

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 066

**La reconnaissance maternelle de la gestation chez
les mammifères domestiques**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 21 octobre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

ALGAROTTI Estelle

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 066

**La reconnaissance maternelle de la gestation chez
les mammifères domestiques**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 21 octobre 2021
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

ALGAROTTI Estelle

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (26-01-2022)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences Stagiaire
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	AERC
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences Stagiaire
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences Stagiaire
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements

À Monsieur le Professeur, Olivier CLARIS,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon Est,
Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'être le président de jury de cette thèse,
Avec toute ma gratitude et mes hommages respectueux.

À Madame la Docteure Anne-Cécile LEFRANC-POHL,

Maître de conférence à Vetagro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir proposé ce sujet passionnant,
Pour sa disponibilité, son enthousiasme et sa bienveillance.

À Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ

Professeur à Vetagro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse,
Mes sincères remerciements.

Table des matières

TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	19
I. PHYSIOLOGIE DU DEBUT DE LA GESTATION : PERIODE EMBRYONNAIRE	21
A. TRANSPORT DES GAMETES DANS LE TRACTUS GENITAL FEMELLE	21
1) <i>Dépôt des gamètes</i>	21
2) <i>Migration des spermatozoïdes</i>	23
a) Depuis la partie crâniale du vagin.....	24
b) Depuis l'utérus.....	24
c) Interactions des spermatozoïdes avec l'épithélium de l'oviducte	24
3) <i>Transport de l'ovocyte</i>	26
a) Maturation finale.....	27
b) Mécanisme de transport	27
B. FECONDATION	28
1) <i>Capacitation</i>	28
a) Changements de perméabilité ionique et variations de potentiel membranaire.....	28
b) Phosphorylations	29
c) Perte de facteurs anti-capacitants et mouvement de lipides	30
d) Fin de la capacitation et acquisition du mouvement hyperactif.....	31
2) <i>Attachement des spermatozoïdes sur la zone pellucide et réaction acrosomiale</i>	32
3) <i>Interaction et adhésion des gamètes</i>	33
4) <i>Fusion des membranes</i>	34
5) <i>Libération de Ca²⁺ et réaction corticale</i>	35
6) <i>Expulsion du second globule polaire et établissement de la diploïdie</i>	36
C. DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE DANS L'OVIDUCTE	38
1) <i>Les premières divisions embryonnaires</i>	38
a) Segmentation	38
b) Blastulation.....	40
c) Gastrulation	42
2) <i>Reprogrammation épigénétique du génome embryonnaire avec activation transcriptionnelle</i>	46
3) <i>Synthèse et libération des ligands trophiques et métabolisme embryonnaire</i>	46
D. VIE INTRA-UTERINE DE L'EMBRYON AVANT L'IMPLANTATION	48
1) <i>Entrée dans l'utérus</i>	48
2) <i>Forme de l'embryon</i>	49
3) <i>Mouvements de l'embryon</i>	51
E. IMPLANTATION.....	52
1) <i>Aspects anatomiques et histologiques</i>	52
2) <i>Contrôle hormonal</i>	55
II. LE SIGNAL DE RECONNAISSANCE MATERNELLE DE LA GESTATION	56
A. DEFINITION	56
B. ENDOCRINOLOGIE DU DEBUT DE LA GESTATION	57
1) <i>Les hormones sexuelles</i>	57
a) Hormones protéiques.....	57
b) Hormones glycoprotéiques	59

c)	Hormones stéroïdiennes	59
2)	<i>Le cycle sexuel</i>	60
3)	<i>Le cycle ovarien</i>	61
a)	La phase folliculaire	61
b)	L'ovulation	62
c)	La phase lutéale	64
i.	Mise en place du corps jaune	64
ii.	Sécrétion de progestérone	64
4)	<i>Mécanisme de la lutéolyse</i>	65
C.	HISTORIQUE	67
D.	LES SPECIFICITES DU SIGNAL DE RECONNAISSANCE	67
1)	<i>Spécificités chez la vache</i>	67
a)	Interféron tau	68
i.	Historique	68
ii.	Propriétés générales	69
iii.	Effet anti-lutéolytique	69
iv.	Régulation de la fonction endométriale et élongation du conceptus	72
v.	Action endocrine	73
b)	Progestérone	74
i.	Effets sur l'embryon	74
ii.	Effets sur l'endomètre et l'environnement utérins	74
c)	Prostaglandines	75
d)	Corticoïdes	76
2)	<i>Spécificités chez la jument</i>	77
a)	Communication embryo-maternelle dans l'oviducte	77
b)	Mobilité de la vésicule embryonnaire	77
i.	Migrations	77
ii.	Mécanisme	78
iii.	Rôle de la capsule	80
c)	Prostaglandines	81
i.	L'action lutéolytique de la PGF2 α	81
ii.	Régulation de la voie de synthèse de PGF2 α	81
d)	Progestérone	82
e)	Ocytocine	82
f)	Hypothèses actuelles et perspectives	83
3)	<i>Spécificités chez la chienne</i>	84
a)	Lutéinisation pré-ovulatoire et post-ovulatoire	84
b)	Lutéolyse pré-partum versus lutéolyse prolongée	85
c)	Prostaglandines	86
i.	PGF2 α	86
ii.	PGE2	87
d)	Progestérone	87
e)	Effets de l'embryon pré-implantatoire sur la préparation de l'utérus à la gestation	88
E.	TABLEAU COMPARATIF DE SYNTHESE	89
F.	APPLICATIONS PRATIQUES	90
	CONCLUSION	91
	BIBLIOGRAPHIE	93

Table des figures

FIGURE 1 : APPAREIL GENITAL DE LA VACHE – VUE DORSALE (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	22
FIGURE 2 : APPAREIL GENITAL DE LA JUMENT – VUE DORSALE (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	22
FIGURE 4 : COUPE SAGITTALE DE LA CAVITE PELVIENNE DE LA VACHE (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	23
FIGURE 3 : APPAREIL GENITAL DE LA CHIENNE – VUE DORSALE (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	23
FIGURE 5 : OVAIRE ET CORNE UTERINE DE LA VACHE (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	25
FIGURE 6 : OVAIRE ET CORNE UTERINE DE JUMENT (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	25
FIGURE 7 : FOLLICULE TERTIAIRE, DANS UN OVAIRE PORCIN (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	26
FIGURE 9 : OVIDUCTE MURIN, LA FLECHE POINTE L'OVOCYTE OVULE ARRIVE DANS L'AMPOULE (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	27
FIGURE 8 : OVIDUCTE BOVIN AVEC DE NOMBREUX REPLIS DE LA MUQUEUSE (SCHATTEN AND CONSTANTINESCU, 2007)	27
FIGURE 10 : MECANISME DE CAPACITATION D'UN SPERMATOZOÏDE (REALISATION PERSONNELLE, 2022)	30
FIGURE 11 : ROLE DU MOUVEMENT HYPERACTIF CHEZ LE SPERMATOZOÏDE (NISHIGAKI ET AL., 2014)	31
FIGURE 12 : LES ETAPES DE LA FECONDATION (SAINT-DIZIER AND CHASTANT-MAILLARD, 2014A)	33
FIGURE 13 : ACTIVATION DE LA CELLULE ŒUF ET ROLE DU CALCIUM (WAKAI ET AL., 2011)	35
FIGURE 14 : MECANISME DES DIVISIONS MEIOTIQUES (CAMPBELL ET AL., 2012)	36
FIGURE 15 : MECANISME D'ARRET ET DE SORTIE DE METAPHASE II (VERLHAC ET AL., 2001)	37
FIGURE 16 : EMBRYONS EQUINS APRES INJECTION INTRA-CYTOPLASMIQUE DE SPERMATOZOÏDES (ICSI) AVANT TRANSFERT (MORRIS, 2018)	39
FIGURE 17 : PREMIERES DIVISIONS ET BLASTULATION D'UN EMBRYON DE SOURIS (MIHAJLOVIC AND BRUCE, 2017) ...	39
FIGURE 18 : EMBRYONS BOVINS PRE-IMPLANTATOIRES COLLECTES APRES SUPER-OVULATION (USHIJIMA ET AL., 2009)	40
FIGURE 19 : SCHEMA DE L'ORGANISATION D'UN BLASTOCYTE (CONDIC, 2014)	41
FIGURE 20 : BLASTOCYTE BOVIN PENDANT ECLOSION OBSERVE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE (BETTERIDGE AND FLECHON, 1988)	41
FIGURE 21 : DEUX DIFFERENTES PHASES DE LA PENETRATION (FLECHES) DES CELLULES A TRAVERS LA LIGNE ET LE NŒUD PRIMITIFS (HYTTEL, 2010)	43
FIGURE 22 : FORMATION DES CAVITES CŒLOMIQUES (HYTTEL, 2010)	44
FIGURE 23 : FORMATION DU TUBE NEURAL (SIMÕES-COSTA AND BRONNER, 2013)	45
FIGURE 24 : TRANSDUCTION DU SIGNAL APRES LIAISON D'UN LIGAND TROPHIQUE (SAINT-DIZIER AND CHASTANT-MAILLARD, 2014B)	47
FIGURE 25: BLASTOCYTE EQUIN JEUNE AVEC SA CAPSULE ENTRE LA ZONE PELLUCIDE ET LE TROPHECTODERME (STOUT ET AL., 2005)	49
FIGURE 26 : BLASTOCYTE BOVIN 13 JOURS SUIVANT L'ŒSTRUS EN COURS D'ELONGATION AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE (BETTERIDGE AND FLECHON, 1988)	50
FIGURE 27 : ELONGATION DE L'EMBRYON BOVIN ATOUR DE A) J16 B) J18 C) J22 D) J27 (HYTTEL, 2010)	50
FIGURE 28 : EMBRYONS CANINS A DIFFERENTS STADES DE DEVELOPPEMENT (TSUTSUI ET AL., 2001)	51
FIGURE 29 : PLACENTATION ET ORIENTATION DU CONCEPTUS AU MOMENT DE L'IMPLANTATION CHEZ LES ESPECES DOMESTIQUES ET L'HOMME (CHAVATTE-PALMER AND GUILLOMOT, 2007)	53
FIGURE 30 : LES DIFFERENTS TYPES D'INTERACTIONS ENTRE MERE ET CONCEPTUS CORRESPONDANT AUX DIFFERENTS TYPES DE PLACENTATION (MONTIEL ET AL., 2013)	54
FIGURE 31 : LA CROISSANCE FOLLICULAIRE AU SEIN D'UN OVAIRE (NASSAR ET AL., 2009)	61
FIGURE 32 : COMPARAISON DE LA VASCULARISATION UTERO-OVARIENNE CHEZ LA VACHE ET CHEZ LA JUMENT (GINTHER, 1998)	66
FIGURE 33 : MODES D'ACTION ANTI-LUTEOLYTIQUE PROPOSES POUR L'INF τ (RAHEEM, 2017)	70
FIGURE 34 : MECANISME D'ACTION DE L'IFN τ (REALISATION PERSONNELLE, 2022)	71
FIGURE 35 : METABOLISME DE LA PGF2A ET DE LA PGE2 (REALISATION PERSONNELLE, 2022)	76
FIGURE 36 : MECANISME PROPOSE POUR L'ORIENTATION DE LA VESICULE EMBRYONNAIRE EQUINE (GINTHER, 2010)	78

FIGURE 37 : POURCENTAGE D'OBSERVATIONS DANS LAQUELLE LA DIRECTION D'UNE VESICULE EMBRYONNAIRE CHANGE OU PAS PAR RAPPORT A LA DIRECTION INITIALE (GINTHER, 2010)	79
FIGURE 38 : PROPOSITION D'UN MODELE DE PRODUCTION DE LA PGE2 ET DE LA PGF2A ET LEUR ACTION SUR LA MOBILITE DU CONCEPTUS (BUDIK ET AL., 2021)	80
FIGURE 39 : PROPOSITION DES MECANISMES HORMONAUX REGULANT LA FONCTION LUTEALE CHEZ LA CHIENNE (KOWALEWSKI, 2014)	84

Table des tableaux

<i>TABLEAU I : CHRONOLOGIE DES DIVERS EVENEMENTS DU DEVELOPPEMENT ET DE LA GESTATION (HYTTEL, 2010) (NAGASHIMA ET AL., 2019) (CONCANNON ET AL., 2001)</i>	<i>40</i>
<i>TABLEAU II : CHRONOLOGIE DES DIVERS EVENEMENTS DU DEVELOPPEMENT PRECOCE (HYTTEL, 2010), (CHAVATTE-PALMER AND GUILLOMOT, 2007) (CONCANNON ET AL., 2001)</i>	<i>48</i>
<i>TABLEAU III : DONNEES SUR LA GESTATION, DONNEES EN JOURS</i>	<i>57</i>
<i>TABLEAU IV : LES CYCLES SEXUELS CHEZ LES MAMMIFERES DOMESTIQUES</i>	<i>60</i>
<i>TABLEAU V : TABLEAU COMPARATIF DE SYNTHESE DE LA RECONNAISSANCE MATERNELLE DE LA GESTATION:.....</i>	<i>89</i>

Liste des abréviations

3βHSD	3β-Hydroxystéroïde déshydrogénase
Adam	A desintegrin and metalloprotease (protéine ayant un domaine désintégrine et métalloprotease)
ADN	Acide désoxyribonucléique
AKT	Protéine kinase B
AKR1C3	Aldo-keto reductase family 1 member C3 (aldo-céto réductase, membre de la famille 1 C3) : PGFS
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
APC	Anaphase promoting complex (complexe promoteur de l'anaphase)
ARN	Acide ribonucléique
ARNc	ARN complémentaire
ARNm	ARN messenger
ATP	Adénosine triphosphate
bFGF	Basic fibroblast growth factor (facteur de croissance des fibroblastes)
BNC	Trophoblastic binucleate cells (cellules trophoblastiques binucléées)
BSA	Bovine serum albumin (albumine de sérum bovin)
BSP	Binder of sperm family (protéine d'adhésion du spermatozoïde)
bTP-1	Bovin trophoblast protein 1 (protéine trophoblastique bovine 1)
Ca²⁺	Ion calcium
CaM KII	Calmoduline kinase II dépendante du calcium
CatSper	Cation channel of sperm (canal cationique spécifique aux spermatozoïdes)
CD	Cluster de différenciation
Cdk1	Kinase 1 cycline-dépendante
CJ	Corps jaune
COX	Cyclooxygénase
CSF	Colony stimulating factor (facteur stimulant les colonies)
CSF	Cytostatic factor (facteur cytotatique)
Da	Dalton
DAG	Diacyl glycerol
E2	Œstrogènes
eCG	Equine chorionic gonadotropin (gonadotropine chorionique équine)
EGA	Activation du génome embryonnaire
EPF	Early pregnancy factor (facteur de la gestation précoce)
ESR	Œstrogen receptor (récepteur des œstrogènes)
FSH	Follicle stimulating hormone (hormone de stimulation folliculaire)
GE	Glandular epithelia (épithélium glandulaire)
GnRH	Gonadotrophin-releasing hormone (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)
hCG	Gonadotropine humaine
HCO₃⁻	Ion bicarbonate
HSD11B	11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection (injection intra cytoplasmique de spermatoïdes)
IFN	Interféron
IFNAR	Interferon- α/β receptor (récepteurs à interférons α/β)
IGF	Insulin growth factor (facteur de croissance de l'insuline)
IRF	Interferon regulatory factor (facteur de régulation des interférons)
IRFE	Interferon regulatory factor element (site de fixation d'un IRF)
ISG	Interferon stimulated gene (gène stimulé par les interférons)

ISRE	Interferon stimulated regulatory element (élément de régulation de l'expression des interférons)
IZUMO1	Izumo sperm-egg fusion 1 (protéine IZUMO1 impliquée dans la fusion des gamètes)
J	Jour
JAK	Janus kinases
Kd	Constante de dissociation
KO	Knock-out (inactivation d'un gene)
LDL	Low density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)
LE	Endometrial luminal epithelia (épithélium endometrial luminal)
LH	Hormone lutéinisante
M	Mole
MII	Deuxième division méiotique
MAO	Oligonucléotides morpholinos
MCI	Masse cellulaire interne
miARN	Micro-ARN
MMP	Métalloprotéinase matricielle
MPF	Maturation promoting factor (facteur de promotion de la mitose)
MRP	Maternal pregnancy recognition (reconnaissance maternelle de la gestation)
Na⁺	Ion sodium
NO	Monoxyde d'azote
oTP-1	Ovine trophoblast protein (protéine trophoblastique ovine)
OVGP1	Oviduct specific glycoprotein (oviductine)
OXTR	Oxytocin receptor (récepteur à l'ocytocine)
P4	Progestérone
PAF	Platelet activating factor (facteur activateur des plaquettes)
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells (cellules mononucléaires du sang périphérique)
PDC-109	BSP (binder of sperm family : protéine d'adhésion du spermatozoïde)
PGDH	Hydroxyprostaglandine déshydrogénase
PGE2	Prostaglandine E2
PGES	Prostaglandine E synthase
PGF2α	Prostaglandine F2 α
PGFS	Prostaglandine F synthase
PGH2	Prostaglandine H2
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate
PKA	Protéine kinase A
PKC	Protéine kinase C
PLA2	Phospholipase A2
PLC	Phospholipase C
PMCA	Plasma membrane Ca ²⁺ pomp (pompe à Ca ²⁺ membranaire)
PR	Progesteron receptor (récepteur à la progestérone)
PRLR	Prolactin receptor (récepteur à la prolactine)
PTGES	Prostaglandine E synthase
PTGER2	Récepteur 2 à la prostaglandine E2
PTGER4	Récepteur 4 à la prostaglandine E2
PTGFR	Récepteur à la prostaglandine F
PTGS2	Prostaglandine synthase 2 : COX-2
RA	Réaction acrosomiale
SACY	Adénylate cyclase soluble
SERCA	Sarco réticulum endoplasmique Ca ²⁺ - ATPase

SERPINE	Serine protease inhibitor (inhibiteur de la protéase sérine)
sGE	Superficial glandular epithelia (épithélium superficiel glandulaire)
Shh	Sonic Hedgehog (protéine impliquée dans la voie de signalisation dite Hedgehog)
SLO3	High conductance potassium channel (canal potassique à haute conductivité)
SOC	Store operated Ca^{2+} channel (canal calcique capacitif)
STAT	Signal transducer and activator of transcription (facteur de transcription et de signalisation)
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein (protéine de régulation de la stéroïdogénèse)
TE	Trophectoderme
TGF	Transforming growth factor (facteur de croissance transformant)
TIMP	Tissue inhibitor of metalloprotease-1 (inhibiteur tissulaire des métalloprotéases)
TNF	Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)
Tyk2	Tyrosine kinase 2
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance endothéliale vasculaire)
ZP	Zone pellucide

Introduction

Depuis la conception jusqu'à la naissance, la femelle vivipare porte son petit. À l'issue du rapprochement des deux individus mâle et femelle, la gestation assure le développement de la progéniture avant la mise-bas. Cette reproduction sexuée assure aux parents une descendance et le maintien d'une diversité génétique au sein des populations.

Les mammifères sont des animaux vivipares, possédant des mamelles pour l'allaitement de leur géniture. Parmi eux, certains ont été choisis puis élevés par l'Homme pour l'aider, le distraire ou encore le nourrir. Ce processus de domestication concerne aussi bien le chien, la vache et le cheval, qui vivent aux côtés des humains depuis des milliers d'années. Ces mammifères domestiques partagent des caractéristiques communes anatomiques et physiologiques au niveau du système reproductif. Ce sont des euthériens (mammifères placentaires), amniotes (leur embryon et fœtus sont protégés par un amnios et une allantoïde), unipares (ne donnent naissance qu'à un seul petit par portée) pour la vache et la jument et multipare (plusieurs petits par portée) pour la chienne.

Tout au long du développement embryonnaire, une communication entre l'organisme maternel et le conceptus est nécessaire pour orchestrer les événements et maintenir la gestation. Pendant la phase de vie libre de l'embryon, ce dernier signale sa présence à la mère et favorise la réceptivité utérine et le maintien du corps jaune via diverses voies de transduction. Les mécanismes de reconnaissance maternelle de la gestation sont très diversifiés d'une espèce à l'autre, et encore très méconnus. De nombreuses interrogations subsistent quant aux mécanismes précis mis en œuvre, la nature du signal ou encore sur l'existence même de ce processus chez certaines espèces.

L'objet de cette thèse est d'étudier la physiologie du début de la gestation chez la femelle dans une première partie, puis de développer les signaux de reconnaissance maternelle chez les mammifères domestiques concernés (jument, vache, chienne) et de les comparer.

I. Physiologie du début de la gestation : période embryonnaire

L'embryogénèse correspond à la formation d'une cellule œuf, totipotente, à partir de laquelle se formera un nouvel organisme pluricellulaire dans l'utérus maternel. Elle débute par le rapprochement du gamète mâle et du gamète femelle.

A. Transport des gamètes dans le tractus génital femelle

L'accouplement de deux individus permet la **rencontre des gamètes**. Pour cela, la coopération du mâle et de la femelle est indispensable. L'appareil copulateur du mâle **libère les spermatozoïdes** alors que les voies génitales de la femelle **les réceptionnent et les conduisent jusqu'à l'ovocyte**. La **fécondation** a lieu dans **l'oviducte** chez les mammifères, plus précisément à la jonction entre l'ampoule et l'isthme (Campbell et al., 2012).

1) Dépôt des gamètes

Les voies génitales femelles accueillent les gamètes mâles lors de l'accouplement. Les trois mammifères étudiés ont un appareil génital femelle composé d'une vulve, d'un vagin et d'un utérus.

La vulve correspond à l'appareil génital externe : elle permet l'accouplement de deux individus. Chez la majorité des mammifères, l'organe qui reçoit le sperme à cette occasion est le vagin. Il s'étend du col de l'utérus jusqu'au sinus uro-génital. Le vagin est le siège de la copulation, et permet au terme de la gestation le passage du nouveau-né.

Le vagin de la vache mesure 30 centimètres et est très extensible latéralement, avec un vestibule de huit à dix centimètres de long orienté caudo-ventralement (figure 1). Ce dernier contient, en plus du clitoris et du méat urinaire, un diverticule suburétral qui est spécifique des ruminants et des suidés (figure 4).

En ce qui concerne la jument, le vagin fait 20 à 25 centimètres de long. L'hymen est bien développé chez presque tous les individus et peut persister jusqu'à l'orifice urétral externe. Le vestibule mesure 10 à 12 centimètres de long (figure 2).

Chez la chienne, l'utérus mesure entre 12 et 15 centimètres pour des individus de taille moyenne, avec un vestibule de 5 à 6 centimètres de long (figure 3).

Chez la vache et chez la chienne, lors de la monte naturelle, le sperme est déposé dans la partie crâniale du vagin (figure 1, figure 3). Le vagin contient des substances tampons qui neutralisent localement le pH vaginal acide. Ce liquide vaginal, sécrété en quantités importantes semble influencer favorablement la motilité des spermatozoïdes, malgré leur faible temps passé dans le vagin (Miller, 2018) (Schatten and Constantinescu, 2007).

Chez la jument, les spermatozoïdes sont déposés dans l'utérus lors de la saillie (Troedsson et al., 1998).

L'utérus correspond à l'organe de la gestation : il est constitué de deux cornes utérines, du corps utérin et du col utérin (cervix).

