou l'IGF1 qui augmenteraient la sensibilité des follicules à l'action de la FSH au moment où ces derniers rentrent dans leur phase terminale de croissance (Mazerbourg *et al* 2003). Plusieurs mécanismes d'action de l'insuline/IGF1 au niveau ovarien sont possibles, en particulier une activation directe de leurs récepteurs respectifs, ou une augmentation de la biodisponibilité de l'IGF1 par réduction des taux intra-folliculaires d'IGFBP1.

b) La leptine

La leptine (LEP) est une hormone principalement exprimée et sécrétée par le tissu adipeux. L'injection de leptine à des souris femelles *ob/ob*, qui ont un déficit congénital en leptine et sont infertiles, augmente le taux de gonadotropines circulantes, induit un développement folliculaire ovarien normal et restaure la fertilité (Chehab *et al* 1996). Chez plusieurs espèces animales, il semble que la leptine constitue un signal nécessaire au système nerveux central pour déclencher, en fonction de l'état des réserves adipeuses, la puberté et les premières ovulations chez les jeunes. *In vivo*, les teneurs en leptine dans le sérum augmentent jusqu'à l'âge de la puberté (Zieba *et al* 2005).

Le mécanisme d'action de la leptine sur la fonction de reproduction n'est pas encore parfaitement connu. Les récepteurs de la leptine sont présents dans de nombreux tissus y compris dans l'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire, indiquant que la leptine peut agir à tous les niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. *In vitro*, la leptine induit une libération de la LH à partir d'explants de complexes hypothalamo-infundibulaires et de cultures de cellules hypophysaires (Zieba *et al* 2005), et exerce un effet direct sur la stéroïdogenèse des cellules de la granulosa et de thèque (Spicer 2001). Comme la leptine, d'autres hormones produites par le tissu adipeux comme l'adiponectine (ADIPOQ) ou la résistine (RETN) pourraient jouer des rôles importants dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (Mitchell *et al* 2005).

c) Le glucose et les acides gras

Les nutriments, en particulier le glucose et les acides gras, peuvent aussi moduler les fonctions ovariennes par une action directe et/ou indirecte. L'administration de 2-deoxy-D-glucose, un agent bloquant de la glycolyse, induit une chute brutale de la sécrétion de LH et bloque l'ovulation et la formation du corps jaune (McClure *et al* 1978, Funston *et al* 1995). De même, l'administration de méthyl-palmoxyrate, un agent empêchant l'oxydation des acides gras, provoque une perturbation importante de l'ovulation (Schneider et Zhou 1999) et une lésion chirurgicale de *l'area postrema*, zone du cerveau innervée par des afférences vagales provenant des viscères, lève totalement les effets inhibiteurs de la sous-alimentation et des agents bloquant le métabolisme du glucose et des acides gras, sur la sécrétion de GnRH et sur le comportement sexuel (Wade *et al* 1996).

Les acides gras à longue chaîne pourraient moduler la croissance folliculaire par une action directe au niveau ova-

rien. En effet, un récepteur de ces acides gras, le récepteur PPARG, est fortement exprimé dans les cellules de la granulosa de brebis et de rongeurs, et un ligand synthétique de ce récepteur est capable de moduler *in vitro* la prolifération et la stéroïdogenèse de ces cellules (Froment *et al* 2006). Ces résultats suggèrent qu'un métabolisme des lipides spécifique de l'ovaire pourrait jouer un rôle important dans les interfaces métabolisme/reproduction.

