



**HAL**  
open science

## Développement folliculaire terminal: évolution biochimique du follicule

Nadine Gérard

► **To cite this version:**

Nadine Gérard. Développement folliculaire terminal: évolution biochimique du follicule. *Productions Animales*, 1999, 12 (5), pp.336-338. hal-02685546

**HAL Id: hal-02685546**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02685546>**

Submitted on 1 Jun 2020

**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.

Gaillot C., Guillaume D., Lecompte F., Combarous Y., 1994. Les gonadotrophines équine : de la connaissance fondamentale à l'élevage. 20e Journée de la recherche équine, Paris, CEREOPA, 2 mars 1994, 145-155.

Harrison L.A., Squires E.L., McKinnon A., 1991. Comparison of hCG, busserelin and luprostriol for induction of ovulation in cycling mares. *Equine Vet. Sci.*, 11, 163-166.

Mc Kinnon A., Figueroa S., Skidmore J., Vasey J.R., Trigg T., 1993. Predictable ovulation in mares treated with an implant of the GnRH analogue Deslorelin. *Equine Vet. J.*, 25, 321-323.

Mc Kinnon A., Vasey J., Lescun T., Trigg T., 1997. Repeated use of a GnRH analogue Deslorelin (Ovuplant) for hastening ovulation in the transitional mare. *Equine Vet. J.*, 29, 153-155.

N. GÉRARD

INRA-Haras  
Nationaux, PRMD,  
Equipe Reproduction  
Equine, 37380 Nouzilly

e-mail :  
nadine.gerard@tours.  
inra.fr

## Développement folliculaire terminal : évolution biochimique du follicule

Le développement folliculaire terminal regroupe l'ensemble des processus de croissance et de maturation du follicule dominant depuis sa sélection jusqu'à l'ovulation, ainsi que la régression (atréisie) des follicules dominés. Chez la jument, la sélection du follicule dominant a lieu au moins 6 jours avant l'ovulation, lorsque son diamètre atteint 15-20 mm. A la fin de la phase folliculaire, le follicule dominant atteint 40 mm de diamètre et acquiert la capacité à ovuler en réponse à une stimulation LH (endogène ou exogène). A ce stade, les événements impliqués incluent la maturation du complexe ovocyte-cumulus ainsi que la différenciation des cellules folliculaires (cellules de la granulosa et cellules de la thèque). Ces événements mènent à la rupture du mur folliculaire (ovulation), à la production d'un complexe ovocyte-cumulus mature, c'est à dire apte à être fécondé, et à la formation d'un corps jaune sécrèteur de progestérone (lutéinisation).

Les hormones gonadotropes hypophysaires LH et FSH jouent un rôle essentiel dans le contrôle endocrinien du développement folliculaire, alors que les stéroïdes, les facteurs de croissance et autres facteurs peptidiques sont impliqués à un niveau local, comme facteurs paracrines ou autocrines, modulateurs de l'action des gonadotropines. A ce jour, les mécanismes physiologiques impliqués dans la régulation endocrine de la croissance et de la maturation folliculaire sont relativement bien connus, alors que les mécanismes locaux restent encore à déterminer pour la plupart. Une meilleure connaissance des constituants du fluide folliculaire et de l'activité des cellules folliculaires permettrait vraisemblablement de mieux comprendre, voire de résoudre certains des problèmes rencontrés dans l'espèce équine lors de la procréation assistée, au cours de la maturation et de la fécondation *in vitro*.

Cet article passe en revue les connaissances actuelles sur la composition du fluide

folliculaire équin et sur l'activité des cellules du follicule dans cette espèce.

## Réceptivité aux hormones gonadotropes et stéroïdogénèse folliculaire

L'ovaire est le site majeur de synthèse de stéroïdes, qui sont le reflet de l'état physiologique des follicules. La présence de stéroïdes dans le fluide folliculaire de jument a été montré dès 1960 (Short 1960), et la capacité stéroïdogène des cellules folliculaires a été décrite quelques années plus tard (Ryan et Short 1965). Dans l'espèce équine, la croissance du follicule dominant est caractérisé par l'augmentation intrafolliculaire des concentrations d'oestradiol-17 $\beta$  et de progestérone (Fay et Douglas 1987, Sirois *et al* 1990, Gérard *et al* 1998, Gérard et Monget 1998), associée à l'augmentation du nombre de récepteurs à LH (Fay et Douglas 1987, Goudet *et al* 1999) et de l'expression des enzymes impliquées dans la synthèse des stéroïdes. En fin de croissance, le follicule dominant présente une activité stéroïdogène maximale ; il produit une quantité abondante d'oestradiol-17 $\beta$ . Celui-ci est un des signaux participant à l'augmentation des taux circulants de LH responsable de la maturation préovulatoire. Cette augmentation de la synthèse d'oestradiol-17 $\beta$  au cours de la croissance folliculaire s'accompagne de l'augmentation de la quantité d'aromatase, enzyme de conversion des androgènes en oestrogènes. Cette maturation terminale, qui peut également être induite par injection de LH exogène, se caractérise par une baisse de la concentration intrafolliculaire d'oestradiol-17 $\beta$  et une augmentation de la concentration de progestérone, accompagnées d'une baisse d'expression des enzymes impliquées dans la synthèse des stéroïdes. A ces stades, les follicules dominés (vraisemblablement atrétiques) sont caracté-