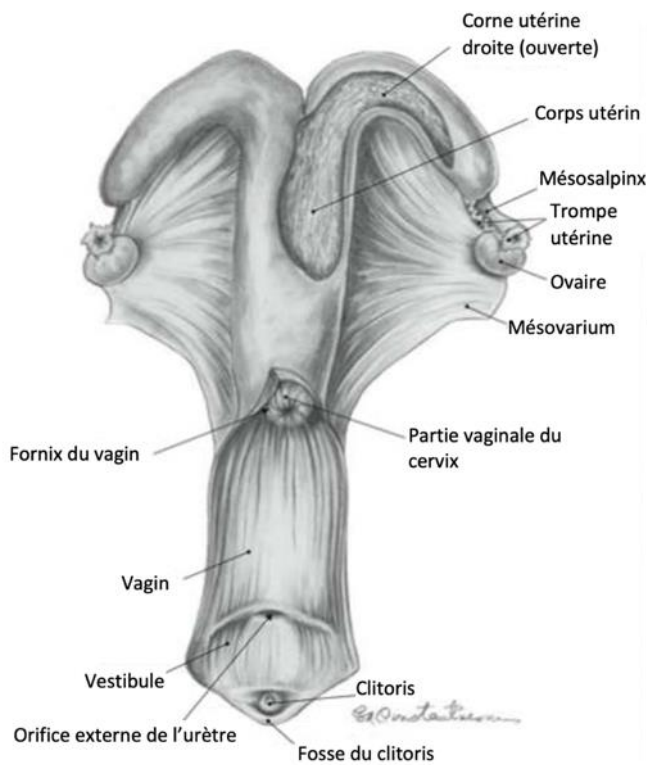


Figure 1 : Appareil génital de la vache – vue dorsale (Schatten and Constantinescu, 2007)

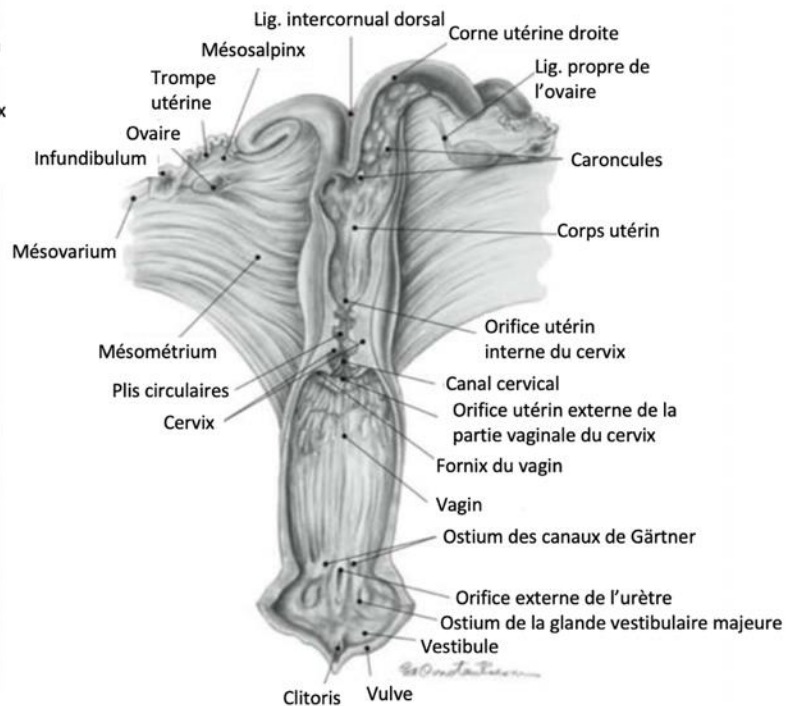


Figure 2 : Appareil génital de la jument – vue dorsale (Schatten and Constantinescu, 2007)

Chez la jument, les cornes utérines (12 à 20 cm) sont aussi longues que le corps utérin (14 à 25 cm). Elles sont orientées crânio-ventralement. L'endomètre des cornes et du corps possède de nombreux plis longitudinaux (figure 1) (Schatten and Constantinescu, 2007).

Chez la vache, les deux cornes de 35 à 45 centimètres de long prennent leur origine sur un corps de petite taille (3 à 4 cm). A ce niveau-là, elles sont reliées par deux ligaments intercornuaux (ventral et dorsal). Les cornes utérines présentent une courbure ventrale, puis une courbure caudale et enfin une courbure dorsale. L'apex d'une corne est en forme de « S » (figure 2). L'endomètre possède des plis longitudinaux et transverses, permettant d'isoler des reliefs pédiculés correspondant aux caroncules utérines (80 à 120 chez la vache). Ces dernières permettront la constitution du placentome.

Chez la chienne, l'utérus est très long et fin (12 à 16 centimètres de long pour 8 à 9 millimètres de diamètre). Le corps utérin mesure 3 à 4 centimètres de long et le col 1,5 à 2 centimètres, avec un diamètre similaire d'1 cm. Les cornes utérines mesurent 6 à 10 centimètres de long pour 1 à 1,5 millimètres de diamètre (figure 3). Elles possèdent quelques plis longitudinaux internes.

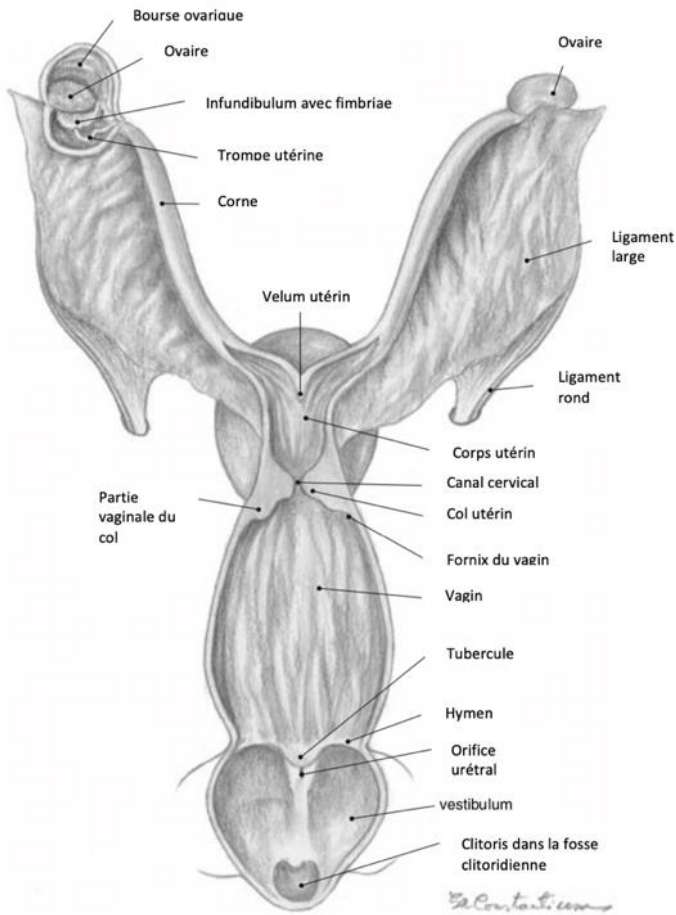


Figure 4 : Appareil génital de la chienne – vue dorsale (Schatten and Constantinescu, 2007)

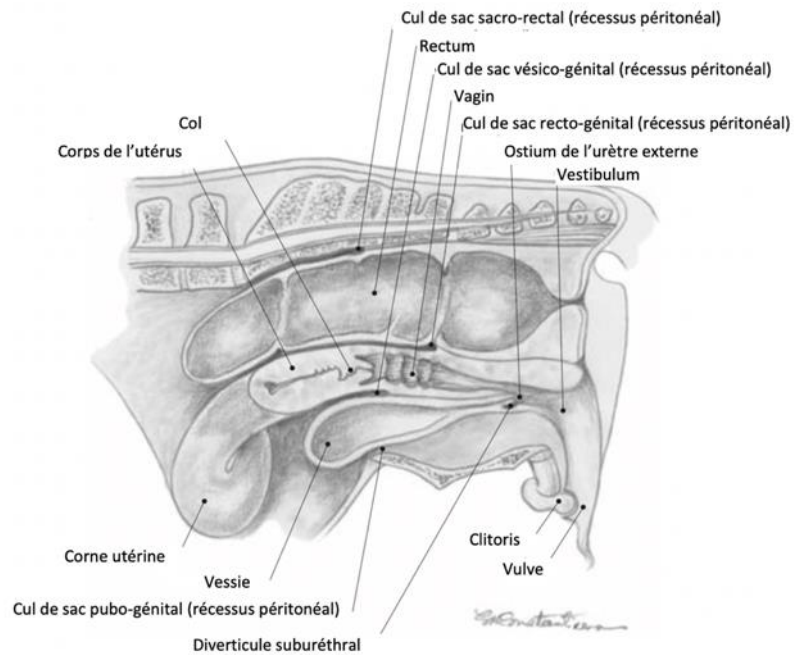


Figure 3 : Coupe sagittale de la cavité pelvienne de la vache (Schatten and Constantinescu, 2007)

2) Migration des spermatozoïdes

La durée de transport des spermatozoïdes dans les voies génitales femelles est variable d'une espèce à une autre. Cette durée dépend de la taille du tractus génital et du lieu de dépôt des spermatozoïdes. Quel que soit ce dernier, pour rencontrer l'ovocyte, **les spermatozoïdes doivent traverser la jonction utéro-tubaire** pour se rendre dans l'oviducte.

L'avancée des spermatozoïdes est facilitée par : leur mouvement propre, les mouvements de fluides, la contraction des parties du tractus génital femelle, l'activité ciliaire et l'inflammation utérine.

Ce passage de la jonction utéro-tubaire nécessite la coopération de plusieurs molécules. Les spermatozoïdes doivent pouvoir adhérer à l'épithélium pour remonter le tractus génital femelle (Coy et al., 2012).

a) Depuis la partie crâniale du vagin

Lorsque le **dépôt du sperme se fait dans le vagin ou sur le col**, les spermatozoïdes mettent plusieurs heures à atteindre l'oviducte. C'est le cas chez la vache et la chienne. Ils traversent le col, le corps et les cornes de l'utérus grâce à leur mobilité propre et grâce **aux fluides utérins** qui leur permettent de glisser sur le revêtement ciliaire de la muqueuse utérine (figure 5).

A leur arrivée, seules quelques dizaines à une centaine de spermatozoïdes sont retrouvés aux premiers stades de la fécondation (événement où les gamètes mâles rencontrent l'ovocyte). La manière dont se règle le flux de spermatozoïdes est encore méconnue. Les spermatozoïdes semblent ralentir et **s'immobiliser** après avoir atteints l'isthme de la trompe utérine. Lors de l'ovulation, ils **retrouvent leur mobilité** et se déplacent alors vers la jonction ampullo-isthmique.

Le **mucus cervical** constitue une des principales barrières physiques à la migration des spermatozoïdes. Selon la **période du cycle sexuel**, la glaire muqueuse cervicale autorise ou non le passage des spermatozoïdes au travers du col utérin : la pénétration spermatique est possible autour de l'ovulation mais impossible durant la phase lutéale. En effet, sous imprégnation progestéronique, la filance (longueur relative d'extensibilité d'un filament de mucus avant sa rupture) est faible et le volume de sécrétion augmente (Miller, 2018).

b) Depuis l'utérus

Chez certaines espèces, lors de la monte naturelle, le **sperme est déposé directement dans l'utérus**. C'est le cas chez la jument : la majeure barrière physique au transport des gamètes mâles correspond alors à la jonction **utéro-tubaire** et non au col utérin.

La jonction utéro-tubaire agit comme une barrière aux agents infectieux en provenance de l'utérus et permet de réguler l'entrée des spermatozoïdes. Chez la plupart des mammifères, cette régulation est permise par deux facteurs : les plis de la muqueuse qui obstruent la lumière, d'autant plus lors de la **contraction des muscles lisses en périphérie**, et le fluide oviductaire qui semblerait avoir une perméabilité sélective (Suarez, 2008).

Le transport des spermatozoïdes est rapide. Après l'insémination artificielle, c'est-à-dire après le dépôt des spermatozoïdes dans le corps utérin, les spermatozoïdes atteignent l'oviducte dans les deux à quatre heures suivantes (Troedsson et al., 1998).

c) Interactions des spermatozoïdes avec l'épithélium de l'oviducte

Les oviductes, ou trompes utérines, permettent le transport du ou des ovocytes depuis l'ovaire vers l'utérus. C'est la destination finale des spermatozoïdes puisqu'il s'agit du **lieu de la fécondation**

L'oviducte est composé de deux parties : une partie proximale, l'isthme (rétrécissement local) et une partie distale, l'ampoule.

Les extrémités des trompes sont marquées par deux ostiums : l'ostium utérin, à la jonction tubéro-utérine, et l'ostium abdominal, qui entoure l'infundibulum. Le pavillon permet la captation des ovocytes. Chez la jument, l'ovaire présente une fosse d'ovulation qui facilite

l'entrée de l'ovocyte dans l'oviducte lors de l'ovulation. Le mésoalpinx soutient les trompes utérines et délimite, avec le mésovarium, la bourse ovarique (figure 5, figure 6).

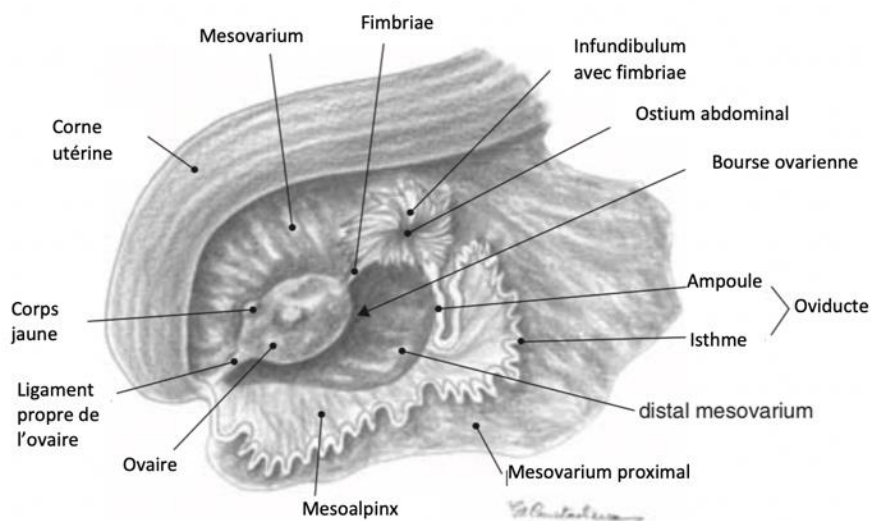


Figure 5 : Ovaire et corne utérine de la vache (Schatten and Constantinescu, 2007)

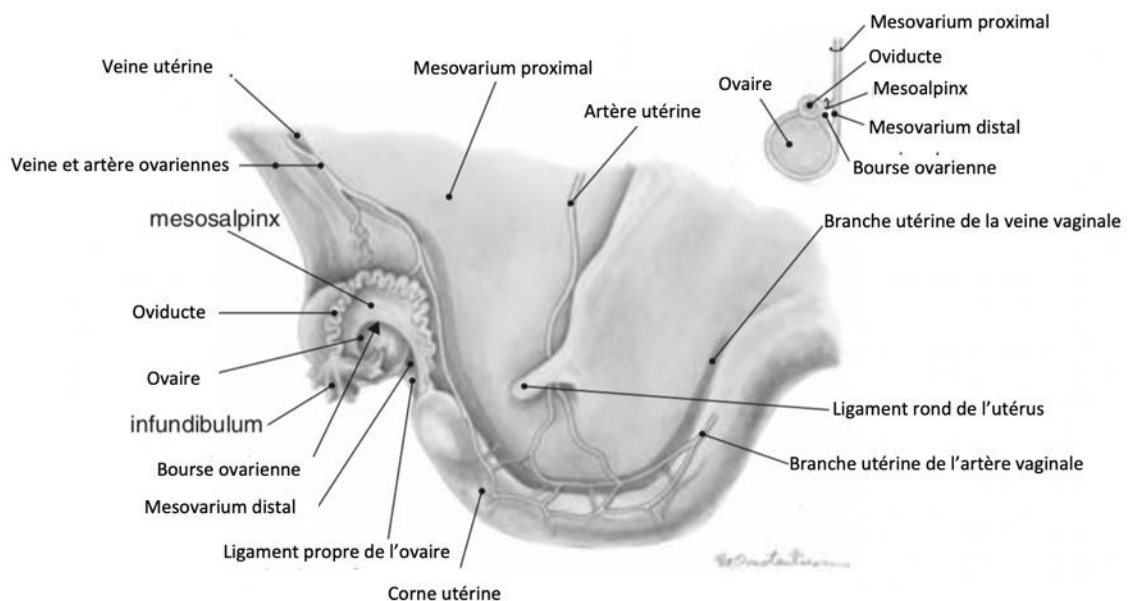


Figure 6 : Ovaire et corne utérine de jument (Schatten and Constantinescu, 2007)

Une fois l'isthme atteint, **les spermatozoïdes se lient aux cellules épithéliales ciliées**. La liaison a lieu entre un résidu glucidique de la cellule épithéliale de l'oviducte et une protéine lectine-like de la tête du gamète mâle (Suarez, 2002). Le résidu glucidique impliqué varie selon les espèces. Chez les bovins, c'est un résidu fucose d'une annexine qui est reconnu par la spermadhésine BSP1, aussi appelée PDC-109 (Hung and Suarez, 2010). Chez les chevaux, il s'agit du galactose (R Lefebvre et al., 1995).

Le mécanisme de libération des spermatozoïdes par la suite n'est pas bien compris. Il semble cependant être corrélé à la capacitation (processus de maturation nécessaire à son activation) et à l'acquisition du mouvement hyperactif (Rodriguez-Martinez, 2007). Cette interaction semble également régulée par deux mécanismes (figure 7) :

- L'action d'enzymes spécifiques, donc des glucosidases chez les bovins, présentes dans le fluide oviductal et dont la concentration varie selon le moment du cycle œstral. Ces enzymes auraient une action spécifique sur les résidus présents sur les cellules épithéliales oviductales et permettraient de réguler la libération des spermatozoïdes (Carrasco et al., 2008).
- L'action d'annexines dans le fluide oviductal : elles pourraient agir par compétition avec l'annexine des cellules épithéliales de l'oviducte et empêcher la liaison fucose-BSP1 (Mondéjar et al., 2012).

Cette interaction joue un rôle majeur dans la **formation du réservoir spermatique**. Ce dernier permettrait manifestement **d'optimiser la fécondation en libérant une petite quantité de spermatozoïdes depuis l'oviducte à un instant donné et ainsi réduire les risques de polyspermie** (fécondation d'un gamète femelle par plusieurs gamètes mâles) (Rejean Lefebvre et al., 1995).

Chez la chienne, le réservoir spermatique semblerait correspondre non pas à l'oviducte mais à l'utérus, plus précisément au sein des glandes utérines et à la jonction utéro-tubaire (Rijsselaere et al., 2004). La durée de survie locale des gamètes mâles est variable : 36 heures chez les bovins et jusqu'à 9 jours chez les chiens (Holt and Fazeli, 2016).

3) Transport de l'ovocyte

L'ovocyte est inclus dans une masse cellulaire et constitue un follicule ovarien. Il mûrit lors de la phase folliculaire jusqu'à atteindre le stade tertiaire, ou follicule de De Graaf, ou follicule pré-ovulatoire (figure 7) (Voir II. B. 3.).

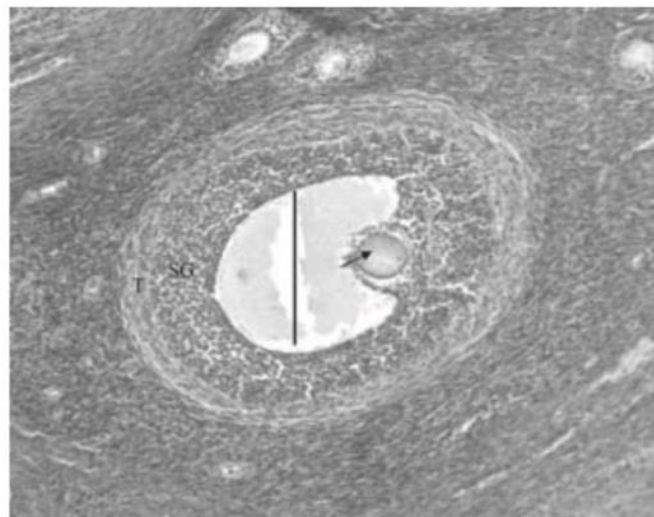


Figure 7 : Follicule tertiaire, dans un ovaire porcine (Schatten and Constantinescu, 2007)
La flèche pointe l'oocyte primaire et la ligne délimite l'antrum.
SG : granulosa, T : thèque

a) Maturation finale

Au moment de l'ovulation, le **complexe ovocyte-cumulus est capté par les franges de l'ostium tubaire**. L'ovocyte libéré est alors **bloqué en métaphase II** chez la plupart des mammifères.

Chez la chienne, l'ovocyte libéré est **bloqué en prophase de méiose I** (vésicule germinale) : il n'est pas directement fécondable. La méiose I se poursuit dans les 48 heures post-ovulation et les premiers stades de méiose II sont observés 48 à 54 heures après (Reynaud et al., 2006).

Les **sécrétions tubaires** ont différentes actions sur l'ovocyte tout au long du transport. Les œstrogènes et la progestérone ovariens entraînent une série de modifications dans la biosynthèse de l'épithélium de l'oviducte, affectant l'expression des gènes des cellules composant le fluide tubaire. Parmi ces substances secrétées, l'**oviductine** (OVGP) et des glycosaminoglycanes sulfatés se lient à la zone pellucide entraînant des changements de propriétés chimiques et biologiques de cette dernière (Gonçalves et al., 2008).

Au cours de cette maturation finale, plusieurs modifications au niveau de la zone pellucide sont mises en évidence : la **résistance à la digestion protéolytique** augmente et l'**affinité pour les spermatozoïdes diminue**. La résultante permet *in fine* de **limiter la polyspermie** (Coy et al., 2012).

b) Mécanisme de transport

L'oviducte est un organe tubulaire composé d'une muqueuse, d'une sous-muqueuse et d'une musculuse. L'ovocyte est libéré dans la bourse ovarienne puis traverse l'oviducte.

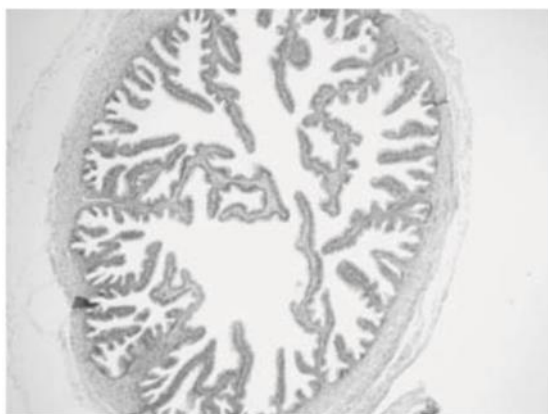


Figure 9 : Oviducte bovin avec de nombreux replis de la muqueuse (Schatten and Constantinescu, 2007)

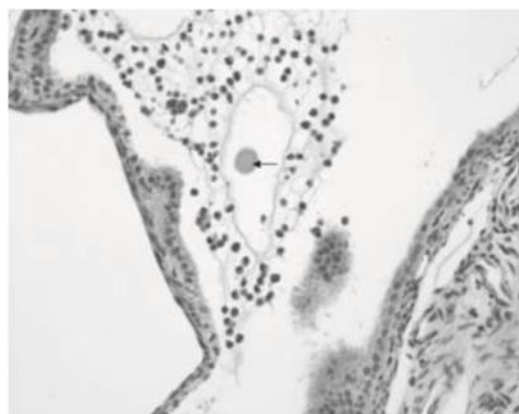


Figure 8 : Oviducte murin, la flèche pointe l'ovocyte ovulé arrivé dans l'ampoule (Schatten and Constantinescu, 2007)

Chez les bovins, l'oviducte est une structure asymétrique tubulaire. La muqueuse forme des plis tout le long de la lumière oviductale. L'organisation est complexe : les différents niveaux de plis interconnectés forment un réseau avec un système de culs-de-sac (figure 8). Le passage n'est donc pas aisé et cette topographie influence non seulement le passage des gamètes ou des embryons, mais aussi les mouvements de fluide.