Conclusion

L'issue du développement folliculaire, c'est-à-dire le déclenchement d'une ou plusieurs ovulations, est caractéristique de chaque espèce de mammifères et de chaque race. Ce processus de développement est finement régulé à chacune de ses étapes, et la question que l'on peut se poser est de savoir comment l'ensemble est orchestré. Chez la souris, il a été proposé que l'ovocyte pourrait piloter tout le développement folliculaire jusqu'à l'ovulation (Eppig *et al* 2002). Néanmoins, il est difficile d'imaginer que l'ovocyte puisse orchestrer à lui seul l'ensemble du développement folliculaire chez des mammifères dont le diamètre du follicule préovulatoire dépasse plusieurs millimètres ou plusieurs centimètres. Plus vraisemblablement, chaque étape du développement folliculaire semble dépendre, pour son bon déroulement, de la présence de facteurs-clés. En l'état actuel des connaissances, on peut proposer que ces facteurs sont les BMP, le KITLG et l'AMH pour le démarrage de croissance folliculaire, l'IGF et l'insuline pour la transition entre développement folliculaire basal et terminal, la FSH pour le début du développement folliculaire terminal et la sélection du follicule préovulatoire, et la LH pour le développement final de ce follicule, la maturation ovocytaire et l'ovulation. Le bon pilote doit être présent à chaque étape du développement folliculaire. Ainsi, pour un follicule ovarien qui a bien démarré sa croissance mais qui arrive en début de son développement terminal juste après une ovulation chez la femme, le relais par FSH ne sera pas assuré. Ce passage de relais est également susceptible d'être modulé par les facteurs environnementaux, en particulier photopériodiques et nutritionnels. Il n'y a donc pas un seul, mais plusieurs pilotes successifs et c'est le passage de relais de l'un à l'autre qui est déterminant pour le bon déroulement de la folliculogenèse.

Depuis la formation de la réserve de follicules primordiaux jusqu'à l'ovulation, l'ovaire est le siège d'un immense gaspillage de cellules germinales. Chez les mammifères, ce gaspillage pourrait n'être qu'un résidu évolutif du mécanisme de surproduction de gamètes qui existe chez les poissons, et qui s'avère indispensable pour la survie des espèces à fécondation externe. L'intérêt biologique éventuel de ce gaspillage pour les mammifères pourrait être *in fine* de permettre l'ovulation des seuls «meilleurs» ovocytes, aptes à être fécondés et à donner naissance à des descendants viables. L'existence d'une réserve folliculaire surdimensionnée confère surtout une grande plasticité au processus de développement folliculaire, plasticité que l'on peut mettre en évidence expérimentalement. En effet, si l'on détruit par cautérisation les follicules à antrum présents sur un ovaire, ou si l'on enlève l'un des ovaires d'un animal, dans les deux cas, le tissu ovarien restant reconstitue rapidement une folliculogenèse normale jusqu'à l'ovulation. De même, à partir d'un fragment de cortex ovarien dépourvu de follicules à antrum, un démarrage de croissance folliculaire s'initie «spontanément» et très rapidement *in vitro*, permettant de régénérer une folliculogenèse normale. Les mécanismes à l'origine de ces phénomènes de compensation restent à élucider, et en particulier la nature et l'origine du signal de démarrage de croissance des follicules primordiaux sont actuellement inconnus.

Références

Baltus A.E., Menke D.B., Hu Y.C., Goodheart M.L., Carpenter A.E., de Rooij D.G., Page D.C., 2006. In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. Nat. Genet., 38, 1430-1434.

Beers W.H., Strickland S., Reich E., 1975. Ovarian plasminogen activator: relationship to ovulation and hormonal regulation. Cell, 6, 387-394.

Brunet S., Maro B., 2005. Cytoskeleton and cell cycle control during meiotic maturation of the mouse oocyte: integrating time and space. Reproduction, 130, 801-811.

Carabatsos M.J., Sellitto C., Goodenough D.A., Albertini D.F., 2000. Oocyte-granulosa cell heterologous gap junctions are required for the coordination of nuclear and cytoplasmic meiotic competence. Dev. Biol., 226, 167-179.

Caraty A., Franceschini I., 2008. Basic aspects of the control of GnRH and LH secretions by kisspeptin: potential applications for better control of fertility in females. Reprod. Domest. Anim., 43, Suppl 2, 172-178.

Caraty A., Smith J.T., Lomet D., Ben Said S., Morrissey A., Cognie J., Doughton B., Baril G., Briant C., Clarke I.J., 2007. Kisspeptin synchronizes preovulatory surges in cyclical ewes and causes ovulation in seasonally acyclic ewes. Endocrinology, 148, 5258-5267.