risés par des faibles taux d'oestradiol-17 $\beta$  et de progestérone, associés à des faibles taux d'expression des enzymes de la stéroïdogenèse. La régression du follicule dominant, parfois observée sur des cycles naturels chez la jument, est associée à de très faibles taux d'oestradiol-17 $\beta$  et de très forts taux de progestérone. En plus du rôle endocrine et paracrine bien connu des stéroïdes, il a été récemment montré que la progestérone contenue dans le fluide folliculaire est capable d'induire la réaction acrosomique du spermatozoïde d'étalon et qu'elle active leur accrochage à la zone pellucide (Cheng *et al* 1998).

## Autres molécules intrafolliculaires

Le liquide folliculaire est le produit, pour partie, d'un exsudat sérique mais il contient également des facteurs synthétisés localement, résultats de l'activité métabolique des cellules ovariennes.

La teneur en protéines totales du liquide folliculaire est supérieure à celle du plasma chez la jument, mais aucune corrélation n'a été observée avec la taille du follicule ou son état physiologique. Le contenu intrafolliculaire en protéines de haut poids moléculaire, telles que la fibronectine et l' $\alpha$ 2-macroglobuline, semble être corrélé à la taille du follicule (Gentry *et al* 1996).

## Enzymes protéolytiques

Les enzymes protéolytiques jouent un rôle majeur dans la rupture du mur folliculaire au moment de l'ovulation. Il a été montré dans de nombreuses espèces que les protéines du système activateur du plasminogène sont à l'origine de la cascade protéolytique menant à la formation de plasmine et à l'activation des collagénases, aboutissant à la rupture du follicule. La concentration intrafolliculaire de relaxine, hormone peptidique connue pour moduler la production de procollagénase et de collagène dans divers tissus, n'est pas influencée par la taille folliculaire chez la jument (Ryan *et al* 1997), de même que l'activité du facteur VII et du fibrinogène. D'autre part, il a été montré que, dans cette espèce, le taux intrafolliculaire de facteur X augmente avec la taille folliculaire (Yamada et Gentry 1995). Aucune donnée ne concerne l'évolution de ces molécules au cours de la maturation préovulatoire du follicule.

## Inhibine intrafolliculaire

L'inhibine du fluide folliculaire de jument, dont l'activité a été décrite pour la première fois dans les années quatre-vingt, est maintenant purifiée et caractérisée.

## Facteurs de croissance et protéines porteuses

Les effets paracrines et autocrines des facteurs de croissance dans les follicules à antrum sont étudiés depuis quelques années.

Dans l'espèce équine, seule la concentration intrafolliculaire d'IGF-1 a été mesurée (Spicer *et al* 1991). Dans les fluides biologiques, les IGF sont fixés à des protéines de transport, les IGFBP, qui sont connues pour réguler l'activité des IGF en modulant leur disponibilité pour les cellules cibles. Dans de nombreuses espèces, dont l'espèce équine, le profil folliculaire des IGFBP est un bon indicateur de l'état physiologique du follicule (Gérard et Monget 1998).

## Molécules de l'inflammation

L'ovulation peut être assimilée à une réaction inflammatoire locale et, dans de nombreuses espèces, elle se caractérise par l'augmentation de la concentration intrafolliculaire de certaines molécules impliquées dans le processus inflammatoire. Chez la jument, il y a une augmentation intrafolliculaire considérable de prostaglandines et de thromboxane B<sub>2</sub> dans les heures qui précèdent l'ovulation, alors que les taux de leucotriènes et d'histamine restent inchangés (Watson et Sertich 1991). L'implication des prostaglandines dans le processus préovulatoire a été clairement montrée chez la jument et l'augmentation de l'expression de prostaglandine G/H synthase-2 au cours de la maturation préovulatoire a été récemment décrite dans cette espèce (Sirois et Doré 1997).

## Autres molécules

Récemment, la présence d'une protéine de 200kDa a été mise en évidence dans les liquides et les cellules folliculaires au stade préovulatoire, en conditions naturelles ou après induction d'ovulation. Son expression dans le fluide folliculaire est corrélée à l'aspect du cumulus et au stade nucléaire de l'ovocyte (Gérard *et al* 1998). L'identité de cette protéine est inconnue.

D'autre part, en accord avec les données déjà observées dans le liquide folliculaire humain, la présence d'agents chémo-attractants pour le spermatozoïde a été montrée dans le liquide folliculaire équin (Navarro *et al* 1988). Ce signal chimique proviendrait de l'ovocyte mature ; sa nature moléculaire est inconnue.