Le **transport de l'ovocyte en direction de l'isthme** est assuré par différents éléments : **l'action des cils des cellules épithéliales de l'oviducte, les contractions musculaires de sa paroi et les mouvements des fluides dans sa lumière.**

Les cils des cellules épithéliales de l'infundibulum tubaire battent en direction de l'ostium ce qui entraîne un courant de fluide qui permet le déplacement du complexe ovocyte-cumulus. Il semble que la **progestérone** soit impliquée chez la souris et l'Homme et pourrait déterminer la fréquence des battements ciliaires (Teilmann et al., 2006).

L'action des cils seule serait sans doute insuffisante à la progression du complexe. Elle est complétée par des **contractions musculaires spontanées** de l'oviducte. Les cellules de Cajal associées aux cellules musculaires lisses de l'oviducte permettent ainsi une contraction phasique et propulsive du myosalpinx. L'activité électrique provient d'une activité pacemaker des cellules de Cajal. L'imprégnation hormonale et l'innervation importante influencent les contractions de l'oviducte et donc la progression du complexe ovocyte-cumulus (Dixon et al., 2019).

Les spermatozoïdes et l'ovocyte se rencontrent alors dans l'ampoule tubaire, lieu de la fécondation (figure 9).

B. Fécondation

La **fécondation** a lieu dans **l'oviducte** chez les mammifères, plus précisément à la jonction entre l'ampoule et l'isthme. Le spermatozoïde n'est capable d'interagir avec l'ovocyte qu'après une maturation nécessaire à la mise en place de la réaction acrosomiale. Ceci autorise alors la fusion des membranes et le rétablissement de la diploïdie.

1) Capacitation

Les spermatozoïdes éjaculés ne sont pas directement fécondants. Ce n'est qu'après un séjour de quelques heures dans les voies génitales femelles qu'ils **acquièrent leur pouvoir de féconder un ovocyte mûr** : il s'agit du processus de capacitation. Elle débute dans **l'isthme de l'oviducte** (Smith and Yanagimachi, 1991).

La capacitation est un phénomène de **maturation** complexe et comprend la **réorganisation de la membrane plasmique**, des **changements de perméabilité ionique**, une **perte de cholestérol** et des changements de l'état de **phosphorylation** de nombreuses protéines.

- a) Changements de perméabilité ionique et variations de potentiel membranaire

Les conditions auxquelles sont exposés les spermatozoïdes sont très différentes dans l'épididyme, dans le liquide séminal et dans le tractus génital femelle. Les concentrations ioniques extracellulaires et l'osmolarité changent.

Dans les voies femelles, les concentrations extracellulaires en potassium sont diminuées et celles en bicarbonates (HCO_3^-) et en sodium (Na^+) augmentent. Le **passage de l'épididyme**

à l'**oviducte**, correspondant à une variation de la concentration en bicarbonate d'environ 4 mmol/L à 20 mmol/L, semble **activer la motilité flagellaire** (Visconti et al., 2011). Cette augmentation de concentration en bicarbonate contribue à **l'augmentation du pH intracellulaire** qui a lieu pendant la capacitation (Parrish et al., 1989).

Lors de son séjour dans l'oviducte, la membrane plasmique du spermatozoïde **s'hyperpolarise**. En effet, avant sa capacitation, il possède un potentiel membranaire de -35 millivolts tandis qu'après, il est compris entre -50 et -60 millivolts. Cette variation s'explique par une **augmentation de la perméabilité potassique** (Zeng et al., 1995).

Cette alcalinisation du pH intracellulaire **active certains canaux ioniques** spécifiques aux spermatozoïdes. Il s'agit de CatSper, un canal **calcique voltage-dépendant** qui semble être régulé par des nucléotides cycliques, et SLO3, un **canal potassique voltage-dépendant** ayant un rôle essentiel dans les changements de potentiel membranaire (Visconti et al., 2011).

Ainsi, cette activation de canaux ioniques serait responsable de l'**hyperpolarisation** et de la **libération de calcium** (Ca^{2+}) lors de la capacitation. Cette hypothèse paraît vraisemblable puisque CatSper et SLO3 sont indispensables pour l'acquisition du mouvement hyperactif et SLO3 pour la réaction acrosomiale (Stival et al., 2016) (Santi et al., 2010, p. 3).

b) Phosphorylations

La concentration élevée en HCO_3^- favorise son transport par le **symport $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$** . Elle entraîne aussi une translocation des phospholipides membranaires et une augmentation d'affinité pour les accepteurs du cholestérol.

L'alcalinisation du pH résultante active une **adénylate cyclase soluble** (SACY) avec pour conséquence une augmentation d'AMPc et une activation de la **protéine kinase A** (PKA). La PKA est indispensable à l'activation du mouvement du flagelle et à l'acquisition du mouvement hyperactif.

La PKA active des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants, ce qui entraîne une entrée de Ca^{2+} acrosomial vers le cytoplasme. Cette augmentation de la concentration calcique cytoplasmique induit l'activation de la **phospholipase C** (PLC), puis la formation d'**inositol triphosphate** (IP3), d'une part, qui lui-même favorise l'entrée de Ca^{2+} et la formation de **diacylglycérol** (DAG), d'autre part. Le DAG active différentes isoformes de la protéine kinase C (PKC).

La phosphoinoside-3-kinase (PI3K) est activée par la PKA et inhibée par la PKC α . Elle est impliquée dans de nombreuses voies de signalisation et est responsable de la production de phosphatidyl inositol-3,4,5-triphosphate (PIP3) à partir de phosphatidyl inositol-4,5-biphosphate (PIP2). Quand sa sous-unité régulatrice p85 est phosphorylée, PI3K stimule la **polymérisation de l'actine**.

Au stade initial, PKC α est active donc PI3K est inactivée. Pendant la capacitation, PKA active PI3K, ce qui induit la polymérisation de l'actine. Ceci est une condition nécessaire au mouvement hyperactif des spermatozoïdes.

La **gelsoline** est une protéine qui **dépolymérise les filaments d'actine du cytosquelette**. Elle est liée à PIP2. Pendant la capacitation, Ca^{2+} augmente, ce qui entraîne un changement conformationnel de la gelsoline et expose les sites de liaisons de l'actine F. La gelsoline est alors transloquée à la tête du spermatozoïde, toujours inactive car phosphorylée et avec une

concentration importante de PIP2. La polymérisation de l'actine est alors possible. Juste avant la réaction acrosomique, la concentration calcique est encore plus élevée : PLC est activée et hydrolyse PIP2. Il y a alors libération de gelsoline dans le cytosol et déphosphorylation par une tyrosine phosphatase. La rupture et la dispersion des filaments d'actine F rend possible la réaction acrosomique. De plus, l'augmentation de la concentration calcique est un prérequis à l'acquisition du mouvement hyperactif (Figure 10) (Ickowicz et al., 2012) (Stival et al., 2016) (Visconti et al., 2011).

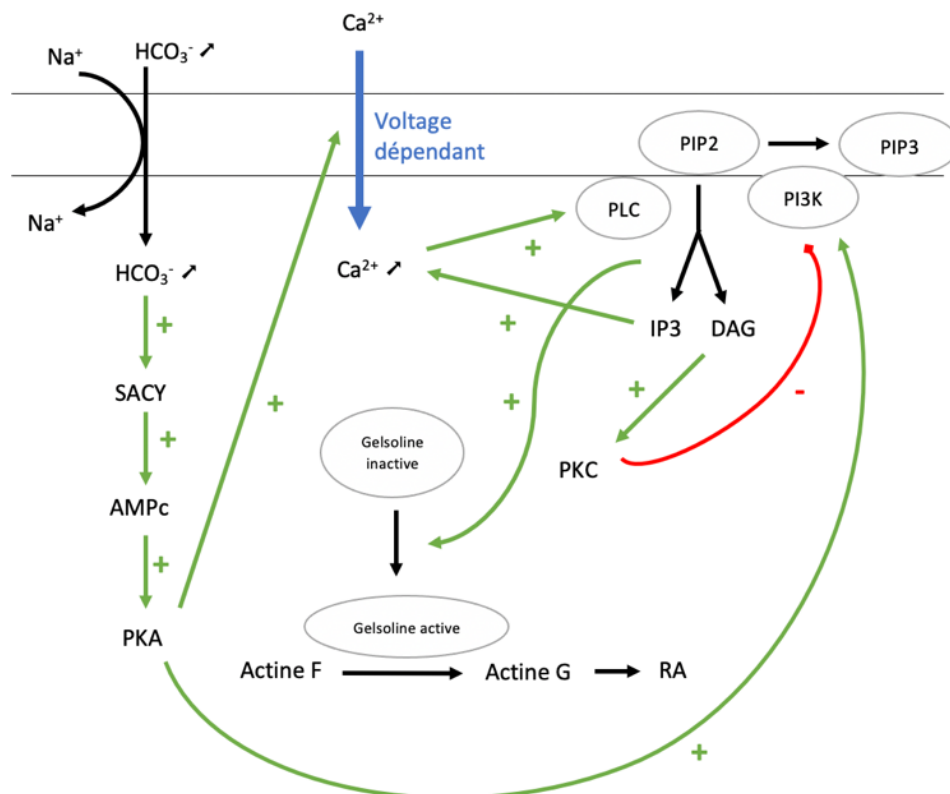


Figure 10 : Mécanisme de capacitation d'un spermatozoïde (réalisation personnelle, 2022)

c) Perte de facteurs anti-capacitants et mouvement de lipides

Il existe des molécules présentes à la surface des spermatozoïdes ayant pour rôle de les envelopper et les stabiliser afin d'éviter une capacitation précoce. Parmi ces facteurs se trouvent les BSP (binder of sperm family) qui se lient à la choline des phospholipides jusqu'à l'attachement à l'épithélium de l'oviducte. Ces **facteurs anti-capacitants** sont alors **perdus une fois dans l'oviducte**, lorsque le processus de capacitation peut débuter (Bailey, 2010).

Par ailleurs, comme dans toutes les cellules, les phospholipides de la membrane plasmique du spermatozoïde sont distribués de manière **asymétrique**. Cette distribution fluide au sein de la bicouche lipidique est maintenue continuellement par l'action de **phospholipides transférases**, des **flippases**.

Au début de la capacitation, **l'augmentation du bicarbonate** semble induire une augmentation d'activité d'une flippase par le biais d'une voie de phosphorylation AMPc/PKA-dépendante. Cette flippase est la **scramblase** : elle permet le déplacement bidirectionnel de phospholipides d'une couche à l'autre, ce qui renforce d'autant plus l'asymétrie membranaire (Gadella and Harrison, 2000) (Harrison and Miller, 2000).

Ces mouvements lipidiques semblent permettre la **redistribution du cholestérol membranaire** dans la zone antérieure de la tête du spermatozoïde. Ainsi, il est davantage accessible aux accepteurs de stérols comme l'albumine, ceci favorisant son élimination. Cette réorganisation permet non seulement l'apparition de **zones membranaires fusiogènes** mais aussi une **externalisation des récepteurs spermatiques intervenant dans la liaison avec la zone pellucide** (Flesch et al., 2001).

L'**efflux de cholestérol** modifie la **perméabilité** et la **fluidité membranaire**, permettant l'**activation d'une voie de signalisation** impliquant une série de phosphorylations et d'activation de seconds messagers (Visconti et al., 1999).

La perte de cholestérol et la déstabilisation de la membrane sont des prérequis à la réaction acrosomiale (Davis, 1981).

d) Fin de la capacitation et acquisition du mouvement hyperactif

L'ensemble de ces phénomènes permet aux spermatozoïdes de :

- **Se lier à la matrice extracellulaire de l'ovocyte, la zone pellucide, et déclencher la réaction acrosomiale**
- Se déplacer plus efficacement, étape indispensable pour parvenir à l'ovocyte : il s'agit de **l'hyperactivation du spermatozoïde**
- **Fusionner avec l'ovocyte**

L'hyperactivation du spermatozoïde est requise pour pénétrer les substances viscoélastiques de l'oviducte. Ainsi, cela lui permet de se déplacer à travers la lumière de l'oviducte, qui est étroite, labyrinthique et remplie de mucus. La pénétration dans la matrice du cumulus oophorus et dans la zone pellucide est également possible grâce à cette fonctionnalité.

Le panel de mouvements des spermatozoïdes dépend de l'espèce mais aussi de l'environnement dans lequel ils baignent. Souvent, le flagelle du spermatozoïde hyperactivé se courbe fort et les battements sont asymétriques et de grande amplitude. Ceci correspond à des mouvements vigoureux en cercle lorsqu'il est observé dans un milieu de faible viscosité (figure 11) (Suarez and Ho, 2003).

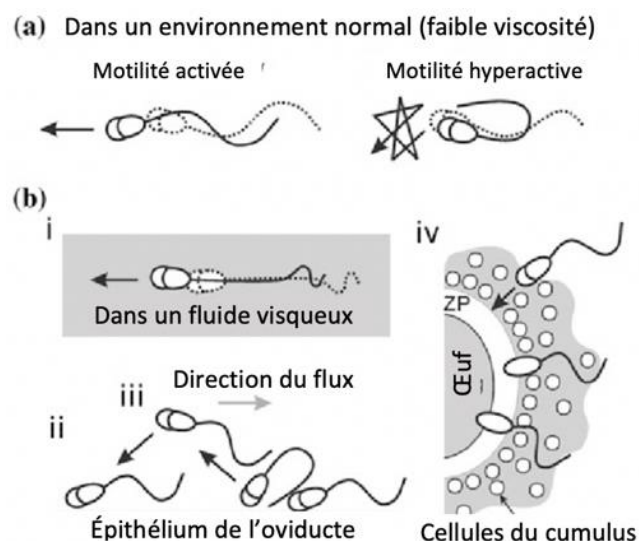


Figure 11 : Rôle du mouvement hyperactif chez le spermatozoïde (Nishigaki et al., 2014)

2) Attachement des spermatozoïdes sur la zone pellucide et réaction acrosomiale

Avec ce mouvement hyperactif, le spermatozoïde des mammifères parvient à **pénétrer et se déplacer dans la matrice du cumulus**. Ensuite, il **interagit de manière spécifique avec des protéines de la zone pellucide** puis y pénètre grâce à son hyperactivation. **La fusion des membranes** a lieu dans une région spécifique appelée **segment équatorial (ES)** (Cuasnicú et al., 2016).

Il est admis que la réaction acrosomiale a lieu avant l'entrée du spermatozoïde dans la zone pellucide. Cependant, le moment précis et le lieu où elle s'initie est sujet à controverse. Il apparaît que les spermatozoïdes la débutent avant d'atteindre la zone pellucide (ZP) pour réaliser la fécondation. Le lieu exact où débute la réaction acrosomiale et ce qui l'initie restent à être déterminés.

L'attachement du spermatozoïde à la membrane plasmique implique différentes protéines.

Chez la souris, il s'agit de ZP1, ZP2 et ZP3. **ZP3 est responsable de la liaison primaire** avec le spermatozoïde avant la réaction acrosomiale, tandis que **ZP1 et ZP2 joueraient respectivement un rôle de stabilisation** de la matrice de la zone pellucide et un rôle au moment de la **fécondation** (Gupta and Bhandari, 2011). La liaison à la zone pellucide entraîne **un influx de Ca^{2+}** qui aboutit à une **libération d'hydrolases** par l'acrosome qui digèrent partiellement sa membrane externe. Cette dernière fusionne ainsi à de multiples sites avec la membrane plasmique du spermatozoïde ce qui entraîne la **libération du contenu de l'acrosome et de la membrane externe par exocytose**.

Par la suite, les enzymes libérées **digèrent partiellement la zone pellucide**. Cette dernière peut alors **se lier secondairement à la membrane interne de l'acrosome** maintenant exposée. Cette liaison conditionne **l'entrée du spermatozoïde dans l'espace périvitellin et son attachement à l'ovocyte** (figure 12) (Gadella et al., 2001).

La liaison à la zone pellucide entraîne **un influx de Ca^{2+}** qui aboutit à une **libération d'hydrolases** par l'acrosome qui digèrent partiellement sa membrane externe. Cette dernière fusionne ainsi à de multiples sites avec la membrane plasmique du spermatozoïde ce qui entraîne la **libération du contenu de l'acrosome et de la membrane externe par exocytose**.

Par la suite, les enzymes libérées **digèrent partiellement la zone pellucide**. Cette dernière peut alors **se lier secondairement à la membrane interne de l'acrosome** maintenant exposée. Cette liaison conditionne **l'entrée du spermatozoïde dans l'espace périvitellin et son attachement à l'ovocyte** (figure 12) (Gadella et al., 2001).

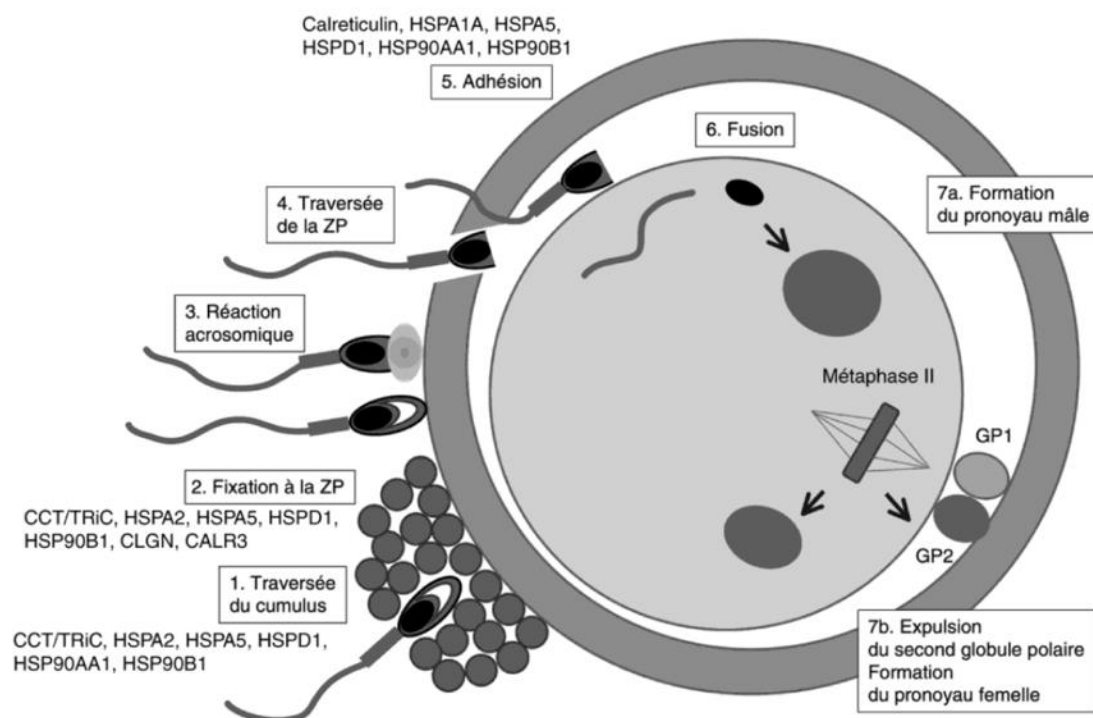


Figure 12 : Les étapes de la fécondation (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014a)

De plus, lors de la réaction acrosomiale, la protéine **IZUMO1** est relocalisée vers la région équatoriale de la tête spermatozoïde. Cette protéine clé est impliquée dans l'adhésion entre le spermatozoïde et l'ovocyte (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b).

3) Interaction et adhésion des gamètes

Les spermatozoïdes parcourent la zone pellucide et atteignent l'espace péri-vitellin. Les mécanismes de cette traversée restent méconnus chez les mammifères. Le **gamète mâle se place tangentiellement contre l'olemme, à savoir la surface de l'ovocyte**, dont les microvillosités commencent à envelopper sa tête.

Il a été montré par immunofluorescence que les spermatozoïdes sont capables de capter des fragments de la membrane ovocytaire et de les intégrer dans leur propres membranes (et inversement). Ce transfert de fragment de membrane d'une cellule à l'autre peut s'expliquer par deux mécanismes non exclusifs l'un de l'autre : par le biais de microvésicules, c'est-à-dire par captation d'exosomes, et/ou par contact (trogocytose). La fonction de ce transfert reste mal comprise, mais il pourrait contribuer à déclencher la fusion des membranes (Wolf et al., 2011).

De nombreuses molécules jouent un rôle dans l'interaction entre le spermatozoïde et l'ovocyte. Ces protéines ne sont pas uniquement impliquées dans l'**adhésion des gamètes sous forme de couple ligand-récepteur** ou ayant des **propriétés fusogènes**. Il existe également des

molécules qui agissent **comme facteurs de transcription** et régulent les fonctions d'autres protéines membranaires.

Des études sur modèle murin avec des modèles knock-out (KO) pour certains gènes ont mis en évidence l'importance de certaines protéines dans l'interaction des gamètes. L'ovocyte interagit avec **IZUMO1** pour permettre leur **adhésion** et par la suite la fusion des membranes.

Les **tétraspaines** CD9, CD81 et CD151 semblent également clairement impliquées dans **l'adhésion des membranes**, mais leurs rôles, sans doute indirects, restent non élucidés (Evans, 2012).

Liées aux tétraspaines, les **intégrines** sont une autre famille de molécules d'adhésion transmembranaire. **L'intégrine $\alpha 6 \beta 1$** , interagissant avec **CD9** et la **fertiline β** , a longtemps été considérée comme le récepteur du spermatozoïde sur la membrane ovocytaire. Cependant, ce modèle a été remis en question puisque d'autres intégrines seraient impliquées dans la liaison et compenseraient l'absence d'intégrine $\alpha 6 \beta 1$ le cas échéant (He et al., 2003).

Les récepteurs de la fibronectine et de la vitronectine, qui sont **les intégrines $\alpha 5 \beta 1$ et $\alpha v \beta 3$** , apparaissent respectivement à la surface du spermatozoïde pendant la capacitation et la réaction acrosomiale. La vitronectine pourrait agir comme un velcro entre les deux molécules d'intégrines $\alpha v \beta 3$ présentes à la fois sur la membrane ovocytaire et sur la membrane spermatique (Fusi et al., 1996) (Boissonnas et al., 2010). Il existe aussi les molécules ADAM, parmi elles les **fertiline α et β** qui seraient impliquées aussi dans l'adhésion des membranes (Wolf et al., 2011).

4) Fusion des membranes

Les régions équatoriales et post-acrosomiales constituent le site de fusion avec l'oolemme.

Différentes molécules jouent un rôle majeur dans la fusion des membranes. **La tétraspaine CD9 est indispensable à la fusion membranaire**, et la **CD81** semble également impliquée.

D'un point de vue structural, elles **conditionnent la morphologie voire la présence des microvillosités de l'oolemme**. Le rôle précis de ces microvillosités n'a jamais été démontré mais il aurait un lien avec la **fécondabilité de l'ovocyte**. En effet, il semblerait que les spermatozoïdes n'adhèrent que dans les zones microvillaires avec CD9 à proximité. La force d'adhésion spermatozoïde-oolemme y est importante du fait de la multiplicité des sites et de la liaison au cytosquelette de la microvillosité (Jegou et al., 2011).