Castrillon D.H., Miao L., Kollipara R., Horner J.W., DePinho R.A., 2003. Suppression of ovarian follicle activation in mice by the transcription factor Foxo3a. Science, 301, 215-218.

Chehab F.F., Lim M.E., Lu R., 1996. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. Nat. Genet., 12, 318-320.

Choi Y., Rajkovic A., 2006. Genetics of early mammalian folliculogenesis. Cell. Mol. Life Sci., 63, 579-590.

Curry T.E., Jr., Smith M.F., 2006. Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-luteal transition. Semin. Reprod. Med., 24, 228-241.

Davis J.S., Weakland L.L., West L.A., Farese R.V., 1986. Luteinizing hormone stimulates the formation of inositol trisphosphate and cyclic AMP in rat granulosa cells. Evidence for phospholipase C generated second messengers in the action of luteinizing hormone. Biochem. J., 238, 597-604.

Dekel N., 2005. Cellular, biochemical and molecular mechanisms regulating oocyte maturation. Mol. Cell. Endocrinol., 234, 19-25.

Diskin M.G., Mackey D.R., Roche J.F., Sreenan J.M., 2003. Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. Anim. Reprod. Sci., 78, 345-370.

Downing J.A., Scaramuzzi R.J., 1991. Nutrient effects on ovulation rate, ovarian function and the secretion of gonadotrophic and metabolic hormones in sheep. J. Reprod. Fertil. Suppl., 43, 209-227.

Driancourt M.A., Levasseur M.C., 2001. Cycles estriens et cycles menstruels. In: La reproduction chez les mammifères et l'homme. Thibault C., Levasseur M.C., (Eds), Ellipses, Paris, France, 680-698.

Driancourt M.A., Gougeon A., Monniaux D., Royere D., Thibault C., 2001. Folliculogenèse et ovulation. In: La reproduction chez les mammifères et l'homme. Thibault C., Levasseur M.C., (Eds), Ellipses, Paris, France, 316-347.

Durlinger A.L., Kramer P., Karels B., de Jong F.H., Uilenbroek J.T., Grootegoed J.A., Themmen A.P., 1999. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. Endocrinology, 140, 5789-5796.

Echenim N., Monniaux D., Sorine M., Clement F., 2005. Multi-scale modeling of the follicle selection process in the ovary. Math. Biosci., 198, 57-79.

Eppig J.J., Wigglesworth K., Pendola F.L., 2002. The mammalian oocyte orchestrates the rate of ovarian follicular development. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 99, 2890-2894.

Eppig J.J., Pendola F.L., Wigglesworth K., Pendola J.K., 2005. Mouse oocytes regulate metabolic cooperativity between granulosa cells and oocytes: amino acid transport. Biol. Reprod., 73, 351-357.

Espey L.L., 1980. Ovulation as an inflammatory reaction-a hypothesis. Biol. Reprod., 22, 73-106.

Fabre S., Pierre A., Mulsant P., Bodin L., Di Pasquale E., Persani L., Monget P., Monniaux D., 2006. Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models. Reprod. Biol. Endocrinol., 4, 20.

Foster D.L., Olster D.H., 1985. Effect of restricted nutrition on puberty in the lamb: patterns of tonic luteinizing hormone (LH) secretion and competency of the LH surge system. Endocrinology, 116, 375-381.

Froment P., Gizard F., Defever D., Staels B., Dupont J., Monget P., 2006. Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition. J. Endocrinol., 189, 199-209.

Funston R.N., Roberts A.J., Hixon D.L., Hallford D.M., Sanson D.W., Moss G.E., 1995. Effect of acute glucose antagonism on hypophyseal hormones and concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding proteins in serum, anterior pituitary, and hypothalamus of ewes. Biol. Reprod., 52, 1179-1186.

Galloway S.M., McNatty K.P., Cambridge L.M., Laitinen M.P., Juengel J.L., Jokiranta T.S., McLaren R.J., Luiro K., Dodds K.G., Montgomery G.W., Beattie A.E., Davis G.H., Ritvos O., 2000. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. Nat. Genet., 25, 279-283.