Le rôle des glycosaminoglycannes dans le développement folliculaire et ovocytaire est très peu connu. Ils pourraient intervenir en régulant l'action des gonadotropines au niveau de l'ovaire et/ou la synthèse des stéroïdes. Dans l'espèce équine, la concentration intrafolliculaire en glycosaminoglycannes ne varie pas avec le stade du cycle (oestrus/dioestrus) et chute avec la taille des follicules (Santos *et al* 1995) ; cette faible concentration pourrait permettre l'expansion du cumulus au cours de la maturation folliculaire terminale.

Le profil et le contenu folliculaire en lipoprotéines a été étudié chez la jument (Le Goff 1994) mais aucune étude ne relate leur expression au cours du cycle, ou encore leur rôle sur la stéroïdogenèse folliculaire.

## Conclusion

L'évolution biochimique du follicule est liée à son devenir (ovulation/atrésie). C'est au cours des processus de croissance et de maturation du follicule préovulatoire que se mettent en place les divers événements qui permettront la fécondation de l'ovocyte et les

premières étapes du développement embryonnaire. De ce fait, une meilleure connaissance de l'évolution biochimique de ce micro-environnement qu'est le follicule permettra de comprendre les mécanismes impliqués localement et de résoudre certains problèmes rencontrés lors de la manipulation des gamètes dans cette espèce.

## Références

- Cheng F.P., Fazeli A.R., Voorhout W.F., Tremoleda J.L., Bevers M.M., Colenbrander B., 1998. Progesterone in mare follicular fluid induces the acrosome reaction in stallion spermatozoa and enhances in vitro binding to the zona pellucida. *Int. J. Androl.*, 21, 57-66.
- Fay J.E., Douglas R.H., 1987. Changes in thecal and granulosa cell LH and FSH receptor content associated with follicular fluid and peripheral plasma gonadotrophin and steroid hormone concentrations in preovulatory follicles of mares. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 35, 169-181.
- Gentry P.A., Zareie M., Liptrap R.M., 1996. Fibronectin concentrations correlates with ovarian follicular size and estradiol values in equine follicular fluid. *Anim. Reprod. Sci.*, 45, 91-102.
- Gérard N., Monget P., 1998. Intrafollicular insulin-like growth factor-binding protein levels in equine ovarian follicles during preovulatory maturation and regression. *Biol. Reprod.*, 58, 1508-1514.
- Gérard N., Duchamp G., Goudet G., Bézard J., Magistrini M., Palmer E., 1998. A high molecular weight preovulatory stage-related protein in equine follicular fluid and granulosa cells. *Biol. Reprod.*, 58, 551-557.
- Goudet G., Belin F., Bézard J., Gérard N., 1999. Intrafollicular content of luteinizing hormone receptor, a-inhibin, and aromatase in relation to follicular growth, estrous cycle stage, and oocyte competence for in vitro maturation in the mare. *Biol. Reprod.*, 60, 1120-1127.
- Le Goff D., 1994. Follicular fluid lipoproteins in the mare : evaluation of HDL transfer from plasma to follicular fluid. *Biochim. Biophys. Acta*, 1210, 226-232.
- Navarro M.C., Valencia J., Vazquez C., Cozar E., Villanueva C., 1988. Crude mare follicular fluid exerts chemotactic effects on stallion spermatozoa. *Reprod. Dom. Anim.*, 33, 321-324.
- Ryan K.J., Short R.V., 1965. Formation of estradiol by granulosa and theca cells of the equine ovarian follicle. *Endocrinology*, 76, 108-114.
- Ryan P.L., Klonisch T., Yamashiro S., Renaud R.L., Wasnidge C., Porter D.G., 1997. Expression and localization of relaxin in the ovary of the mare. *J. Reprod. Fert.*, 110, 329-338.
- Santos E.C.F., Varner D.D., Burghardt R.C., Forrest D.W., Blanchard T.L., 1995. Electrophoretic analysis of glycosaminoglycans from ovarian follicular fluid of mares. In : Sharp DC et Bazer FW (eds), *Equine Reproduction VI*, 393-401. Society for the study of Reproduction, Madison, WI.
- Short R.V., 1960. Steroids present in the follicular fluid of the mare. *J. Endocr.*, 20, 147-156.
- Sirois J., Doré M., 1997. The late induction of prostaglandin G/H synthase-2 in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process. *Endocrinology*, 138, 4427-4434.
- Sirois J., Kimmich T.L., Fortune J.E., 1990. Developmental changes in steroidogenesis by equine preovulatory follicles : effects of equine LH, FSH, and CG. *Endocrinology*, 127, 2423-2430.
- Spicer L.J., Tucker K.E., Henderson K.A., Duby R.T., 1991. Concentrations of insulin-like growth factor-I in follicular fluid and blood plasma of mares during early and late oestrus. *Anim. Reprod. Sci.*, 25, 57-65.
- Watson E.D., Sertich P.L., 1991. Concentrations of arachidonate metabolites, steroids and histamine in preovulatory horse follicles after administration of human chorionic gonadotropin and the effect of intrafollicular injection of indomethacin. *J. Endocrinol.*, 129, 131-139.
- Yamada M., Gentry P.A., 1995. The hemostatic profile of equine ovarian follicular fluid. *Thrombosis Res.*, 77, 4 5-54.