La fusion dépend également de la protéine **IZUMO1**. Chez les souris KO pour IZUMO1 les spermatozoïdes pénètrent la zone pellucide mais s'accumulent dans l'espace péri-vitellin et la fusion des gamètes ne se fait pas : ces souris sont infertiles. Ceci met en évidence le rôle indispensable d'IZUMO1 pour la **fusion des membranes**, même si sa fonction exacte reste méconnue (Evans, 2012).

5) Libération de Ca^{2+} et réaction corticale

La **pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte** déclenche une **dépolarisation** de la membrane plasmique et des canaux calciques ce qui entraîne **un blocage membranaire**. Cela correspond à **l'activation de la cellule-œuf**, et à un blocage au niveau de la zone pellucide avec exocytose du contenu des granules corticaux dans l'espace péri-vitellin : il s'agit de la **réaction corticale**. Ces événements permettent de **limiter la polyspermie**, à savoir la fécondation d'un gamète femelle par plusieurs gamètes mâles, de manière à éviter la polyploïdie, à savoir d'obtenir plus de deux séries de chromosomes.

Dans les minutes suivant la fusion des gamètes est mise en évidence **une élévation drastique du taux de calcium intracellulaire** par relargage périodique à partir du réticulum endoplasmique. Cette élévation se produit sous la forme d'une vague parcourant l'œuf depuis le point d'entrée du gamète mâle. Il y a ensuite une série de pics calciques devenant de plus en plus synchrones dans toute la cellule à intervalle de 3-15 minutes pendant plusieurs heures (figure 13).

L'élément déclenchant ces variations de concentration calcique est une fraction protéique libérée par le spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte : la **phospholipase $\text{C}\zeta$ (PLC ζ)**.

S'en suit une cascade réactionnelle avec l'hydrolyse du PIP_2 en IP_3 et DAG. IP_3 se lie à son récepteur IP_3R entraînant une libération de Ca^{2+} du réticulum endoplasmique (figure 13) (Wakai et al., 2011).

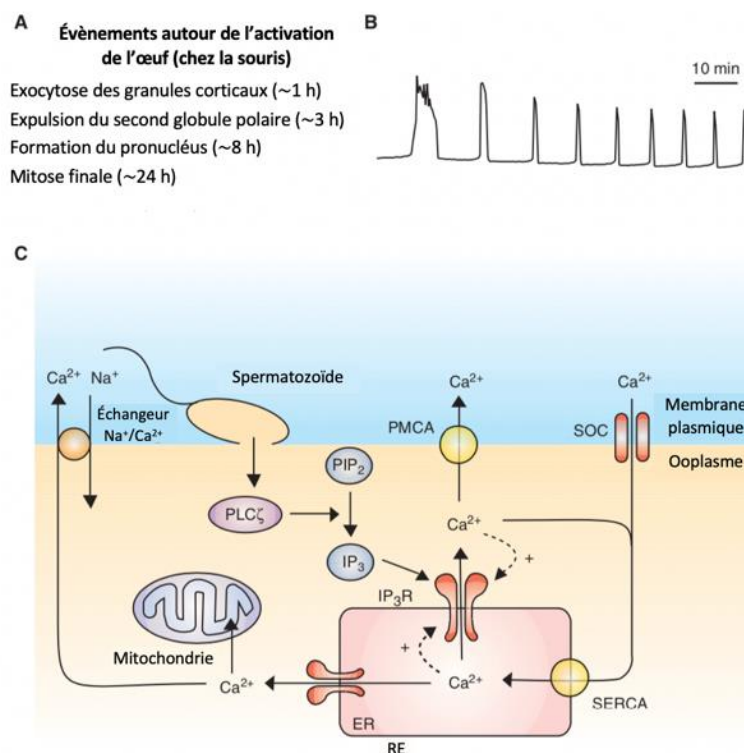


Figure 13 : Activation de la cellule œuf et rôle du calcium (Wakai et al., 2011)

A : Événements cellulaires principaux de l'activation de la cellule œuf et délai (en heures) requis à compter de la fécondation (heure 0) ; B : Évolution de la concentration en Ca^{2+} typique avec des oscillations associées à la fécondation ou avec l'injection d'ARNc codant pour la $\text{PLC}\zeta$; C : Signal de transduction à la suite de la libération de la $\text{PLC}\zeta$ par le spermatozoïde.

Le DAG active ensuite la protéine kinase C (**PKC**) qui semble être un élément clé lors la **fusion des granules corticaux avec l'oolemme**. Lors de cette **exocytose**, il y a libération d'enzymes agissant sur la zone pellucide en **modifiant la structure des protéines ZP1, ZP2 et ZP3** ce qui permet **d'empêcher toute liaison et pénétration ultérieure d'un autre spermatozoïde** (Sun, 2003) (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b) (Johnson et al., 2002).

L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire joue un rôle clé dans **l'achèvement de la méiose II**.

6) Expulsion du second globule polaire et établissement de la diploïdie

L'ovocyte était jusqu'à présent bloqué en métaphase de seconde division méiotique (phase M de MII) pour la majorité des espèces (figure 14). Cet arrêt dépend de l'intervention continue de deux éléments : le facteur promoteur de la maturation (MPF) et le facteur cyostatique (CSF).

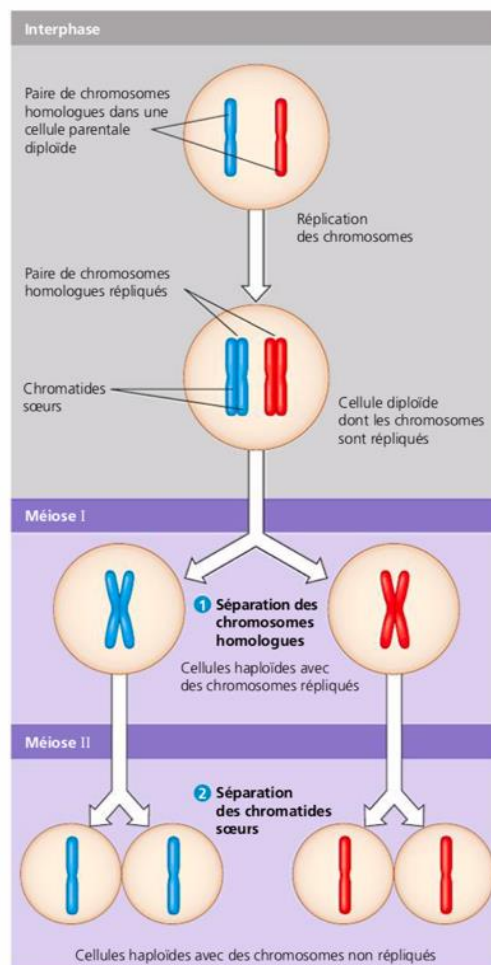


Figure 14 : Mécanisme des divisions méiotiques (Campbell et al., 2012)

Le **MPF** est composé d'un **complexe de deux éléments** : **cdk1** (une kinase) et la **cycline B**. Ce complexe doit être présent et actif pour maintenir la phase M (figure 15). Il est stabilisé par le **CSF**, qui lui est très sensible aux variations de la concentration calcique.

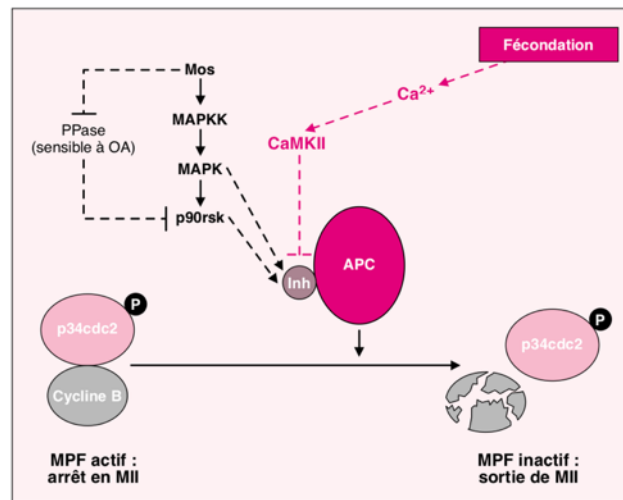


Figure 4. Mécanismes d'arrêt et de sortie de métaphase II. L'arrêt CSF (cytostatic factor) en métaphase II est dû à l'activation de la voie de signalisation des MAP kinases dont l'effecteur est la protéine-kinase p90rsk. Cette voie agit en maintenant actif un inhibiteur de l'APC (anaphase promoting complex). Au moment de la fécondation, un signal calcique active la calmoduline kinase II dépendante du calcium (CaMKII), qui à son tour provoque l'activation de l'APC. Ce dernier, en provoquant la dégradation de la cycline B, inactive le MPF (maturing promoting factor), ce qui permet la levée du blocage en métaphase II.

Figure 15 : Mécanisme d'arrêt et de sortie de métaphase II (Verlhac et al., 2001).

Le pic calcique suivant la fusion des membranes provoque d'une part l'**inactivation du CSF** et d'autre part l'**activation de la calmoduline kinase II dépendante du calcium (CaM KII)**. Cette dernière active alors le **complexe de promotion de l'anaphase (APC)** qui provoque alors la dégradation de la cycline B : cette voie CaM KII se surimpose à l'action inhibitrice du CSF. Il y a alors **inactivation du MPF** par dissociation du complexe cycline B/cdk1 et **sortie de la phase M** (Verlhac et al., 2001).

Lorsque la méiose s'achève, le **clivage est asymétrique**, générant un globule polaire de petite taille et un volumineux zygote euploïde. L'établissement de la diploïdie s'accompagne d'autres contributions des gamètes. Le spermatozoïde apporte son centrosome qui possède un rôle clé dans les premières divisions cellulaires, tandis que l'ovocyte fournit la membrane cellulaire, le cytoplasme, les organites cellulaires dont les mitochondries et des transcrits qui seront traduits jusqu'à expression du génome de l'embryon.

Une membrane distincte entoure alors les deux jeux haploïdes de chromosomes qui deviennent alors des pronoyaux, contenant chacun plusieurs nucléoles. Ces pronoyaux migrent alors au centre du cytoplasme. Une réplication de l'ADN préliminaire à la première division mitotique a alors lieu, environ 18 à 24 heures après la fusion gamétique. La chromatine se condense et les chromosomes s'alignent sur le fuseau mitotique (Johnson et al., 2002).

C. Développement embryonnaire dans l'oviducte

La période pré-implantatoire chez les mammifères s'étend de la fécondation à l'implantation et correspond à la période de vie libre de l'embryon. L'œuf est alors d'abord dans la lumière de l'oviducte, lieu des premières divisions cellulaires, puis entre dans la lumière utérine. C'est dans l'utérus que vont se dérouler les migrations embryonnaires, l'élongation éventuelle du conceptus et la sécrétion d'histotrophes, ou lait utérin, par l'endomètre. C'est aussi lors de cette période que le conceptus émet le **signal de reconnaissance maternelle**.

1) Les premières divisions embryonnaires

Le zygote possède son propre matériel génétique, hérité des pronoyaux des gamètes mâle et femelle, mais aussi tous les composants structurels et moléculaires nécessaires pour entamer la segmentation (Hyttel, 2010). À ce stade, il n'y a pas de différence anatomique entre les espèces. Le développement embryonnaire de nombreuses espèces est relativement similaire : les phases de divisions et les différents stades ont des déroulements semblables. Les durées de gestation variant d'une espèce à l'autre : il en résulte des phases plus ou moins longues selon l'espèce concernée (Schatten and Constantinescu, 2007).

a) Segmentation

Tout d'abord, une **succession de divisions mitotiques** dont le rythme est caractéristique de chaque espèce débute : il s'agit du stade de **segmentation**. Ces divisions ont d'abord lieu dans l'oviducte, puis à un certain stade spécifique à chaque espèce aussi, l'embryon entre dans l'utérus pour poursuivre son développement (tableau I).

L'accomplissement du premier clivage peut prendre jusqu'à 24 heures. Les divisions suivantes sont ensuite plus rapprochées. Les premières se font à volume total constant, puisque délimité par la zone pellucide. Plus tard, l'asynchronie du clivage entraîne des différences de taille entre les cellules embryonnaires. Peu à peu, le volume pris par le cytoplasme est de plus en plus faible et les cellules résultantes sont plus petites qu'au début des divisions (McGeady, 2006).

Un embryon ou **morula** se forme alors après plusieurs clivages. Elle prend une apparence caractéristique de mûre étant donné la forme sphérique parfaite des cellules embryonnaires qui la composent (figure 16, figure 17, figure 18). À ce stade, l'intégralité de ces cellules sont dites **totipotentes** : elles ont la capacité de se différencier en tout type cellulaire.

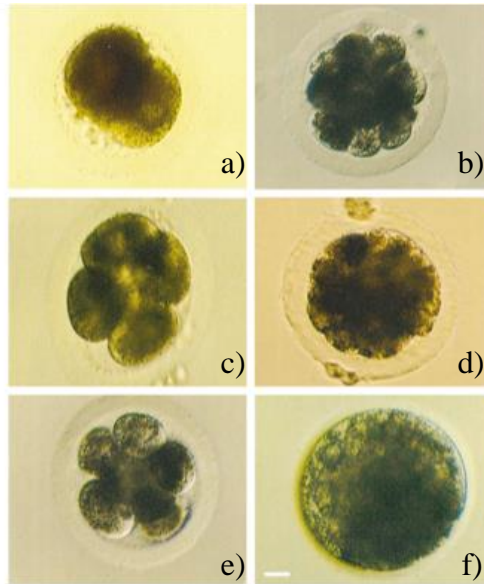


Figure 16 : Embryons équins après injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) avant transfert (Morris, 2018)
 a) Stade 2 cellules b) Stade quatre cellules c) Stade huit cellules d) Stade 16 cellules e) Stade morula f) Stade blastocyste (Morris, 2018)

Certaines cellules ont cependant été programmées à devenir des cellules **trophoblastiques**. Ces cellules externes se différencient alors par la suite en un épithélium, avec la mise en place de jonctions adhérentes et desmosomes. Elles permettent des contacts plus étroits : c'est le stade de **compaction**. Ces cellules externes forment le trophoctoderme, entouré par la zone pellucide (Schatten and Constantinescu, 2007).

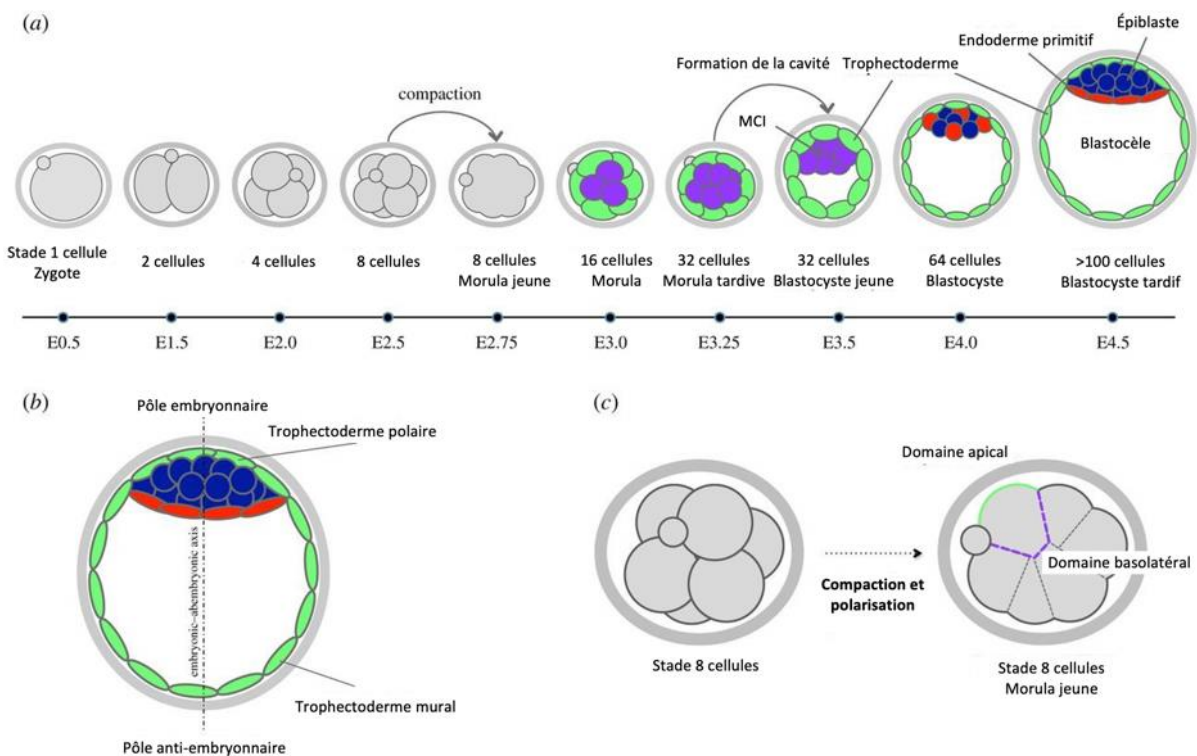


Figure 17 : Premières divisions et blastulation d'un embryon de souris (Mihajlović and Bruce, 2017)

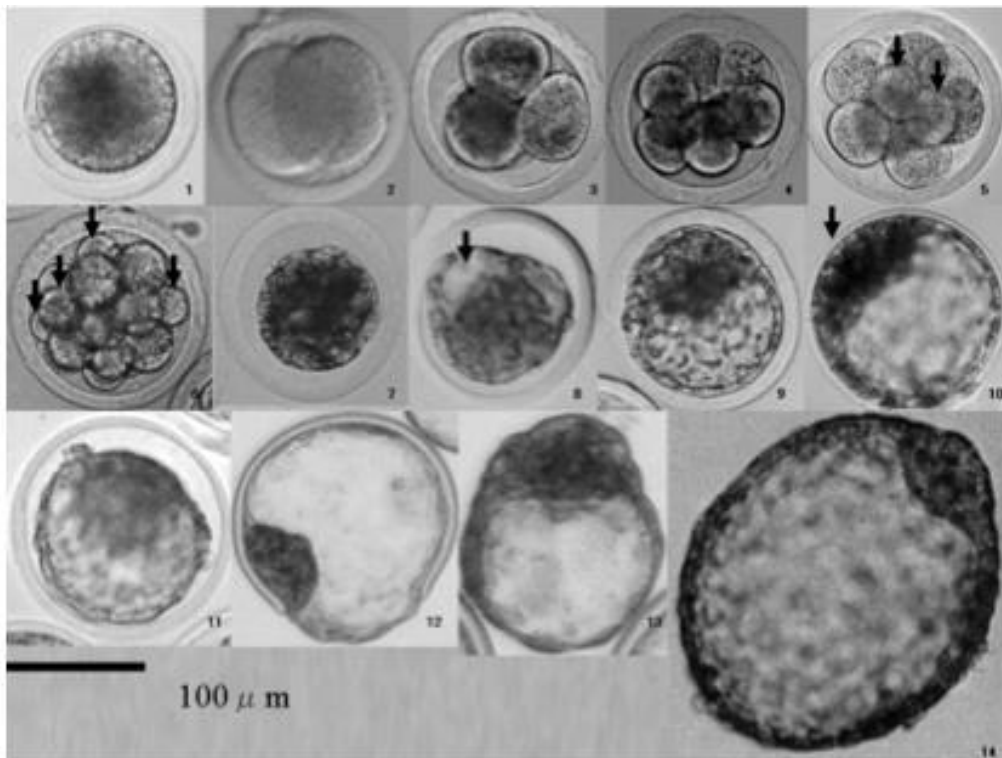


Figure 18 : Embryons bovins pré-implantatoires collectés après super-ovulation (Ushijima et al., 2009)
 1) Zygote 2) Stade 2 cellules 3) Stade 3-4 cellules 4) Stade 5-8 cellules 5) Stade 9-16 cellules 6) Stade morula 7) Stade morula compactée 8) Blastocyste jeune 9) Blastocyste 10) Blastocyste expansé 11) Blastocyste collapsé 12) Blastocyste en cours d'éclosion 13) Blastocyste ayant éclot 14) Blastocyste ayant éclot et expansé

b) Blastulation

Après la compaction a lieu la **blastulation**, c'est-à-dire la formation d'un blastocyste autour d'une cavité centrale remplie de fluide, la blastocèle (figure 19, figure 20, figure 21). Les blastomères internes sont positionnés à un pôle de l'embryon et forment la **masse cellulaire interne** (MCI). La MCI correspond au futur embryon tandis que le **trophectoderme** (TE) est le futur placenta (figure 20).

Tableau I : Chronologie des divers événements du développement et de la gestation (Hyttel, 2010) (Nagashima et al., 2019) (Concannon et al., 2001)

Espèce	Clivage en 4 cellules (jours post-ovulation)	Activation de la transcription	Entrée dans l'utérus (jours post-ovulation)	Formation du blastocyste (jours post-ovulation)
Vache	2 à 3	16 cellules	3 à 4	7 à 8
Jument	1,4 à 2	?	5 à 6	6
Chienne (beagle)	1 à 2	8 cellules	8	8

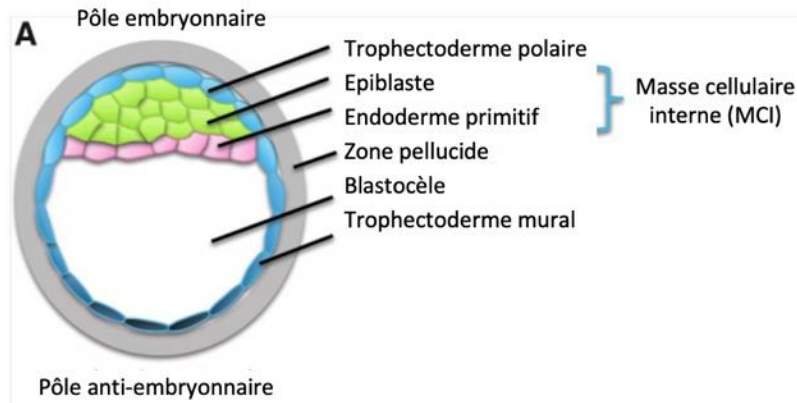


Figure 19 : Schéma de l'organisation d'un blastocyste (Condic, 2014)

Le blastocyste croît et sa pression osmotique interne augmente au sein de la zone pellucide. Le devenir de cette membrane varie selon l'espèce donnée.

Chez les ruminants, le blastocyste subit un processus d'élongation ce qui entraîne une **rupture de la zone pellucide**. L'embryon se libère de cette enveloppe également à l'aide d'enzymes protéolytiques (figure 20). Cette éclosion (de l'anglais hatching) permet l'exposition directe de la surface externe du trophoblaste à l'environnement utérin.

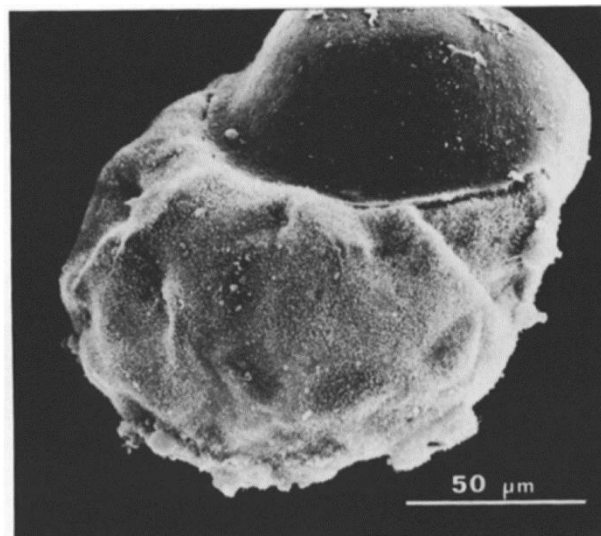


Figure 20 : Blastocyste bovin pendant éclosion observé au microscope électronique (Betteridge and Fléchon, 1988)

Chez le cheval, une **capsule se forme** entre le trophoctoderme et la zone pellucide restante. Cette capsule joue un rôle important dans le maintien de la gestation précoce (voir II. D. 2. b. iii.). Elle persiste jusqu'à un diamètre embryonnaire de 34 mm correspondant à 21 jours post-ovulation (Betteridge et al., 1982). Avant ceci, l'épaisseur de la capsule diminue au pôle anti-embryonnaire dès 18 jours post-ovulation (Oriol, 1994). La zone pellucide se désintègre par la suite (McGeady, 2006).