Gérard N., Caillaud M., Martoriati A., Goudet G., Lalmanach A.C., 2004. The interleukin-1 system and female reproduction. J. Endocrinol., 180, 203-212.

Hanrahan J.P., Gregan S.M., Mulsant P., Mullen M., Davis G.H., Powell R., Galloway S.M., 2004. Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*). Biol. Reprod., 70, 900-909.

Huang E.J., Manova K., Packer A.I., Sanchez S., Bachvarova R.F., Besmer P., 1993. The murine steel panda mutation affects kit ligand expression and growth of early ovarian follicles. Dev. Biol., 157, 100-109.

Hyttel P., Viuff D., Fair T., Laurincik J., Thomsen P.D., Callesen H., Vos P.L., Hendriksen P.J., Dieleman S.J., Schellander K., Besenfelder U., Greve T., 2001. Ribosomal RNA gene expression and chromosome aberrations in bovine oocytes and preimplantation embryos. Reproduction, 122, 21-30.

Juengel J.L., McNatty K.P., 2005. The role of proteins of the transforming growth factor-beta superfamily in the intraovarian regulation of follicular development. Hum. Reprod. Update, 11, 143-160.

Klinger F.G., De Felici M., 2002. *In vitro* development of growing oocytes from fetal mouse oocytes: stage-specific regulation by stem cell factor and granulosa cells. Dev. Biol., 244, 85-95.

Knight P.G., Glister C., 2006. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction, 132, 191-206.

Kumar T.R., Wang Y., Lu N., Matzuk M.M., 1997. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. Nat. Genet., 15, 201-204.

Lécureuil C., Kara E., Guillou F., Monniaux D., Crépieux P., 2007. Does FSH signaling have a gender? Med. Sci. (Paris), 23, 75-80.

Lehman M.N., Coolen L.M., Goodman R.L., Viguie C., Billings H.J., Karsch F.J., 2002. Seasonal plasticity in the brain: the use of large animal models for neuroanatomical research. Reproduction, Suppl., 59, 149-165.

Lequarre A.S., Vigneron C., Ribaucour F., Holm P., Donnay I., Dalbies-Tran R., Callesen H., Mermillod P., 2005. Influence of antral follicle size on oocyte characteristics and embryo development in the bovine. Theriogenology, 63, 841-859.

Malpaux B., 2006. Seasonal regulation of reproduction in mammals. In: Knobil and Neill's physiology of reproduction. Neill J.D., (Ed), Elsevier, UK, 2231-2281.

Matzuk M.M., Burns K.H., Viveiros M.M., Eppig J.J., 2002. Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. Science, 296, 2178-2180.

Mauléon P., 1969. Oogenesis and folliculogenesis. In: Reprod. Domest. Anim., Cole H.H., Cupps P.T., (Ed), Academic Press, New York, 187-215.

Mazerbourg S., Bondy C.A., Zhou J., Monget P., 2003. The insulin-like growth factor system: a key determinant role in the growth and selection of ovarian follicles? a comparative species study. Reprod. Domest. Anim., 38, 247-258.

McClure T.J., Nancarrow C.D., Radford H.M., 1978. The effect of 2-deoxy-D-glucose on ovarian function of cattle. Aust. J. Biol. Sci., 31, 183-186.

McGee E.A., Hsueh A.J., 2000. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocrine Rev., 21, 200-214.

Mermillod P., Marchal R., 1999. Mammalian oocyte maturation. Med. Sci. (Paris), 15, 148-156.

Mermillod P., Dalbiès-Tran R., Uzbekova S., Thélie A., Traverso J.M., Perreau C., Papillier P., Monget P., 2008. Factors affecting oocyte quality: who is driving the follicle? Reprod. Domest. Anim., 43, Suppl 2, 393-400.

Mitchell M., Armstrong D.T., Robker R.L., Norman R.J., 2005. Adipokines: implications for female fertility and obesity. Reproduction, 130, 583-597.

Monget P., Martin G.B., 1997. Involvement of insulin-like growth factors in the interactions between nutrition and reproduction in female mammals. Hum. Reprod., 12, Suppl 1, 33-52.

Monniaux D., Huet C., Besnard N., Clément F., Bosc M., Pisselet C., Monget P., Mariana J.C., 1997. Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. J. Reprod. Fertil., Suppl., 51, 3-23.

Monniaux D., Mandon-Pepin B., Monget P., 1999. Follicular atresia, a programmed wastage. Med. Sci. (Paris), 15, 157-166.

Morita Y., Tilly J.L., 1999. Oocyte apoptosis: like sand through an hourglass. Dev. Biol., 213, 1-17.

Mourot M., Dufort I., Gravel C., Algriany O., Dieleman S., Sirard M.A., 2006. The influence of follicle size, FSH-enriched maturation medium, and early cleavage on bovine oocyte maternal mRNA levels. Mol. Reprod. Dev., 73, 1367-1379.

Mulsant P., Lecerf F., Fabre S., Schibler L., Monget P., Lanneluc I., Pisselet C., Riquet J., Monniaux D., Callebaut I., Cribiu E., Thimonier J., Teyssier J., Bodin L., Cognie Y., Chitour N., Elsen J.M., 2001. Mutation in bone morphogenetic protein receptor-IB is associated with increased ovulation rate in Booroola Merino ewes. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98, 5104-5109.

Nilsson E.E., Skinner M.K., 2003. Bone morphogenetic protein-4 acts as an ovarian follicle survival factor and promotes primordial follicle development. Biol. Reprod., 69, 1265-1272.

Norris R.P., Freudzon M., Mehlmann L.M., Cowan A.E., Simon A.M., Paul D.L., Lampe P.D., Jaffe L.A., 2008. Luteinizing hormone causes MAP kinase-dependent phosphorylation and closure of connexin 43 gap junctions in mouse ovarian follicles: one of two paths to meiotic resumption. Development, 135, 3229-3238.

Pangas S.A., Choi Y., Ballow D.J., Zhao Y., Westphal H., Matzuk M.M., Rajkovic A., 2006. Oogenesis requires germ cell-specific transcriptional regulators Sohlh1 and Lhx8. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 103, 8090-8095.

Reddy P., Liu L., Adhikari D., Jagarlamudi K., Rajareddy S., Shen Y., Du C., Tang W., Hamalainen T., Peng S.L., Lan Z.J., Cooney A.J., Huhtaniemi I., Liu K., 2008. Oocyte-specific deletion of Pten causes premature activation of the primordial follicle pool. Science, 319, 611-613.

Richards J.S., Hedin L., 1988. Molecular aspects of hormone action in ovarian follicular development, ovulation, and luteinization. Ann. Rev. Physiol., 50, 441-463.

Schneider J.E., Zhou D., 1999. Interactive effects of central leptin and peripheral fuel oxidation on estrous cyclicity. Am. J. Physiol., 277, R1020-1024.

Shimasaki S., Moore R.K., Otsuka F., Erickson G.F., 2004. The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction. Endocrine Reviews, 25, 72-101.

Skinner M.K., 2005. Regulation of primordial follicle assembly and development. Hum. Reprod. Update, 11, 461-471.

Soyal S.M., Amleh A., Dean J., 2000. FIGalpha, a germ cell-specific transcription factor required for ovarian follicle formation. Development, 127, 4645-4654.

Spicer L.J., 2001. Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. Domest. Anim. Endocrinol., 21, 251-270.

Tanghe S., Van Soom A., Nauwynck H., Coryn M., de Kruif A., 2002. Minireview: Functions of the cumulus oophorus during oocyte maturation, ovulation, and fertilization. Mol. Reprod. Dev., 61, 414-424.

Terret M.E., Wassmann K., 2008. Meiotic weakness: the first division. Med. Sci. (Paris), 24, 197-203.

Tosti E., 2006. Calcium ion currents mediating oocyte maturation events. Reprod. Biol. Endocrinol., 4, 26.

Visser J.A., Themmen A.P., 2005. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. Mol. Cell. Endocrinol., 234, 81-86.