La masse cellulaire interne se différencie en deux populations cellulaires. La couche cellulaire inférieure forme l'**hypoblaste**, et la supérieure, l'**épiblaste** (figure 19). L'hypoblaste est de

nature épithéliale : à terme, il double entièrement l'épiblaste et le trophoctoderme et délimite ainsi une cavité : le **sac vitellin primitif**.

L'épiblaste correspond au futur embryon à proprement parler et l'hypoblaste forme l'épithélium interne du futur sac vitellin, et peut-être impliqué dans la placentation selon les espèces. Chez les ongulés et chez les carnivores domestiques, le trophoctoderme recouvrant l'épiblaste, appelé couche de Rauber, se désintègre progressivement. Auparavant, des jonctions serrées ont été formées entre les cellules épiblastiques les plus externes pour enfermer l'embryon : l'ensemble forme le **disque embryonnaire**.

Pendant la formation du disque embryonnaire, l'embryon devient **ovoïde** chez la chienne. Chez les ruminants, **l'élongation** continue et l'embryon devient d'abord **tubaire** et plus tard **filamenteux** (voir I. D. 2) Cette augmentation de taille en longueur n'est pas uniquement due à des multiplications cellulaires : elle implique une restructuration du cytosquelette et de la forme des cellules elles-mêmes. Chez le cheval, l'embryon ne subit pas d'élongation, il reste sphérique.

c) Gastrulation

La blastulation a permis la formation d'une part de la masse embryonnaire interne comprenant l'épiblaste et l'hypoblaste et d'autre part la constitution du trophoctoderme. Ce dernier et l'hypoblaste permettent la formation des annexes embryonnaires. Les cellules dérivant de l'épiblaste seront à l'origine des trois feuillettes embryonnaires à l'issue de la **gastrulation** : ectoderme, mésoderme et endoderme. Il y a également mise en place de la lignée germinale sous forme de **cellules germinales primordiales** (Solnica-Krezel and Sepich, 2012).

Au début de la gastrulation, le trophoctoderme est tapissé d'une fine couche mésodermique extra-embryonnaire, l'ensemble formant le **chorion**. Par la suite, ce dernier forme des plis qui entourent le disque embryonnaire, s'étendent et finissent par isoler la **cavité amniotique**.

En parallèle, le disque embryonnaire s'épaissit sur l'axe médian cranio-caudal pour former la **ligne primitive** par **migration convergente**. La ligne primitive est terminée par un renflement antérieur, le **nœud primitif ou de Hensen**. Par ailleurs, les cellules migrent vers l'axe médian et s'accumulent, d'où la formation d'une dépression : le **sillon primitif**. Ce sillon primitif correspond au **futur blastopore** de l'embryon ce qui définit **l'axe antéro-postérieur** (Schoenwolf and Smith, 1999).

Dans le blastopore sont internalisés les cellules épiblastiques qui migrent vers le blastocèle (figure 21). Au moment de **l'involution** a lieu la **transition épithélio-mésenchymateuse** : les cellules épiblastiques se différencient en précurseurs capables de former des cellules mésodermiques ou endodermiques.

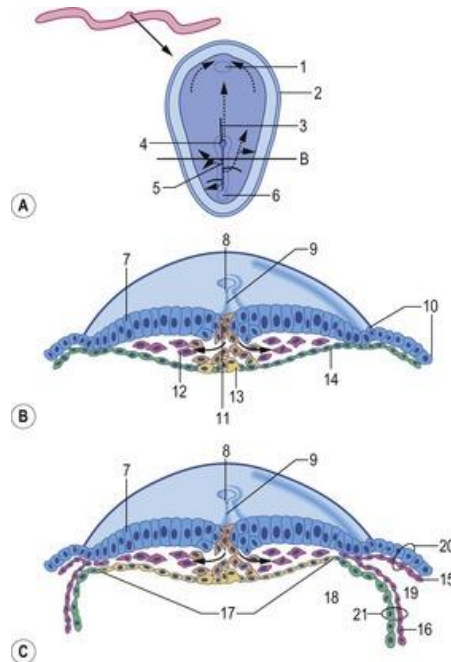


Figure 21 : Deux différentes phases de la pénétration (flèches) des cellules à travers la ligne et le nœud primitifs (Hyttel, 2010)

A : Disque embryonnaire vue de dessus. La ligne B indique la section présentée sur la vue oblique (B) 1) Membrane buccopharyngée 2 : Trophoctoderme et hypoblaste en coupe 3) Cellules mésodermiques formant la notochorde 4) Nœud primitif 5) Ligne primitive 6) Membrane cloacale B : Section oblique à travers la ligne primitive 7) Épiblaste 8) Nœud primitif 9) Ligne primitive 10) Trophoctoderme 11) Cellules mésendodermiques (orange) 12) Cellules mésodermiques (rouge) 13) Cellules endodermiques (jaune) 14) Cellules de l'hypoblaste (vert) C : Section oblique quelques heures plus tard 15) Mésoderme somatique 16) Mésoderme viscéral 17) Transition entre endoderme et hypoblaste 18) Sac vitellin primitif 19) Cœlome 20) Chorion 21) Paroi du sac vitellin

Ces précurseurs permettent la formation de l'endoderme et du mésoderme. Les cellules se séparent en plusieurs courants dans le blastocèle. Un courant migre profondément et déplace l'épiblaste directement sous l'hypoblaste formant l'**endoderme intra et extra-embryonnaire**. L'autre courant reste positionné sous l'épiblaste et le trophoctoderme et est à l'origine du **mésoderme intra et extra-embryonnaire**.

L'endoderme s'agrandit et permet la formation du **sac vitellin primitif** sous l'épiblaste, en continuité avec l'hypoblaste. Par la suite, la portion endodermique du sac vitellin primitif se ferme au sein de l'embryon et forme le **tube digestif primitif**. A contrario, la portion hypoblastique du sac vitellin primitif est déplacée en extra-embryonnaire et forme le **sac vitellin définitif**.

Le développement du mésoderme a lieu en parallèle. Les cellules correspondant au mésoderme intra-embryonnaire restent au niveau du disque embryonnaire entre l'épiblaste et l'hypoblaste tandis que les cellules mésodermiques extra-embryonnaires migrent. Le mésoderme extra- et intra- embryonnaire se sépare respectivement en deux : un courant s'associe avec l'épiblaste et le trophoctoderme pour donner le **mésoderme pariétal** (ou **somatique**) et l'autre avec l'endoderme et l'hypoblaste pour former le **mésoderme viscéral** (ou **splanchnique**).

Le mésoderme somatique extra-embryonnaire sera à l'origine des couches externes de la partie embryonnaire du placenta, le **chorion**. La cavité entre mésoderme somatique et viscéral s'appelle le **cœlome**, situé initialement en extra-embryonnaire. Avec les mouvements d'involution, il sera par la suite intra-embryonnaire et sera à l'origine **des grandes cavités du corps** : le mésoderme somatique formera le péritoine et les plèvres, alors que ce seront les portions viscérales des membranes séreuses pour le mésoderme viscéral (figure 22).

Au cours de l'involution, le sillon primitif régresse caudalement. La **notochorde** est formée par l'involution des cellules épiblastiques à travers le nœud primitif. Les premières cellules entrant par le nœud primitif forment la **plaque préchordale**, à la pointe de la notochorde. Les dernières cellules épiblastiques mises en place en association avec l'endoderme se développent en **membrane buccopharyngée**. En partie postérieure, le nœud primitif forme la région **uro-anale présomptive**.

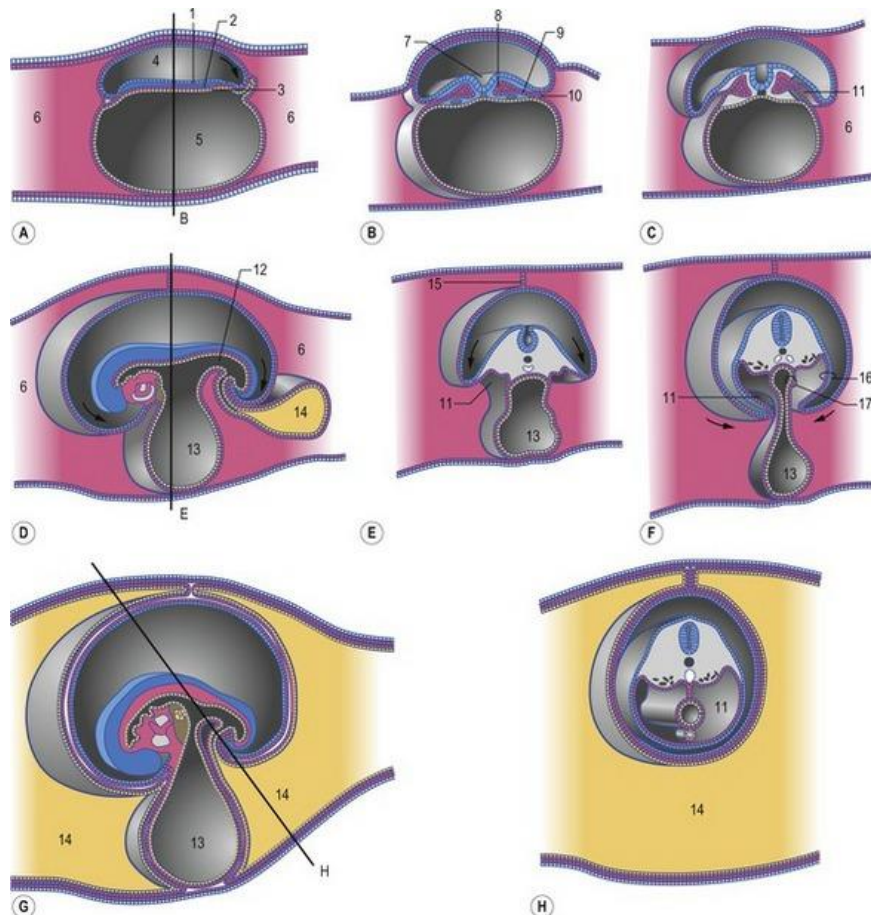


Figure 22 : Formation des cavités cœlomiques (Hyttel, 2010)

A, D et G : Sections médianes d'embryons à différents stades de mouvements morphogénétiques cranio-caudaux. B, C, E, F, et H : Sections transversales d'embryons à différents stades de mouvements latéraux. Les flèches indiquent la direction des plis. La section B est indiquée dans A, E dans D et H dans G. 1) Ectoderme 2) Mésoderme 3) Endoderme 4) Cavité amniotique 5) Sac vitellin primitif 6) Cœlome extra-embryonnaire 7) Gouttière neurale 8) mésoderme para-axial 9) Mésoderme intermédiaire 10) Mésoderme latéral 11) Cœlome intra-embryonnaire 12) Intestin primitif 13) Sac vitellin 14) Allantoïde 15) Mésamnios 16) Somatopleure 17) Splanchnopleure

Des molécules produites par les cellules de la notochorde dont Shh (Sonic Hedgehog) entraînent la différenciation de l'épiblaste périphérique en **neuroectoderme** : il s'agit de l'initiation de la **neurulation**. Cela permet la formation de la **plaque neurale**, puis de la **gouttière neurale** par des plis neuraux qui isole enfin un **tube neural**. Le tube neural est initialement ouvert dans la cavité amniotique. La fermeture antérieure puis postérieure des neuropores a lieu et ce processus représente la **formation du premier organe embryonnaire : le système nerveux central** (figure 23) (Hyttel, 2010).

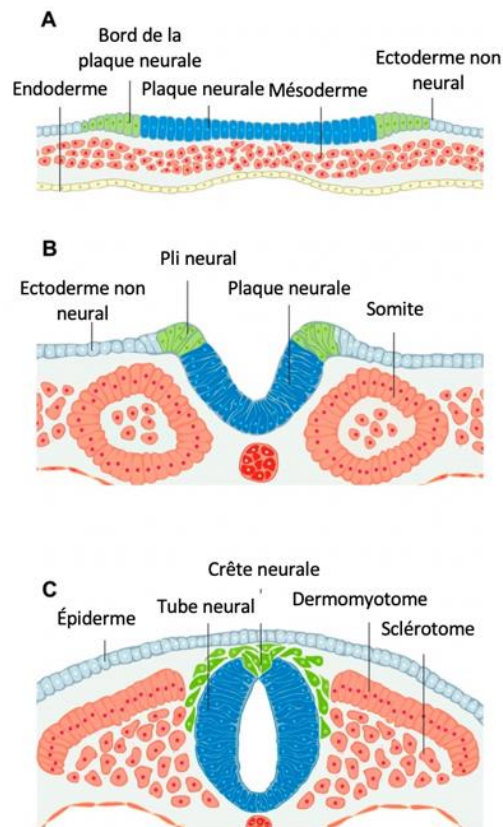


Figure 23 : Formation du tube neural (Simões-Costa and Bronner, 2013)

Les cellules de la crête neurale subissent une transition épithélio-mésenchymateuse quand elles migrent vers le mésoderme interne. Elles ne participeront pas à la formation du tube neural mais donneront lieu à **divers autres tissus : le tégument, d'autres parties du système nerveux, le squelette et d'autres tissus mésenchymateux craniofaciaux**. Les autres cellules épiblastiques restantes se différencient en ectoderme de surface.

A la fermeture des **neuropores**, l'ectoderme de surface s'épaissit et forme la **placode otique** et la **placode de la lentille** (futur cristallin). L'ectoderme de surface restant donnera **l'épiderme et les glandes associées**, ainsi que l'épithélium couvrant les **cavités orales** et la portion **caudale du canal anal**.

Le mésoderme para-axial permettra la formation des **somites** qui seront à l'origine du **sclérotome**, du **myotome** et du **dermatome**. D'autre part, le mésoderme latéral sera à l'origine d'une part de la **somatopleure** et d'autre part de la **splanchnopleure**. Quant au mésoderme intermédiaire, il formera le **système uro-génital**. Les cellules germinales primordiales se multiplient dans le sac vitellin puis sont relocalisées dans le mésoderme intermédiaire.

L'endoderme permet donc la **formation du sac vitellin** et de **l'intestin primitif**. Ils sont reliés par le canal vitellin qui s'allongera et sera incorporé dans le cordon ombilical. L'endoderme est à l'origine de **l'épithélium qui tapisse le tube digestif et les voies respiratoires**, ainsi que les **glandes et organes digestifs** (Hyttel, 2010).

2) Reprogrammation épigénétique du génome embryonnaire avec activation transcriptionnelle

Après la fécondation, **l'embryon dépend entièrement de l'information maternelle** pour réaliser les fonctions nécessaires aux toutes premières étapes de son développement : destruction des déchets maternels, activation du génome embryonnaire, poursuite du cycle cellulaire et formation d'un blastocyste autonome et prêt à s'implanter.

En effet, il ne réalise pas complètement sa propre transcription avant un certain stade spécifique à chaque espèce (tableau I). Il met alors à profit les **protéines et transcrits maternels** synthétisés au préalable lors de l'ovogenèse. Cet héritage maternel permet également de **reprogrammer le génome embryonnaire** : des modifications épigénétiques permettent de transcrire et réguler l'expression des gènes cibles au moment opportun (Li et al., 2010).

Les activités sont ainsi régulées par différents mécanismes comme le **remodelage de la chromatine et les méthylations de l'ADN ou des histones**.

Le matériel génétique des gamètes parentaux est hautement méthylé, tandis qu'après la fécondation, l'ADN subit des modifications post-traductionnelles et le niveau de condensation varie (Mason et al., 2012).

La dé-méthylation semble être un prérequis pour activer la totipotence de l'embryon, mais tout le génome n'a pas besoin d'être déméthylé : chez le mouton, plus de la moitié du génome reste méthylé au stade 1 et 2 cellules (Beaujean et al., 2004).

L'acétylation des histones permet l'activation du génome embryonnaire (EGA). Cette dernière est progressive et se fait en deux phases. Lors de **l'activation transcriptionnelle mineure**, l'embryon transcrit un nombre limité de gènes dès la première phase de réplication de l'ADN après la fécondation. Ce n'est qu'un peu plus tard que la transcription embryonnaire devient indispensable pour la poursuite du développement. En effet, pendant la phase **d'activation transcriptionnelle majeure**, il y a une importante augmentation de l'activité de l'ARN polymérase II et du nombre de gènes transcrits. Les facteurs maternels sont alors détruits : c'est la **transition materno-embryonnaire**. L'embryon est alors opérationnel et exprime son propre génome pour assumer les fonctions nécessaires à sa survie et à son développement.

Par ailleurs, c'est grâce à des différences épigénétiques que les premiers lignages sont mis en place dès le stade blastocyste. Ces **modifications post-traductionnelles** permettent de moduler l'expression génétique et *in fine* agir sur la différenciation cellulaire. En effet, les cellules de la masse cellulaire interne (MCI) ont un ADN et des histones plus méthylés qu'acétylés en comparaison aux cellules du trophoctoderme (TE). Cet ensemble de modifications correspond à un profil de répression d'expression génique des cellules de la MCI au profit de TE. L'embryon de mammifère ne contenant que peu de réserve, l'implantation est une priorité d'où la différenciation des tissus extra-embryonnaires en un premier lieu (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b).

3) Synthèse et libération des ligands trophiques et métabolisme embryonnaire

Le développement embryonnaire est permis par l'action de certaines molécules impliquées dans la survie cellulaire, la prolifération et la différenciation.

Ces **ligands trophiques** comme le **ligand PAF** sont synthétisés par l'embryon sur lesquels ils agissent via une **boucle de régulation autocrine**. Le récepteur du PAF est couplé à la **voie de signalisation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)** : c'est le cas pour beaucoup de ligands trophiques (figure 24). Cette voie de transduction active des **facteurs anti-apoptotiques** via PI3K et la protéine kinase B (PKB ou AKT) (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b).

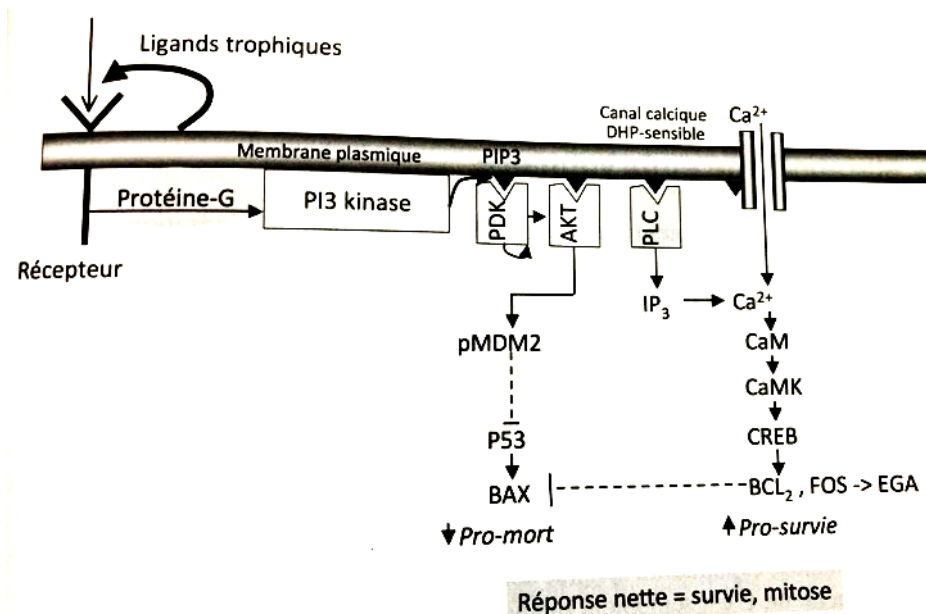


Figure 24 : Transduction du signal après liaison d'un ligand trophique (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b)

Le développement embryonnaire requiert de l'énergie. Pour réaliser les premières divisions, **l'embryon synthétise de l'adénosine triphosphate (ATP) par phosphorylation oxydative du pyruvate, du lactate et de certains acides aminés**. Avant la blastulation, la consommation et le métabolisme du glucose est faible, même s'il est nécessaire pour certains mécanismes de signalisation cellulaire. C'est à partir du stade de blastula que débute la synthèse protéique, et que le nombre et la rapidité des clivages augmente. Les substrats utilisés jusqu'alors ne sont alors plus suffisants.

Le glucose constitue alors la majeure source d'énergie. Il est oxydé via le **cycle de Krebs** dans les mitochondries et, dans une moindre mesure, par la voie des pentoses phosphates. Les cellules du trophoctoderme produisent jusqu'à 80 % de l'ATP de l'embryon.

Toutes ces données proviennent d'études réalisées *in vitro*. Quasiment rien n'a été décrit sur le métabolisme des embryons pré-implantatoire *in situ* (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b) (Leese, 2012).

D. Vie intra-utérine de l'embryon avant l'implantation

L'embryon de mammifère débute son développement par une **phase de vie libre**. Il migre de l'ampoule de l'oviducte jusqu'à l'isthme et entre dans l'utérus à un stade spécifique à chaque espèce. Il y passe alors un certain nombre de jours avant de s'y implanter. Lors de la vie péri-implantatoire déjà, une **communication embryo-maternelle est mise en place** pour favoriser la **réceptivité utérine** et la **synchronisation des deux compartiments** (Chavatte-Palmer et al., 2012).

Tableau II : Chronologie des divers événements du développement précoce (Hyttel, 2010), (Chavatte-Palmer and Guillomot, 2007) (Concannon et al., 2001)

	Entrée dans l'utérus (en jours post ovulation)	Stade d'entrée dans l'utérus
Vache	3 à 4	8-16 cellules /morula
Jument	5 à 6	Morula/blastula
Chienne	8	Blastula

1) Entrée dans l'utérus

Le **transport de l'embryon** de l'oviducte à l'utérus **dure plusieurs jours**. Chez la jument, il faut compter entre 130 et 142 heures d'après Freeman et al, et entre 144 et 156 heures d'après Battut et al (Freeman et al., 1991) (Battut et al., 2010). Cela correspond à une entrée dans l'utérus entre le cinquième et le sixième jour suivant l'ovulation. L'embryon est alors au stade de blastula (Johnson et al., 2002).

Une particularité spécifique à la jument est le transport **sélectif** de l'embryon : les ovocytes non fécondés sont retenus dans l'oviducte, tandis que chez la plupart des mammifères, le transport est simultané. La prostaglandine E2 (PGE2) embryonnaire jouerait un rôle dans l'initiation de ce transport et augmenterait significativement sa vitesse (Weber et al., 1991).

L'embryon bovin atteint l'utérus au stade de morula, soit entre 16 et 32 cellules, entre le troisième et le quatrième jour après l'ovulation (Johnson et al., 2002).

Chez la chienne, l'embryon rejoint l'utérus le huitième jour après l'ovulation au stade de blastula également (Hyttel, 2010). Il peut parfois atteindre l'utérus dès le stade 16 cellules, mais ce n'est pas le cas le plus fréquent (Pretzer, 2008). La migration de l'embryon de l'oviducte vers l'utérus est accomplie en 24 heures (Abe et al., 2008).