Wade G.N., Schneider J.E., Li H.Y., 1996. Control of fertility by metabolic cues. Am. J. Physiol., 270, E1-E19.

Zheng P., Dean J., 2007. Oocyte-specific genes affect folliculogenesis, fertilization, and early development. Semin. Reprod. Med., 25, 243-251.

Zieba D.A., Amstalden M., Williams G.L., 2005. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. Domest. Anim. Endocrinol., 29, 166-185.

ANNEXES

Annexe. *Abréviations utilisées pour les protéines et les gènes cités dans l'article.*

Symbole	Description	Alias
ADAMTS1	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif	
ADCY	adenylate cyclase	
ADIPOQ	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	adiponectin
AKT1	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	AKT, PKB, PRKB
AMH	anti-Mullerian hormone	MIS
ATM	ataxia telangiectasia mutated	ATD
BAX	BCL2-associated X protein	
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2	Bcl-2
BCL2L1	BCL2-like 1	BCLX
BMP15	bone morphogenetic protein 15	GDF9B
BMP4	bone morphogenetic protein 4	BMP2B
BMP7	bone morphogenetic protein 7	OP1
BMPR1B	bone morphogenetic protein receptor, type IB	ALK6
CASP2	caspase 2, apoptosis-related cysteine peptidase	NEDD2
CASP3	caspase 3, apoptosis-related cysteine peptidase	apopain
CCNB1	cyclin B1	
CDC2	cell division cycle 2, G1 to S and G2 to M	CDK1
CPEB1	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1	CPEB
CREB1	cAMP responsive element binding protein 1	CREB
CTSL1	cathepsin L1	CATL
CYP11A1	cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1	P450SCC
CYP17A1	cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1	P450C17
CYP19A1	cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1	aromatase, P450Aro
DMC1	DMC1 dosage suppressor of mck1 homolog, meiosis-specific homologous recombination (yeast)	LIM15
EGF	epidermal growth factor	urogastrone
FGF	fibroblast growth factor	
FGF7	fibroblast growth factor 7	KGF
FIGLA	folliculogenesis specific basic helix-loop-helix	FIGalpha
FOXO3	forkhead box O3	FKHRL1
FSH	follicle stimulating hormone	
FSHR	follicle stimulating hormone receptor	FSH-R
GDF9	growth differentiation factor 9	
GH1	growth hormone 1	GH
GJA1	gap junction protein, alpha 1, 43kDa	connexin 43
GJA4	gap junction protein, alpha 4, 37kDa	connexin 37
GNRH	gonadotropin-releasing hormone	LHRH
HSD3B2	hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 2	HSDB3, 3beta-HSD
IGF1	insulin-like growth factor 1	Somatomedin-C
IGF2	insulin-like growth factor 2	Somatomedin-A
IGFBP1	insulin-like growth factor binding protein 1	
IL1A	interleukin 1, alpha	IL1-alpha
INHBB	inhibin, beta B	
INS	insulin	proinsulin
KISS1	KISS-1 metastasis-suppressor	kisspeptin
KISS1R	KISS1 receptor	GPR54
KITLG	KIT ligand	SCF, Kitl, Steel factor

LEP	leptin	OB
LH	luteinizing hormone	
LHCGR	luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor	LHR
LHX8	LIM homeobox 8	
LIF	leukemia inhibitory factor	CDF
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1	ERK2
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14	P38 MAPK, SAPK2A
MMP1	matrix metallopeptidase 1	CLGN
MMP2	matrix metallopeptidase 2	CLG4
MSH5	mutS homolog 5 (E. coli)	
NGF	nerve growth factor	Beta-NGF
NOBOX	NOBOX oogenesis homeobox	OG2
NR5A1	nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1	SF1, FTZF1
PIK3	phosphoinositide-3-kinase	PI3K
PLC	phospholipase C	
PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPAR-gamma
PRKAC	protein kinase, cAMP-dependent	PKA
PTEN	phosphatase and tensin homolog	PTEN1
RETN	resistin	RSTN, FIZZ3
SERPINE1	serpin peptidase inhibitor, clade E, member 1	PAI1
SOHLH1	spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 1	TEB2
SOHLH2	spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 2	TEB1
SP1	Sp1 transcription factor	Gremlin-3
STAR	steroidogenic acute regulatory protein	
STRA8	stimulated by retinoic acid gene 8 homolog (mouse)	
TGFA	transforming growth factor, alpha	TFGA
TGFB	transforming growth factor, beta	TGF-beta
TIMP1	TIMP metallopeptidase inhibitor 1	TIMP
TIMP2	TIMP metallopeptidase inhibitor 2	
TNF	tumor necrosis factor	TNF-alpha
TP53	tumor protein p53	P53
VEGFA	vascular endothelial growth factor A	VEGF