En comparaison aux autres mammifères, les embryons canins séjournent relativement longtemps dans l'oviducte : huit à neuf jours pour une gestation de 63 jours, en comparaison avec trois à quatre jours chez la vache et cinq à six jours chez la jument, avec des temps de gestation respectifs de 285 et 340 jours en moyenne.

2) Forme de l'embryon

Une fois dans l'utérus, l'embryon continue sa croissance, et, selon l'espèce, subit ou non une **étape d'élongation**.

Chez la **jument**, l'embryon reste **sphérique** et croît rapidement. En réalité, au premier jour l'embryon a plutôt une forme ellipsoïdale et une taille inférieure comprise entre 150 et 250 μm . Puis à partir de 3 jours post-ovulation, l'embryon perd sa forme ellipsoïdale mais ne devient réellement sphérique que 3 jours plus tard. La vésicule embryonnaire conserve alors cette forme jusqu'à la période de reconnaissance maternelle.

Elle mesure 3 à 5 mm de diamètre 10 jours post-ovulation et mesure 15 à 20 mm à 14 jours post-ovulation (Betteridge et al., 1982) (Stout, 2009). Entre J15 et J17, la taille de l'embryon augmente de 3 à 4 mm par jour, puis de 2 mm par jour entre J17 et J19. A ce moment-là, la forme de la vésicule embryonnaire devient triangulaire avec la base orientée ventralement à la corne utérine et l'apex dorsalement, le long du mésométrium (Ginther, 1983a).

Pendant le transport vers l'utérus, la zone pellucide de la morula est entourée d'une membrane appelée "smooth coat" qui est perdue à l'arrivée dans l'utérus (Betteridge et al., 1982).

Plus tard, dans l'utérus, pendant la deuxième et troisième semaine de gestation, l'embryon s'entoure d'une **capsule acellulaire** (figure 25) (Oriol, 1994). Lorsqu'on la retire par micromanipulation, les embryons ne survivent pas après transfert dans l'utérus d'une mère porteuse (Stout et al., 2005). La capsule revêt donc une importance capitale pour la **survie du conceptus**. En outre, la capsule conditionne le **maintien de sa forme sphérique** : l'embryon ne subit pas de phase d'élongation. Cette particularité de l'espèce équine favoriserait les migrations embryonnaires, elles aussi caractéristiques (Betteridge et al., 1982) (Betteridge, 1989) (Allen and Stewart, 2001) (voir I. D. 3. et II. D. 2. b. iii.).



Figure 25: Blastocyste équin jeune avec sa capsule entre la zone pellucide et le trophoctoderme (Stout et al., 2005)

A l'inverse, le **conceptus bovin subit un processus d'élongation**, mais il est d'abord sphérique. Il entre dans l'utérus sous forme de morula composée de 16 à 32 cellules et éclot de sa zone pellucide peu après. Son diamètre augmente rapidement. Entre six et huit jours après l'œstrus, il mesure environ 160 micromètres et est composé d'une centaine de cellules (Betteridge and Fléchon, 1988) (Betteridge et al., 1980)

Il devient ensuite ovoïde juste avant la phase d'élongation qui débute entre douze et quatorze jours après le pic de LH (figure 26). Cette dernière n'a, jusqu'à présent, pas pu être reproduite *in vitro* puisqu'elle est **dépendante de l'environnement utérin**. Des facteurs embryotrophes sont en effet présents dans le fluide utérin luminal et des interactions avec l'endomètre sont indispensables au processus d'élongation.

Ainsi, treize jours après l'accouplement, le conceptus mesure environ 2 mm de longueur. Il mesure 6 mm à 14 jours et commence l'élongation. Le blastocyste est alors filamenteux et atteint une longueur de 6 cm 16 jours après l'accouplement. Deux jours plus tard, il mesure au moins 20 cm : il multiplie sa longueur par mille pendant l'élongation (Betteridge et al., 1980)(Spencer et al., 2017). Il occupe alors entièrement la corne utérine ipsilatérale au corps jaune et commence même à envahir la corne contralatérale (figure 27).

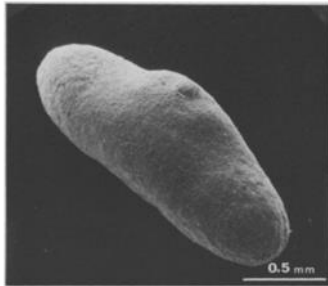


Figure 26 : Blastocyste bovin 13 jours suivant l'œstrus en cours d'élongation au microscope électronique (Betteridge and Fléchon, 1988)
Le disque embryonnaire apparaît au milieu.

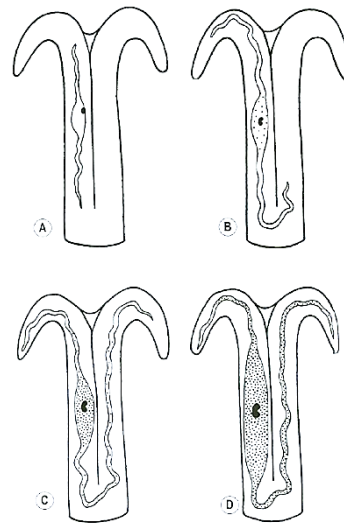


Figure 27 : Elongation de l'embryon bovin autour de A) J16 B) J18 C) J22 D) J27 (Hytel, 2010)

Chez la **chienne**, la durée des différents stades embryonnaires semble varier d'une race à l'autre. Une étude impliquant des beagles a mis en évidence la présence d'embryons au stade blastocyste à partir de neuf jours suivant l'ovulation (Tsutsui et al., 2001) alors que dans autre étude sur des Labradors, ce n'était pas avant quatorze jours après le pic de LH (Abe et al., 2008).

Les blastocystes canins sont d'abord **sphériques** puis, entre 17 et 19 jours après le pic de LH, ils atteignent un diamètre supérieur à 1 mm et deviennent de forme **ovoïde** (figure 28). Entre 20 et 22 jours après ce même pic, leur taille est comprise entre 3 et 6 mm. Ils sont alors **répartis sur les deux cornes utérines sans lien avec la distribution des corps jaunes ovariens** (Holst and Phemister, 1971) (Concannon et al., 2001).

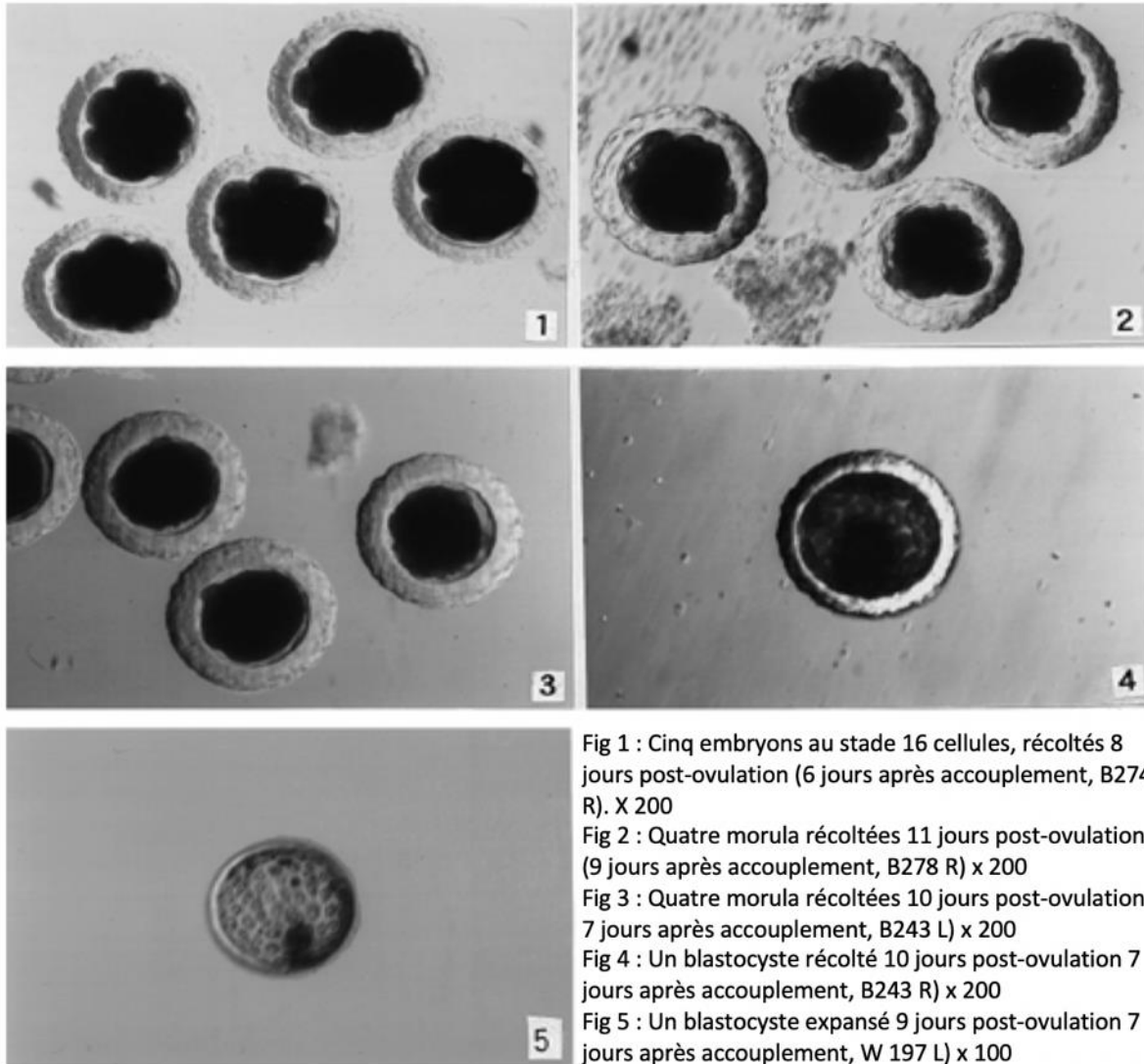


Figure 28 : Embryons canins à différents stades de développement (Tsutsui et al., 2001)

3) Mouvements de l'embryon

La **vésicule embryonnaire de la jument est particulièrement adaptée pour se déplacer** : en plus d'être encapsulée, ce qui lui confère une protection physique supplémentaire, elle est de forme sphérique (Mcdowell et al., 1988). L'embryon **migre en effet entre les deux cornes utérines** dès neuf à dix jours post-ovulation et ce jusqu'à quinze à dix-sept jours post-ovulation (voir II. D. 2. b. i.)(Ginther, 1983b) (Ginther, 2010).

A contrario, les **migrations intra-utérines sont extrêmement rares chez les vaches** (elles existent néanmoins chez la brebis). Des migrations conséquentes ont toutefois été observées chez les bovins à la suite d'un transfert embryonnaire multiple, cependant jamais avant douze jours après l'œstrus. Les migrations embryonnaires chez la vache semblent être considérées comme le premier signe d'une surcharge utérine par un nombre d'embryons trop important (Gómez and Muñoz, 2015).

Chez la chienne, avant l'implantation, entre douze et seize ou dix-sept jours après l'ovulation, **ont parfois lieu des migrations intra-utérines embryonnaires** (Reynaud et al., 2006). Cela a été rapporté chez d'autres espèces multipares comme la truie ou la chatte. Il a été proposé comme explication une répartition équivalente du nombre de fœtus entre les deux cornes utérines, ou alors cela serait lié au nombre de corps jaunes sur chaque ovaire. Ainsi, ces migrations permettraient une redistribution logique du nombre de fœtus dans chaque corne pour permettre un développement optimal à chacun. Ces migrations sont observées chez plus de 40 % des femelles gestantes de ces espèces multipares.

E. Implantation

Les avancées en biotechnologies illustrent la capacité de l'embryon à se développer indépendamment d'un utérus jusqu'au stade blastocyste. Mais, plus tard, **l'implantation dans l'environnement utérin est indispensable à l'établissement de contacts plus proches entre l'embryon et l'endomètre**. Ces contacts permanents conditionnent la survie et le développement du conceptus. L'ectogénèse (développement embryonnaire sans utérus) demeure à ce jour utopique (Chavatte-Palmer et al., 2012).

1) Aspects anatomiques et histologiques

Chez les mammifères, **l'implantation utérine ne débute pas avant le stade blastocyste** (tableau II). Chez les ruminants, les premiers contacts cellulaires entre le trophoblaste et l'endomètre sont observés lors de la gastrulation tandis que chez la jument, l'organogénèse est déjà entamée lorsque l'implantation a lieu (Chavatte-Palmer and Guillomot, 2007). En effet, la jument est le mammifère avec la période pré-implantatoire la plus longue : elle se termine quarante jours après l'ovulation (Allen et al., 1973) (Allen and Stewart, 2001).

Pour l'établissement de contact direct entre les cellules du trophoctoderme et les cellules épithéliales de l'endomètre, **l'embryon doit être dépourvu de toute enveloppe extracellulaire**. L'embryon bovin a déjà éclot mais celui du chien doit encore se débarrasser de la zone pellucide. Concernant l'embryon de cheval, il doit se libérer aussi de sa capsule. Ces enveloppes sont perdues par une combinaison de processus mécaniques et de lyse enzymatique.

A ce stade, **l'embryon s'oriente et s'immobilise**, ceci permettant les **premiers contacts cellulaires**. La position de l'embryon dans l'utérus n'est pas aléatoire et varie selon les espèces. L'orientation est définie par la position du disque embryonnaire relative au mésomètre (attache du ligament suspenseur). Chez la chienne, l'orientation est **anti-mésométriale** et le contact se fait dans une zone limitée. Chez la vache et la jument, en revanche, la surface de contact est plus étendue, l'implantation est dite respectivement **cotylédonaire** et **diffuse** (figure 29).

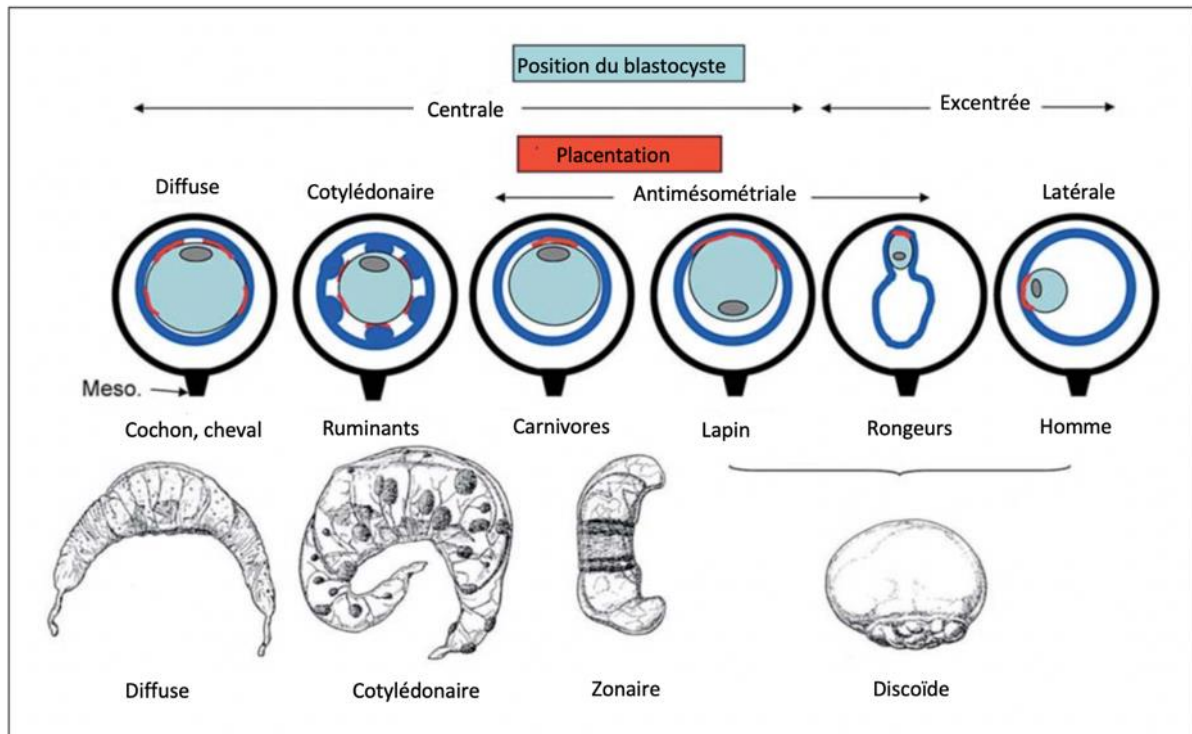


Figure 29 : Placentation et orientation du conceptus au moment de l'implantation chez les espèces domestiques et l'Homme (Chavatte-Palmer and Guillomot, 2007)

Chez les ruminants, le trophoblaste s'attache principalement **aux caroncules utérines** et dans une moindre mesure sur la muqueuse inter-caronculaire. La croissance de **villosités choriales** permet une invasion des glandes utérines. Ces zones de contact assurent la fixité du conceptus et des **sites localisés d'échanges embryo-maternels**.

Lors de la **phase d'adhésion**, les cellules trophoblastiques et utérines sont rapprochées : l'espace entre leurs membranes apicales est inférieure à $0,02 \mu\text{m}$. Les microvillosités à la surface des cellules trophoblastiques établissent un contact étroit avec celles des cellules épithéliales utérines. Cette phase représente la **phase ultime d'implantation chez les espèces ayant une placentation épithéliochoriale** (cheval, vache) (figure 29). Il y a à ce moment-là une augmentation de l'expression de protéines d'adhésion (intégrines) et une diminution de l'expression de protéines anti-adhésives (mucines) par les cellules épithéliales utérines (Chavatte-Palmer and Guillomot, 2007).

Le **trophoblaste envahit ainsi l'endomètre plus ou moins profondément** selon les espèces (figure 30). Chez la chienne, le trophoblaste envahit le stroma utérin et stoppe sa migration en périphérie des vaisseaux sanguins utérins : la placentation est dite **endothéliochoriale** (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b).

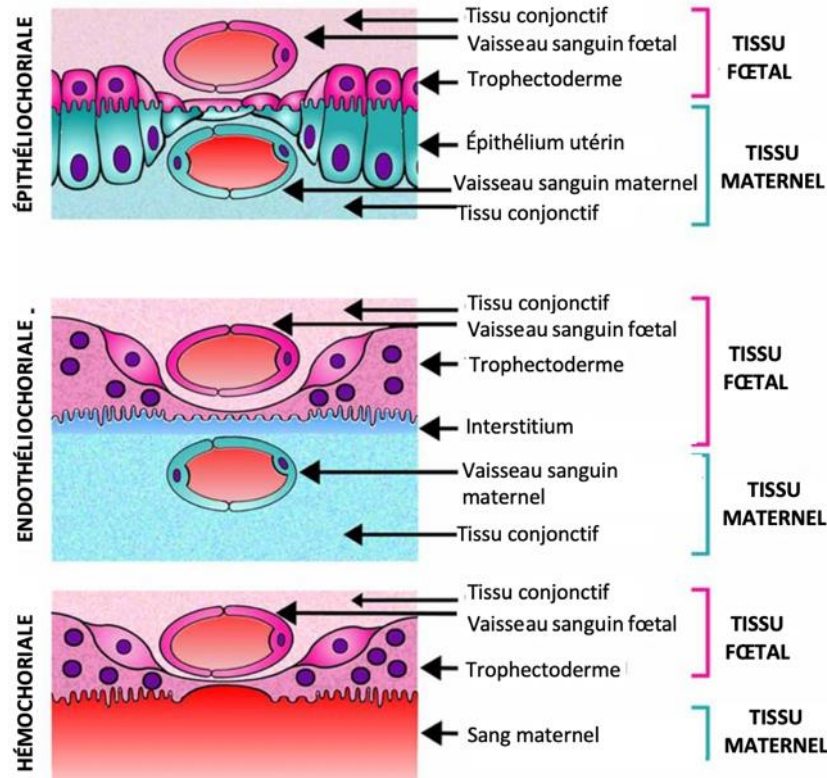


Figure 30 : Les différents types d'interactions entre mère et conceptus correspondant aux différents types de placentation (Montiel et al., 2013)

Chez les ruminants, il n'y a pas véritablement de phase d'invasion : **l'invasion du trophoblaste est limitée à des cellules particulières appelées les cellules trophoblastiques binucléées (BNC)**. Elles proviennent du trophoblaste, migrent entre les cellules mononucléées et fusionnent avec les cellules épithéliales pour former des plaques syncytiales intercalées dans l'épithélium utérin. La placentation diffère d'une placentation « classique » épithéliochoriale par la présence du **syncitium**, d'où **l'appellation synepithéliochoriale**. Les BNC représentent 20 % des cellules trophoblastiques et produisent des hormones placentaires lactogènes et des glycoprotéines associées à la gestation.

De même, chez les équidés, **l'invasion du trophoblaste est transitoire et localisée**. Les cellules trophoblastiques de la ceinture chorionique (à la jonction entre le sac vitellin en régression et l'allantoïde en développement) migrent à travers l'épithélium utérin, envahissent le stroma utérin jusqu'au tissu conjonctif pour former les cupules endométriales. Ces cellules deviennent binucléées et sécrètent alors la gonadotropine chorionique équine (eCG) (Chavatte-Palmer and Guillomot, 2007).

Lorsque les placentations sont relativement superficielles, comme c'est le cas chez la chienne (placentation endothéliochoriale), la vache et la jument (placentation épithéliochoriale), **le lit capillaire maternel irrigue la zone d'attachement du trophoblaste pour permettre les échanges de nutriments et de gaz**. Il n'y a **pas de contact direct du trophoblaste avec les capillaires maternels** : les nutriments macromoléculaires et les micronutriments qui nécessitent un transporteur ne peuvent pas être apportés directement. Pour pallier cette difficulté, des sécrétions glandulaires maternelles sont produites en grande quantité : les **histotrophes**. Elles jouent un rôle nutritif pour le trophoblaste. De même, les molécules produites par le trophoblaste n'ont pas d'accès direct au sang maternel : pour permettre la communication mère-conceptus au cours de la gestation précoce, des adaptations ont été mises en place chez les espèces à placentation non-invasive (Roberts et al., 2008).

2) Contrôle hormonal

L'implantation est un processus hautement coordonné qui implique la **production régulée de différents éléments**. Parmi eux, des facteurs de croissances, des cytokines et des hormones sont sécrétés aussi bien par le conceptus que par les tissus maternels. Les surfaces cellulaires impliquées dans l'attachement et l'implantation (le trophoblaste et les cellules utérines) doivent être **réceptives** : chez la plupart des mammifères, il n'y a qu'une période restreinte du cycle utérin pendant laquelle l'embryon peut s'implanter. C'est la **fenêtre d'implantation**. Elle dure souvent un à deux jours. En dehors de cette période, l'endomètre de mammifère est totalement réfractaire à l'implantation embryonnaire.

Le développement du trophoctoderme permet la mise en place des premiers contacts embryonnaires avec la mère. Il **produit une grande variété d'hormones et de cytokines** ayant une action directe sur l'endomètre.

En parallèle, des modifications au niveau de l'épithélium luminal et du stroma endométrial permettent l'adhésion et l'invasion du trophoctoderme. Chez les ruminants, les cellules épithéliales forment des **pinopodes** autour de la fenêtre d'implantation. Ces projections cytoplasmiques pourraient être impliquées dans les sécrétions apoclines mais le mécanisme n'est pas clair (Guillomot and Guay, 1982). On observe des manifestations inflammatoires au niveau du stroma utérin : œdème utérin généralisé, augmentation de la perméabilité capillaire et angiogénèse au site d'apposition du conceptus.

La **réaction déciduale** est observée chez les espèces avec une implantation invasive. Elle est modérée chez la chienne. Au niveau du site d'implantation, les fibroblastes du stroma prolifèrent fortement et se différencient en cellules déciduales. Ces cellules produisent alors différents facteurs permettant la croissance et la différenciation du trophoblaste : glycogène, alcaline phosphatase, α -actine, prolactine et facteurs de croissance (dont TGF- α et TGF- β , IGF et IGF-BP-1). Elles jouent également un rôle dans l'invasion de l'endomètre.

Les **hormones stéroïdes ovariennes** sont essentielles pour la préparation de la **réceptivité utérine**, avec des différences selon les espèces. L'augmentation pré-ovulatoire de la sécrétion en **œstrogènes** (E2) agit sur la prolifération et la différenciation des cellules utérines. La **progestérone** (P4) stimule, quant à elle, les sécrétions utérines qui permettent le développement de l'embryon jusqu'à son implantation. Cependant, la réceptivité utérine et l'implantation sont précédées d'une extinction de l'expression des récepteurs aux E2 et à la P4. En effet, ce phénomène entraîne une **perte de mucines** au niveau de l'épithélium endométrial et glandulaire utérin : sans ce « démasquage », l'implantation serait compromise.

D'autres facteurs paracrines comme l'histamine, le ligand PAF, les prostaglandines et des cytokines pro-inflammatoires (CSF-1, IL-1, IL-2, IL-3, IL-11, TGF- β ...) sont produits par l'endomètre au moment de la fenêtre d'implantation sous le contrôle de la progestérone ou de l'œstrogène. Les récepteurs de ces cytokines se trouvent sur le conceptus. Ces facteurs paracrines semblent impliqués dans le processus d'implantation mais le mécanisme exact reste à déterminer (Carson et al., 2000) (Chavatte-Palmer and Guillomot, 2007) (Norris and Lopez, 2011).

II. Le signal de reconnaissance maternelle de la gestation

Une intime communication entre l'organisme maternel et l'embryon est mise en place dès la phase de vie libre de ce dernier. Bien qu'une communication semble déjà exister entre l'embryon et l'oviducte, c'est plus tard que le **signal de reconnaissance maternelle** est émis.

A. Définition

Avant l'implantation, l'embryon passe un certain temps dans l'utérus. La durée est variable selon les espèces. Durant cette période, l'endomètre se prépare et subit des changements alors que l'embryon se développe afin d'être apte à accueillir l'embryon pré-implantatoire. En parallèle, **le conceptus signale sa présence à l'organisme maternel**, pour éviter, notamment la lyse du corps jaune et le retour en œstrus.

La nature du signal de reconnaissance maternelle, ainsi que le moment où il est émis, est dépendant de l'espèce donnée. S'il n'y a pas d'embryon diffusant un signal durant cette période ou que l'embryon est anormal et le signal défectueux, la cyclicité reprend. En effet, la lutéolyse a lieu et la femelle commence alors un nouveau cycle œstral. En revanche, si l'embryon émet le signal de reconnaissance au moment opportun, le corps jaune persiste et le taux de progestérone reste élevé : la gestation est préservée.

Ce signal peut être **anti-lutéolytique**, c'est-à-dire qu'il inhibe l'action de la prostaglandine F2 α et donc empêche la lyse du corps jaune, ou bien **lutéotrophique**, c'est-à-dire qu'il agit directement sur les cellules lutéales et prévient la lutéolyse.

La progestérone ovarienne permet la **préparation de l'endomètre à l'implantation** et assure une **nutrition histotrophique** de l'embryon par l'endomètre lors de la gestation précoce. Par la suite, le placenta prend le relais pour nourrir l'embryon et permet une communication plus intime avec l'organisme maternel.

Cette communication embryo-maternelle est non seulement essentielle à la survie du corps jaune mais aussi au développement du fœtus, à la placentation, à l'activité sécrétoire de l'endomètre, aux divers mécanismes de transport fœto-maternels, à la régulation du flux sanguin utérin, à la suppression locale du système immunitaire et au développement de la glande mammaire maternelle (Schatten and Constantinescu, 2007) (Geisert and Bazer, 2015).

B. Endocrinologie du début de la gestation

Le bon déroulement de la gestation repose sur le fonctionnement du système endocrinien. Les hormones jouent en effet un rôle clé dans la **communication entre les différents organes et leur synchronisation**. Ainsi, le complexe hypothalamo-hypophysaire contrôle l'activité ovarienne cyclique et a une action également sur l'utérus. Les hormones impliquées sont les mêmes d'une espèce de mammifère à une autre.

Les cycles ovariens et sexuels ont un profil relativement similaire avec quelques particularités spécifiques, notamment au niveau de la phase lutéale et de la lutéolyse. Ces spécificités conditionnent les différentes modalités de reconnaissance maternelle de la gestation d'une espèce à une autre.

Chez les trois mammifères étudiés, la durée de la gestation et la période de vie du corps jaune ont des valeurs spécifiques (tableau III).

Tableau III : Données sur la gestation, données en jours

Espèce	Lyse du corps jaune si absence de gestation (en jours après l'ovulation)	Durée de gestation (en jours)
Vache	16 à 18	227 à 290
Jument	14 à 15	330 à 345
Chienne (beagle)	Absente	63

1) Les hormones sexuelles

a) Hormones protéiques

- La GnRH

La GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) est la principale hormone de régulation du cycle sexuel, sécrétée par l'hypothalamus. C'est une neurohormone peptidique. Elle agit sur l'antéhypophyse en stimulant la synthèse d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH). La GnRH est sécrétée de façon pulsatile et tonique. Selon la fréquence des pics, il y a sécrétion plutôt de LH (haute fréquence) ou de FSH (basse fréquence).

Des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et la mélatonine permettent d'en réguler la sécrétion en fonction des stimuli externes.

L'action de la GnRH est finement régulée : elle est stimulée par les œstrogènes en l'absence de progestérone et inhibée par la progestérone.

- Les prostaglandines

Les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique obtenus à partir des phospholipides membranaires. La $PGF2\alpha$ est synthétisée par l'endomètre. Cette cytokine est l'hormone principale responsable de la lutéolyse, à savoir la lyse du corps jaune. Elle entraîne une vasoconstriction des fibres musculaires lisses des vaisseaux irrigant l'ovaire. Par conséquent, le flux sanguin diminue, entraînant une ischémie des cellules lutéales et la lyse du corps jaune. *In fine*, il y a diminution de la production de progestérone.

La sensibilité du corps jaune aux $PGF2\alpha$ est dépendante du stade du cycle œstral.

- L'ocytocine

L'ocytocine est une neurohormone synthétisée par l'hypothalamus de manière continue pendant tout le cycle. Elle est libérée par la post-hypophyse. Chez la jument, elle est aussi sécrétée par l'utérus (Stout et al., 2000).

L'ocytocine agit sur les fibres musculaires lisses utérines (utérus et col de l'utérus) et mammaires (glandes mammaires). Elle stimule la lactation, le part et favorise le transport des gamètes. En favorisant la contraction des fibres du myomètre, elle permet aussi la libération de $PGF2\alpha$, ce qui induit la lutéolyse.

- La prolactine

La prolactine est une hormone lutéotrope sécrétée de façon pulsatile. Chez la chienne, elle permet le maintien de la gestation à partir du 25^e jour post-ovulation. Elle est produite par l'hypophyse antérieure sous le contrôle de la relaxine, elle-même produite par le placenta. Elle favorise le développement du tissu mammaire et la lactation, et joue un rôle important dans le comportement maternel. Elle est inhibée par les œstrogènes.

- Les hormones chorioniques

La gonadotropine chorionique équine ou **eCG** est une glycoprotéine sécrétée par les cupules endométriales d'origine trophoblastiques, et retrouvée dans le plasma de la jument gestante entre 35 et 90 jours de gestation. Elle serait responsable de la formation du corps jaune secondaire, soutient l'activité des corps jaunes gestationnels et maintient ainsi une concentration en progestérone favorable à la gestation.

- L'inhibine

L'inhibine est une hormone protéique synthétisée par les cellules de la granulosa. Elle inhibe la sécrétion de FSH par l'adénohypophyse par une action à la fois paracrine et autocrine. Son action est maximale lors de la phase de sélection du follicule dominant.

b) Hormones glycoprotéiques

Les **gonadotropines**, ou **hormones gonadotropes**, sont des hormones glycoprotéiques qui agissent indirectement sur les fonctions des gonades.

La **FSH** (hormone folliculo-stimulante) stimule la croissance folliculaire des follicules ayant des récepteurs à la FSH.

La **LH** (hormone lutéinisante) favorise la maturation terminale du follicule dominant, induit l'ovulation, permet la formation du corps jaune et favorise la production de progestérone par ce dernier. Chez la chienne, son action lutéotrope permet le maintien du corps jaune au cours du deuxième tiers de la gestation.

c) Hormones stéroïdiennes

- Les œstrogènes

Les œstrogènes dérivent d'un noyau œstrane à 18 carbones. L'œstrogène majoritaire est l'œstradiol 17β . Ils sont synthétisés par les cellules de la thèque interne de l'ovaire dès le début du développement folliculaire. Ils sont responsables des changements anatomiques, comportementaux et de la réceptivité sexuelle lors de l'œstrus. Ainsi, les œstrogènes favorisent une acceptation du mâle et permettent la préparation du tractus reproductif à l'accouplement.

À faible dose, ils inhibent la synthèse de gonadotrophines. En revanche, à forte dose leur synthèse est stimulée : c'est le cas lors du pic d'œstrogènes à la fin de l'œstrus, qui induit le pic pré-ovulatoire de LH (hormone lutéinisante).

- La progestérone

Les progestagènes dérivent d'un noyau pregnane à 21 carbones. La progestérone est synthétisée par le corps jaune et parfois par le placenta. Chez la chienne, il y a une lutéinisation pré-ovulatoire puisqu'il y a une production de progestérone par les follicules ovariens immatures (Concannon, 1977)(Reynaud et al., 2005).

L'action de la progestérone est dépendante du moment du cycle dans lequel la femelle se trouve. Son activité nécessite une imprégnation préalable aux œstrogènes. Elle inhibe l'ovulation en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Concannon, 1977).

La progestérone inhibe le comportement sexuel œstral, entraîne la fermeture du canal cervical, prépare l'utérus pour la gestation. On l'appelle « l'hormone de la gestation » car elle permet de stimuler et de maintenir les fonctions utérines nécessaires pour le développement embryonnaire, l'implantation, la placentation et le développement fœtal et placentaire jusqu'au terme (voir II. D. 1) b), II. D) 2) d) et II. D. 3) d)).

2) Le cycle sexuel

Quand une femelle est pubère, débute une période de cyclicité avec la succession de cycles sexuels. Chacun d'entre eux a une durée variable, de 4 à 28 jours, selon l'espèce concernée, la race et l'individu (tableau IV).

Le cycle sexuel comporte quatre phases :

- Le **pro-œstrus** : stade de maturation folliculaire

Les follicules sont recrutés puis se développent, sous l'influence des gonadotrophines, avec la sélection d'un follicule dominant. Chez les ruminants et la jument, plusieurs vagues folliculaires se succèdent avant l'ovulation. La concentration en progestérone diminue alors tandis que celle en œstrogènes augmente avec la croissance folliculaire.

L'**œstrus** : la maturation folliculaire se termine et une ovulation spontanée a lieu, ou non, selon les espèces. L'œstrus correspond au moment où la femelle est sexuellement réceptive au mâle, avec une sécrétion maximale d'œstradiol.

À la suite des phases de croissance et de sélection, il y a atresie ou ovulation du follicule dominant selon la concentration en progestérone.

- Le **metœstrus** ou **post-œstrus** : période d'installation du corps jaune

Après l'ovulation, les cellules de la granulosa se différencient en cellules lutéales et sécrètent de la progestérone. Elles forment alors une entité appelée corps jaune. La concentration en œstradiol diminue.

- **Diœstrus** : lorsque l'œstrus est saisonnier, c'est la période d'anœstrus entre deux cycles génitaux

Lors de cette période, la concentration en progestérone est maximale et celle en œstradiol est minimale. C'est à ce moment-là que l'embryon signale sa présence à l'organisme maternel lorsqu'une gestation est en cours : la cyclicité est alors interrompue. Il s'agit de la période de fonctionnement du corps jaune jusqu'à sa lyse.

Chez la chienne, le metœstrus dure 75 jours, soit environ la durée de la gestation.

Tableau IV : Les cycles sexuels chez les mammifères domestiques

	Vache	Jument	Chienne
Type de cycle	Polyœstrien	Polyœstrien	Mono ou bi-œstrien
Ovulation	Spontanée	Spontanée	Spontanée
Saisonnalité	Cycle continu	Saisonnier (printemps à automne)	Cycle continu
Durée du cycle	21 jours	28 jours	6 à 7 mois

De nombreux facteurs affectent la cyclicité, comme la saison, l'alimentation, la lactation et l'état de santé de l'individu concerné (Schatten and Constantinescu, 2007).

3) Le cycle ovarien

Le cycle ovarien correspond à l'intervalle de temps qui sépare deux ovulations.

Il est divisé en 3 phases : la **phase folliculaire** qui se déroule pendant le pro-œstrus et l'œstrus, la **phase lutéale** qui a lieu pendant le metœstrus et la **phase d'anœstrus**.

a) La phase folliculaire

La **folliculogénèse** correspond au développement d'un follicule primordial jusqu'au stade de follicule pré-ovulatoire. Les follicules ovariens sont des formations cellulaires constitués par l'ovocyte I, issus de la méiose I des ovogonies et entouré de cellules épithéliales somatiques.

La croissance folliculaire basale débute dès la période foetale chez de nombreux mammifères : elle n'est pas soumise à un contrôle endocrinien. Au cours de cette étape de maturation, le **follicule primordial** devient **primaire** (une assise de cellules épithéliales autour de l'ovocyte), puis **secondaire** (épithélium pluristratifié avec couche granuleuse ou granulosa et stroma de l'ovaire formant la thèque). Ensuite, le **follicule tertiaire** ou **antral** est caractérisé par des cavités liquidiennes et une taille importante (figure 31).

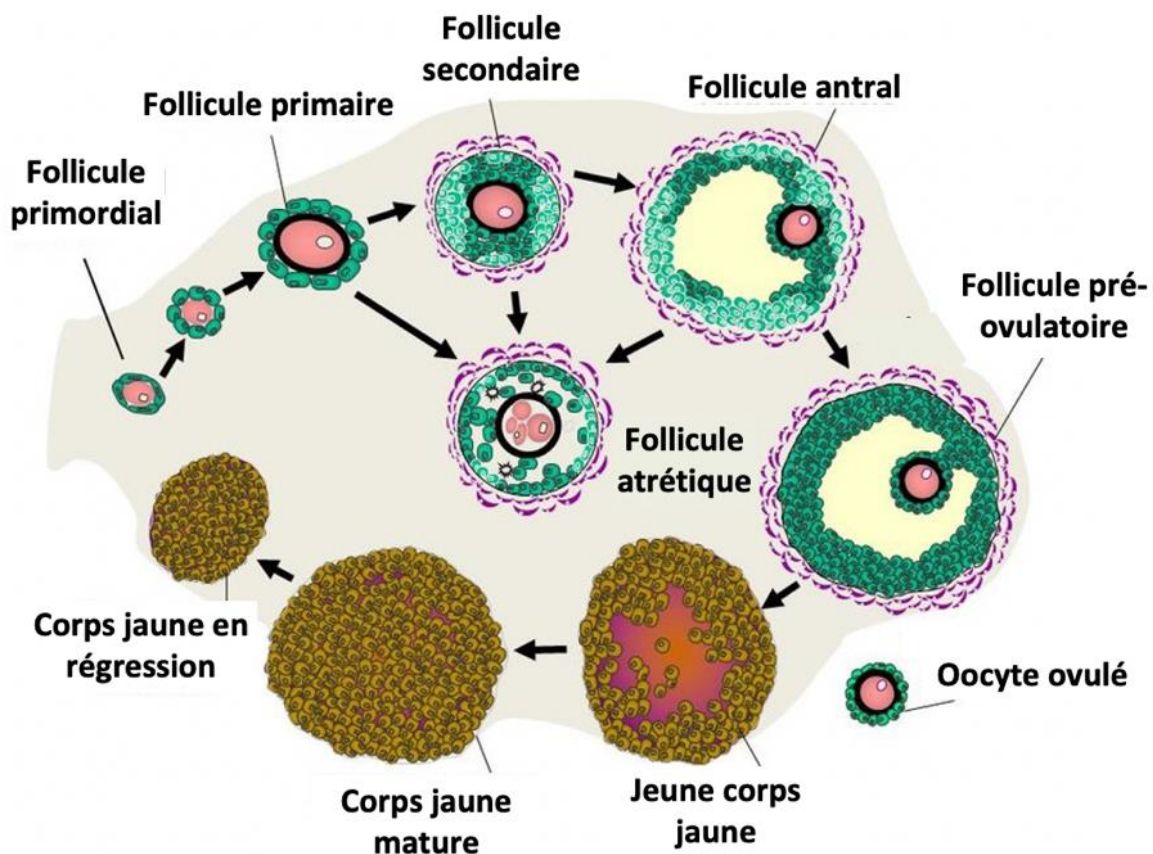


Figure 31 : La croissance folliculaire au sein d'un ovaire (Nassar et al., 2009)

Lors de la phase terminale, les follicules tertiaires deviennent sensibles aux gonadotrophines. Ils subissent alors une phase de croissance synchrone sous l'effet d'un pic de FSH : c'est la **phase de recrutement**. Le cumulus oophorus se forme ensuite : il s'agit d'une rangée de

cellules mettant en contact la granulosa et l'ovocyte. Les follicules sont alors dits de **De Graaf** ou **pré-ovulatoires**.

Certains des follicules recrutés intègrent par la suite la **phase de sélection** : la majorité des follicules en développement subissent une atrophie progressive. Les follicules sélectionnés acquièrent en revanche un grand nombre de récepteurs à la FSH (hormone folliculo-stimulante) sur les cellules de la granulosa. Ils augmentent de cette façon leur sensibilité pour cette molécule et parviennent à survivre malgré la chute de sa concentration.

S'en suit alors la **phase de dominance**, où un follicule se démarque en devenant de taille nettement plus importante. Les capacités de synthèse d'œstrogènes de ce dernier sont accrues, sa granulosa synthétise de l'inhibine et acquiert des récepteurs à la LH (hormone lutéinisante). L'évolution du follicule dominant vers l'atrophie ou l'ovulation dépend de l'environnement hormonal.

L'ensemble des phases de recrutement, sélection et dominance forme une **vague folliculaire**. Chez certaines espèces comme les ruminants et les équidés, plusieurs vagues se succèdent : de 3 de 7 jours chez les vaches, de 2 à 7 jours chez les chevaux.

En parallèle de cette croissance folliculaire a lieu la phase de maturation de l'ovocyte, pour le préparer à la reprise de la méiose à l'ovulation (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014b).

b) L'ovulation

Chez la jument, la vache et la chienne, l'ovulation est **spontanée**, c'est-à-dire qu'elle a lieu même en l'absence de coït. Elle permet la libération d'un ou des **ovocyte(s) mature(s) et fécondable(s)** ainsi que la **mise en place d'un corps jaune fonctionnel**. De fait, plusieurs phénomènes simultanés ont lieu, mais l'initiateur est une **augmentation significative des taux de LH (hormone lutéinisante) circulants**. L'augmentation de LH fait suite à celle de GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires), elle-même due à une augmentation progressive d'œstrogènes par le(s) follicule(s) dominant(s) (Monniaux et al., 2009).

Chez la vache, l'ovulation a lieu 28 heures après le pic pré-ovulatoire de LH. Quant à la jument, elle ne présente pas de réel pic de LH endogène mais une augmentation progressive et prolongée qui pourrait déclencher l'ovulation une fois un certain seuil franchi, à ce jour indéterminé (MacKinnon, 1993). Cette augmentation des taux de LH débute plusieurs heures avant l'ovulation et atteint un maximum 24 à 48 heures après l'ovulation (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014a).

Certaines cellules folliculaires acquièrent un grand nombre de récepteurs à la LH. La fixation de la LH à ces récepteurs induit une reconnaissance active des signaux de transduction et permet *in fine* la régulation de l'expression de différents gènes. Cela entraîne d'importantes modifications du profil de sécrétion des stéroïdes, si bien que **les taux d'œstrogènes s'effondrent et le taux de progestérone augmente** considérablement.

Le pic de LH entraîne par ailleurs des modifications structurales telles que l'expansion du cumulus oophorus. Ce dernier est sécrété par la matrice extracellulaire, a un rôle protecteur et favorise la **captation du complexe cumulus-ovocyte par le pavillon de la trompe** après l'ovulation (Monniaux et al., 2009).

- Changements vasculaires

En parallèle, dans le follicule pré-ovulatoire, sont produits des cytokines inflammatoires (interleukines, TNF), des prostaglandines (PGE₂, PGF₂ α) et du cortisol (glucocorticoïde à action anti-inflammatoire). Ces molécules synthétisées aussi lors d'inflammation stimulent l'activité d'enzymes protéolytiques et la production de prostaglandines et de monoxyde d'azote (NO). Ce dernier entraîne une vasodilatation, allant de pair avec une augmentation de la perméabilité vasculaire. L'hyperémie résultante est imputée aussi à d'autres éléments : d'une part, le facteur activateur de plaquettes (PAF) et, d'autre part, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui provoque des fenestrations dans la paroi des capillaires (Monniaux et al., 2009) (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014a).

- Activité protéolytique

Une série d'évènements enzymatiques fait suite au pic de LH. Des activateurs du plasminogène sont libérés par les cellules de la granulosa permettant l'action de la plasmine. Elle agit directement comme protéase en dissociant la matrice extracellulaire du follicule et indirectement en libérant certaines métalloprotéases de type collagénase (MMP1 et MMP2) et le TNF α . Ce dernier favorise directement l'activité collagénase et stimule la production de prostaglandines apexiennes. La prostaglandine E₂ (PGE₂) libérée entraîne une vasoconstriction localement, aboutissant à une ischémie et la mort cellulaire, ce qui fragilise la paroi du follicule.

D'autres protéases sont également impliquées telles que ADAM, TS-1 et la cathepsine L. Leur expression est régulée positivement par le récepteur à la progestérone (PR), lui-même induit par le pic de LH. En parallèle, l'expression d'inhibiteurs de sérines protéases (SERPINE1) et d'inhibiteurs de métalloprotéases matricielles (TIMP1 et TIMP2) est favorisée sous l'action de stéroïdes et de prostaglandines. Ainsi, l'expression concomitante de protéases et d'anti-protéases permet de moduler le site et le degré de rupture du follicule au lors de l'ovulation (Monniaux et al., 2009) (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014a).

- Reprise de la méiose

Pendant la folliculogénèse, l'ovocyte est bloqué en prophase de première division méiotique (sauf chez la chienne). Ceci est permis par le maintien d'un niveau élevé d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intra-ovocytaire. Lors du pic de LH, il y a activation de la voie des MAP kinases avec in fine phosphorylation de la connexine 43. Cette dernière étant un constituant des jonctions communicantes, son inactivation empêche le passage d'AMPc. L'interruption de ce signal inhibiteur de la méiose permet sa reprise. C'est le cas pour plupart des mammifères, à l'exception des canidés. La première division méiotique se poursuit ensuite. Après la télophase, s'ensuit la formation du second fuseau méiotique. L'ovocyte reste alors bloqué au stade de métaphase II par le facteur cytotatique (CSF) jusqu'à la fécondation (Norris et al., 2008) (Monniaux et al., 2009)(Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014a).