Nomenclature suivant le «*HUGO Gene Nomenclature Committee*» http://www.genenames.org/

Résumé

Cette revue présente l'état des connaissances sur la folliculogenèse et l'ovulation chez les mammifères. La folliculogenèse basale est une phase de croissance folliculaire lente, au cours de laquelle l'ovocyte acquiert la compétence méiotique. La folliculogenèse terminale est une phase de développement rapide, au cours de laquelle le follicule ovulatoire est sélectionné et termine sa maturation, tandis que l'ovocyte acquiert la compétence au développement. La revue décrit les différents changements fonctionnels qui s'opèrent dans le follicule et l'ovocyte au cours de ces deux phases, ainsi que les mécanismes qui les régulent et qui déterminent le quota ovulatoire caractéristique de chaque espèce ou race. Les facteurs-clés identifiés de la folliculogenèse sont les BMP, le KITLG et l'AMH pour le démarrage de croissance folliculaire, l'IGF et l'insuline pour la transition entre folliculogenèse basale et terminale, la FSH pour le début de la folliculogenèse terminale et la sélection des follicules ovulatoires, et la LH pour le développement folliculaire final, la maturation ovocytaire et l'ovulation. L'ovulation est déclenchée par une décharge préovulatoire de LH qui induit la maturation du complexe cumulus-ovocyte dans le follicule ovulatoire, suivie de la rupture de la paroi folliculaire et de la formation du corps jaune. La folliculogenèse ovarienne est contrôlée par des facteurs externes, tels que la photopériode et la nutrition, et c'est essentiellement le système hypothalamo-hypophysaire qui intègre les signaux endocriniens et environnementaux. Des modifications de l'apport alimentaire, relayées par des variations de signaux hormonaux et métaboliques, modulent l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien à ses différents étages.

Abstract

Ovarian follicular development and ovulation in mammals

This review is a state of the art on folliculogenesis and ovulation in mammals. Basal folliculogenesis is a phase of slow follicular growth, during which the oocyte acquires meiotic competence. Terminal folliculogenesis is a phase of rapid development, during which the ovulatory follicle is selected and completes its maturation while the oocyte acquires developmental competence. This review describes the different functional changes occurring within follicles and oocytes throughout these two phases, the underlying regulatory mechanisms and

the mechanisms that determine natural ovulation rate in different species and breeds. Known key factors for folliculogenesis are BMP, KITLG and AMH for the initiation of follicular growth, IGF and insulin for transition between basal and terminal folliculogenesis, FSH for the outset of terminal folliculogenesis and the selection of ovulatory follicles, and LH for final follicular development, oocyte maturation and ovulation. Ovulation is triggered by a preovulatory LH surge that induces maturation of the cumulus oocyte complex within the ovulatory follicle, rupture of the follicular wall and corpus luteum formation. Ovarian folliculogenesis is controlled by external factors such as photoperiod and nutrition, and the hypothalamo-pituitary system integrates endocrine and environmental signals. Nutritional supply, relayed by hormonal and metabolic signals, can modulate both the hypothalamo-pituitary and ovarian activity.

MONNIAUX D., CARATY A., CLÉMENT F., DALBIÈS-TRAN R., DUPONT J., FABRE S., GÉRARD N., MERMILLOD P., MONGET P., UZBEKOVA S., 2009. Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. Inra Prod. Anim., 22, 59-76.