- Rupture du pôle apical du follicule

L'ensemble de ces éléments permet la fragilisation du pôle avasculaire du follicule et la libération de l'ovocyte. Le nombre de follicules ovulés est variable selon l'espèce concernée (Saint-Dizier and Chastant-Maillard, 2014a).

c) La phase lutéale

i. *Mise en place du corps jaune*

Dans la plupart des cas, un saignement a lieu dans la **cavité du follicule après l'ovulation** ; c'est ce qu'on appelle le **corps hémorragique**. La cavité, correspondant à l'antrum du follicule, est remplie de fibrine. Ce caillot de fibrine est, par la suite, envahi par les vaisseaux sanguins, les fibroblastes et les fibres de collagène, sous l'influence du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et du facteur de croissance des fibroblastes (bFGF). Ce développement de la vascularisation permet l'apport de lipoprotéines de faible densité (LDL) indispensables à la synthèse de progestérone et à sa distribution à l'endomètre.

Le follicule restant est transformé en une structure glandulaire appelée **corps jaune** (CJ) : il s'agit du processus de **lutéinisation**. Les cellules de la thèque interne deviennent les petites cellules lutéales tandis que les cellules de la granulosa se différencient en larges cellules lutéales. Ces dernières sécrètent 10 à 20 fois plus de progestérone que les petites et produisent, en plus, de l'ocytocine. En revanche, la thèque externe ne se lutéinise pas. Lors du processus de lutéinisation, les cellules s'élargissent et accumulent un pigment jaune, la lutéine, ayant donné son nom à l'entité alors formée.

Les cellules lutéales synthétisent de la **progestérone** (P4). Il y a une relation linéaire entre la taille du corps jaune et sa capacité de production en cette hormone. La production de P4 est maximale pendant la gestation, et le CJ devient le CJ gestationnel.

Si l'ovocyte ovulé n'est pas fécondé, le développement du CJ est maximal après l'ovulation et commence alors à dégénérer (Tulsiani, 2003).

ii. *Sécrétion de progestérone*

Lors de la gestation précoce, la sécrétion de progestérone (P4) est indispensable pour **l'établissement et le maintien de la gestation**. Elle est aussi impliquée dans la **régulation des sécrétions endométriales** favorisant la **croissance** et la **différenciation du conceptus**.

Le taux de P4 circulant résulte de la différence entre sa production par le corps jaune (CJ) et son métabolisme, ce dernier étant majoritairement hépatique. La synthèse de P4 dépend du développement du CJ, c'est-à-dire du nombre de cellules de la granulosa ayant été lutéinisées en cellules larges et de leur capacité de production ; c'est le déterminant majoritaire. Son métabolisme dépend principalement du débit sanguin hépatique.

L'existence d'effets directs de la P4 sur l'embryon est controversée. Cependant, elle semble jouer un rôle dans son élongation, étape ayant notamment lieu chez les ruminants (voir II. D. 1. b) i.).

Les effets de la P4 sur le développement du conceptus semblent être majoritairement indirects. Elle induit des **modifications du transcriptome des cellules de l'utérus**. La progestérone, en association avec les œstrogènes, joue un rôle majeur dans la régulation de la fonction immunitaire utérine au cours du cycle et de la gestation. En effet, de nombreux **gènes immunomodulateurs** P4-dépendants, mais aussi E2-dépendants (œstrogènes-dépendants), ont été décrits via une approche de séquençage génomique sur modèle murin (Large and DeMayo, 2012).

4) Mécanisme de la lutéolyse

Le devenir du corps jaune (CJ) est conditionnée par la présence d'une fécondation ou non. En l'absence de fécondation, il y aura **régression lutéale** tandis que le CJ persistera en cas de fécondation pour maintenir la gestation.

Dans le cas d'une reprise de cyclicité, le mécanisme lutéolytique s'ensuit. Les cellules lutéales subissent alors une ischémie et meurent progressivement, ce qui a pour conséquence une **chute de la progestéronémie**. Le tissu cicatriciel blanchâtre restant est appelé *corpus albicans*. Il est résorbé dans le tissu stromal de l'ovaire avec une durée variable selon les espèces.

Chez la plupart des espèces, la lutéolyse est initiée non pas par une altération du complexe lutéotrophe mais par la **production active d'un facteur lutéolytique ou lutéolysine**. A l'inverse, un soutien lutéotrophique et l'action de facteurs anti-lutéolytiques sont nécessaires pour maintenir le CJ.

Chez la plupart des mammifères, à l'exception des primates, la lutéolysine est d'origine utérine. En effet, une expérience datant de 1956 illustre la prolongation de la phase lutéale après hystérectomie chez la vache et la brebis (Wiltbank and Casida, 1956).

Des expériences historiques ont suggéré l'existence d'un facteur humoral lutéolytique provenant de l'endomètre à destination de l'ovaire. Ce facteur est la prostaglandine F2 α (PGF2 α). Elle est sécrétée par pulses par les cellules épithéliales et glandulaires de l'endomètre lors de la seconde moitié de la phase lutéale (Johnson and Johnson, 2013).

En outre, pendant le dioestrus, la progestérone stimule le stockage des phospholipides dans l'épithélium utérin et augmente ainsi la synthèse de PTGS2 (prostaglandine synthase 2), aussi appelée COX-2. Via l'action de la phospholipase A2 (PLA2), et de la PTGS2, l'acide arachidonique est converti en substrats pour la synthèse de PGF2 α .

L'imprégnation par la progestérone entraîne alors une **diminution progressive du nombre de ses récepteurs (PR)** ce qui permet une **augmentation de ceux pour l'ocytocine (OXTR)**, dans l'épithélium luminal puis glandulaire. Ainsi, les œstrogènes stimulent la PLA2 pour la synthèse de PGF2 α et l'ocytocine induit finalement le **relargage pulsatile de PGF2 α** qui est responsable de la régression du CJ.

Les effets lutéolytiques de la PGF2 α peuvent être **locaux ou systémiques selon l'espèce concernée**. Dans le cas de la jument, une injection de PGF2 α intra-utérine ou intramusculaire produit le même effet. Chez la brebis, par contre, la lutéolyse est plus importante après une injection locale (intra-utérine) que systémique (intra-musculaire) (Douglas and Ginther, 1973) (Douglas and Ginther, 1975).

En effet, c'est la **nature de la vascularisation utéro-ovarienne** qui conditionne la distribution de l'hormone (figure 32). Chez la vache, la PGF2 α distribuée localement via le pédicule vasculaire utéro-ovarien est suffisante pour induire la lutéolyse. Les vaisseaux utérins veineux et lymphatiques sont spatialement proches des vaisseaux artériels : un contact rapproché via la veine utéro-ovarienne est possible. En revanche, la jument n'a pas ce pédicule pour transférer la PGF2 α des veines utérines aux artères ovariennes, plus éloignées : l'action lutéolytique est alors systémique et non locale.

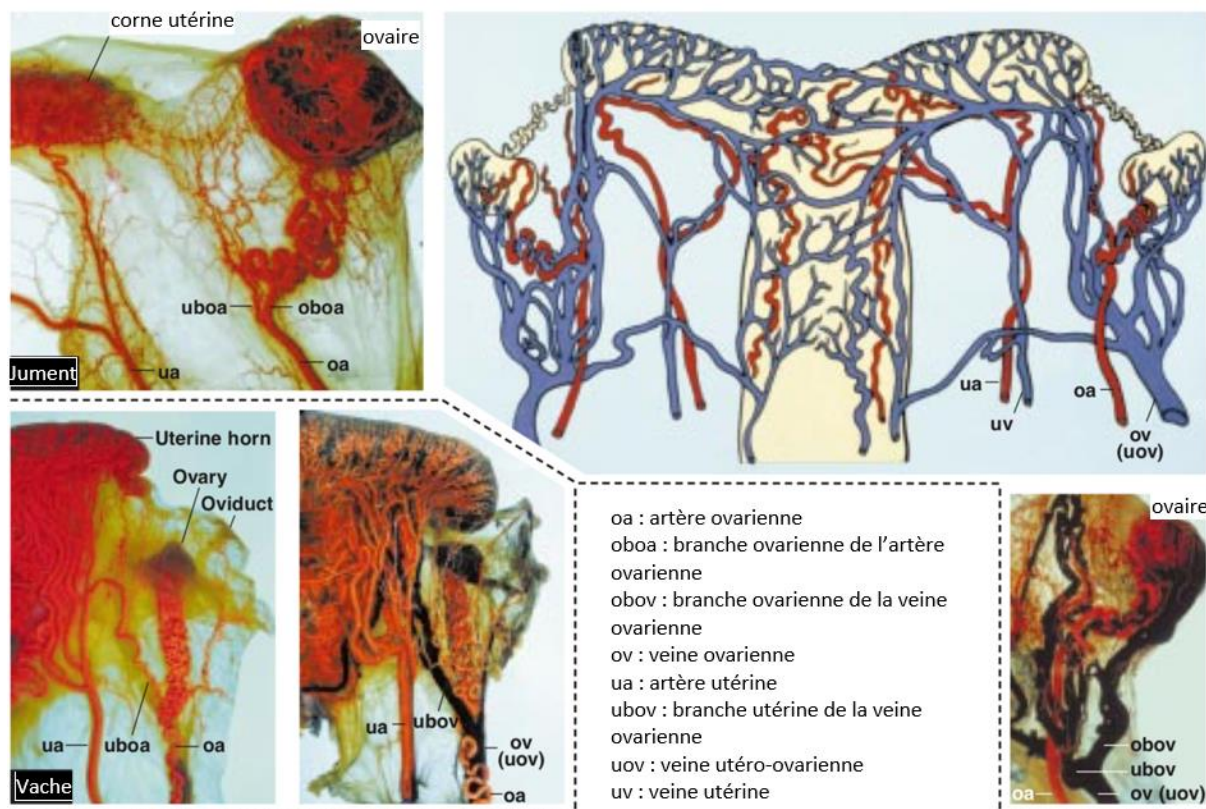


Figure 32 : Comparaison de la vascularisation utéro-ovarienne chez la vache et chez la jument (Ginther, 1998)
 Chez la vache, le pédicule vasculaire utéro-ovarien relie les veines utérines aux artères ovariennes tandis que la veine utérine n'est pas en contact avec l'artère ovarienne chez la jument

Par ailleurs, les paramètres cinétiques de la $PGF2\alpha$ varient d'une espèce à l'autre. La $PGF2\alpha$ équine persiste plus longtemps dans le sang et en concentration plus importante par rapport à la $PGF2\alpha$ bovine (la clairance est cinq fois moins importante, la concentration plasmatique maximale cinq fois supérieure et les demi-vies de distribution et d'élimination trois fois plus longues).

La $PGF2\alpha$ est métabolisée par la 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase (PGDH) en un métabolite inactif. La PGDH est exprimée de manière ubiquitaire dans le système cardiovasculaire, y compris dans les reins et les poumons. Il n'y a pas de données sur l'activité de la PGDH chez les vaches et les chevaux, mais le pourcentage de $PGF2\alpha$ métabolisé au premier passage pulmonaire varie considérablement d'une espèce à l'autre. Il apparaît probable que la clairance métabolique soit plus lente chez les équidés que chez les bovins (Shrestha et al., 2012).

Il existe deux stratégies possibles pour maintenir le CJ :

→ **Suppression des actions lutéolytiques**

En l'absence d'un signal de reconnaissance maternelle approprié, la $PGF2\alpha$ est responsable de la régression fonctionnelle et structurale du CJ. Au cours de la période péri-implantatoire, ce signal anti-lutéolytique agit sur la libération de $PGF2\alpha$ au niveau de l'utérus pour éviter la lutéolyse, sans en inhiber la sécrétion basale.

→ **Poursuite des actions lutéotrophiques** pour les espèces à corps jaune persistant

C. Historique

L'expression « **reconnaissance maternelle de la gestation** » a été employé pour la première fois par le **Pr. Roger V. Short en 1969** lors du Ciba Foundation Symposium. Il y a défini plusieurs concepts tels que la lutéotrophie, la lutéolyse et l'anti-lutéolyse. Les mécanismes anti-lutéolytiques étaient méconnus à l'époque mais l'existence d'un processus empêchant l'action de prostaglandine $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) avait déjà été mis en évidence. De plus, l'existence de signaux lutéotrophes n'avait été prouvée que chez les primates. Il a été exposé que les mécanismes de reconnaissance de la gestation étaient très divers et la temporalité complexe à définir, certaines espèces ayant des particularités comme la diapause embryonnaire (Bazer, 2015).

Dix ans plus tard, en mai 1978, le thème du Ciba Foundation Symposium porta sur la reconnaissance maternelle de la gestation. De nombreuses avancées y furent présentées concernant aussi bien les humains, les animaux de laboratoire que ceux de rente (Bazer, 2015). Ross a présenté son modèle selon lequel le signal de reconnaissance maternelle chez l'Homme est la gonadotropine humaine (hCG) qui permet le maintien de la production de progestérone par le corps jaune chez la femme enceinte (Ross, 1978).

Chez les suidés, Flint et al. a mis en évidence l'importance de la sécrétion d'œstrogènes entre le dixième et douzième jour après l'accouplement pour permettre le maintien de la fonction lutéale pendant la gestation. Il a également rapporté le manque de preuves concernant l'existence d'un signal de reconnaissance maternelle chez certains carnivores, dont le chien, et l'absence de transport oviductaire des ovocytes non-fécondés chez la jument (Flint et al., 1978).

Poyser et Walker ont également mis en évidence l'existence d'un facteur anti-lutéolytique chez le cochon d'inde qui diminue la synthèse de $PGF2\alpha$ autour de la période de lutéolyse chez les animaux non-gestants. Ils ont aussi décrit la $PGF2\alpha$ comme le facteur lutéolytique présent dans la veine utérine chez le porc, cheval, mouton et lapin (Poyser and Walker, 1978). Short conclut le Symposium en abordant les anomalies génétiques embryonnaires. Selon lui, les conceptus anormaux ne parviendraient pas à émettre correctement le signal de reconnaissance maternelle de la gestation (Short, 1978).

D. Les spécificités du signal de reconnaissance

Chez toutes les espèces domestiques, le **maintien de la fonction lutéale lors de la gestation est indispensable** au moins jusqu'au relai placentaire (sécrétion d'hormones stéroïdiennes par le placenta) pour les espèces concernées. Les cycles ovariens diffèrent fortement d'une espèce à l'autre, avec des différences physiologiques inhérentes.

1) Spécificités chez la vache

Chez la vache, le signal de reconnaissance maternelle de la gestation est connu : il s'agit de l'interféron tau ($IFN\tau$). Il inhibe la libération de la prostaglandine $F2\alpha$, normalement responsable de la lyse du corps jaune. Plusieurs hypothèses concernant son mécanisme d'action existent à l'heure actuelle. Il semble non seulement réprimer l'expression des récepteurs à l'ocytocine (OXTR) via l'action de gènes stimulés par les interférons (ISG), mais aussi activer d'autres voies de signalisation conditionnant le bon développement du conceptus.

a) Interféron tau

Le trophoctoderme de l'embryon bovin subit une **élongation** jusqu'à prendre une forme filamenteuse. Elle débute 12 à 14 jours après l'ovulation (J12-J14 post-ovulation) et ne peut avoir lieu que dans un utérus réceptif. Peu après, entre J14 et J17 post-ovulation, le conceptus poursuit sa croissance et le trophoblaste commence à sécréter l'**interféron tau** (IFN τ), le **signal de reconnaissance maternelle des ruminants**.

i. Historique

Les études sur le transfert embryonnaire chez les ovins ont permis de définir la période de reconnaissance maternelle de la gestation. Il a été montré, à l'époque, qu'après transfert le conceptus devait être présent dans l'utérus avant l'initiation de la lutéolyse (J12-J13 post-ovulation) pour permettre la poursuite de la gestation. La reconnaissance maternelle doit donc avoir lieu autour de J12-J13 post-ovulation chez la brebis (Moor and Rowson, 1966).

Pour préciser ces nouvelles connaissances sur la période de la reconnaissance maternelle de la gestation, des homogénats d'embryons de 14 à 15 jours ont été transférés dans des utérus de brebis cyclées. La phase lutéale a été significativement prolongée chez ces dernières contrairement à celles qui avaient reçues des homogénats d'embryons de 21 à 25 jours (Rowson and Moor, 1967) (Martal et al., 1979). Ceci suggère l'**existence d'une substance anti-lutéolytique synthétisée par le conceptus pendant une durée limitée, avant J20 post-ovulation**. Cette substance s'est révélée thermolabile et sensible aux protéases (Martal et al., 1979). Grâce à ces nouvelles avancées, d'autres études ont été menées plus tard telles que l'injection de cette substance protéique à un individu non gestant. Un extrait de protéines issu de conceptus de 15-16 jours a alors été injecté à des brebis cyclées : la durée de la phase lutéale chez ces brebis a été significativement augmentée (Godkin et al., 1984).

La mise en évidence de cette protéine anti-lutéolytique a nécessité la mise en culture de conceptus à différents stades de développement (13 à 21 jours) en présence d'acides aminés radioactifs. Les protéines synthétisées *de novo* ont été identifiées par électrophorèse et par mesure de la radioactivité. La protéine majoritaire, nommée « Protein X », a un faible poids moléculaire (17-20 kDa) et a été plus tard renommée oTP-1 pour « ovine trophoblast protein one » (Godkin et al., 1982).

Enfin, Vallet et al. a montré que **oTP-1 était l'unique facteur anti-lutéolytique** au cours de la gestation précoce chez la brebis. En effet, elle inhibe la production de prostaglandine F en réponse à la synthèse d'œstradiol et d'ocytocine (Vallet et al., 1988). Il a été démontré par séquençage qu'oTP-1 appartient à la famille des interférons alpha de type I (IFNA) (Imakawa et al., 1987) (Stewart et al., 1987).

En parallèle, des expériences similaires **chez les bovins ont révélé l'existence d'une protéine jouant un rôle apparenté à celui d'oTP-1**. Cette dernière est produite plus tard par le conceptus, majoritairement **entre J16 et J24 post-ovulation** (Bartol et al., 1985). Dans une autre étude, un peptide réagissant de façon croisée avec l'antisérum anti-oTP-1 a été mis en évidence. Ce peptide a été produit par mise en culture de conceptus bovins de la même manière que chez les ovins quelques années auparavant. Il a un poids moléculaire plus important (22-24 kDa) qu'oTP-1 et a été dénommé par la suite **bTP-1** (protéine trophoblastique bovine 1) (Helmer et al., 1987).

Les techniques de clonage moléculaire d'ADNc et de séquençage protéique ont permis la comparaison d'oTP-1 avec les IFN α et IFN ω bovins. Les taux d'homologies suggèrent qu'oTP-1 et bTP-1 constituent finalement un sous-groupe distinct de la famille des interférons de type

I (Roberts, 1991). Plus tard, **oTP-1 et bTP-1 ont finalement été renommés respectivement IFN τ ovin et IFN τ bovin** par la Société internationale des cytokines et des interférons (Roberts et al., 1992).

ii. Propriétés générales

Les interférons sont des glycoprotéines de la famille des **cytokines**. Ils sont produits par différents types cellulaires, souvent en réponse à la présence de structures moléculaires associées à des pathogènes. Ils jouent un rôle dans l'immunité en induisant la production de protéines antivirales et antibactériennes ou à visée antiprolifératives.

IFN τ et son ARNm sont localisés uniquement dans le trophoblaste extra-embryonnaire. (Guillomot et al., 1990). Ce gène est remarquable puisqu'il est non seulement présent chez un nombre limité de mammifères (les **artiodactyles**), mais en plus le degré d'homologie est plus grand entre l'IFN τ ovin et l'IFN τ bovin qu'entre l'IFN τ bovin et l'IFN ω bovin. Ces propriétés suggèrent une divergence génétique de IFN τ depuis IFN ω datant de 40 à 80 millions d'années (Bazer et al., 1997).

Pendant la reconnaissance maternelle de la gestation, les **cellules mononucléaires du trophoctoderme synthétisent et sécrètent de l'IFN τ entre J10 et J21-25 post-ovulation** avec une production maximale entre J14 et J16 post-ovulation chez la brebis (Bazer et al., 1992). Chez la vache, la sécrétion d'IFN τ est maximale entre J15 et J17 post-ovulation et persiste jusqu'à J28 post-ovulation (Lemley et al., 2014).

Chez les bovins, plus l'embryon a subi une élongation importante (> 10 cm), plus il produit d'IFN τ , avec un niveau d'expression stable (pas de variation de la quantité en ARNm codant pour IFN τ) (Robinson et al., 2006).

L'IFN τ a fait l'objet de nombreuses études ayant permis sa caractérisation. Il a un poids moléculaire compris entre 19 et 24 kDa selon sa glycosylation et un point isoélectrique compris entre 5,3 et 5,8. L'IFN τ ovin n'est pas glycosylé alors que IFN τ bovin est N-glycosylé. Il est constitué de 172 acides aminés avec des ponts disulfures entre les résidus cystéine en position 1 et 99 d'une part et entre ceux en position 29 et 39 d'autre part. L'acide aminé N-terminal est la proline. IFN τ est stable à pH acide (2 ou 3) (Bazer, 2013). La partie C-terminale contiendrait un épitope commun aux interférons de type I. Quant à la partie N-terminale, elle serait responsable de l'activité biologique de IFN τ (Bazer et al., 1997).

iii. Effet anti-lutéolytique

L'IFN τ est l'unique facteur produit par le conceptus qui empêche le développement des mécanismes endométriaux lutéolytiques chez les ruminants (Vallet et al., 1988).

Ces mécanismes ont été davantage étudiés chez les ovins que chez les bovins, même s'ils semblent être relativement similaires. **Il n'existe à ce jour pas de consensus sur le mode d'action de l'interféron tau (IFN τ)** (figure 33).

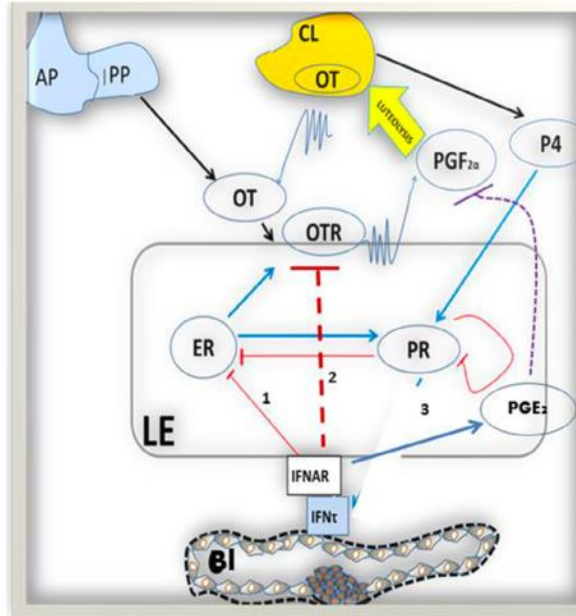


Figure 33 : Modes d'action anti-lutéolytique proposés pour l'IFN τ (Raheem, 2017)

Modifications et traductions non autorisées sur le document par le copyright. Légendes : AP ; glande pituitaire antérieure ; PP ; glande pituitaire postérieure ; CL : corps jaune ; OT : ocytocine ; OTR : récepteur à l'ocytocine ; P4 : progestérone ; PGR ; récepteur de la progestérone ; ER : œstrogènes ; ESR : récepteur aux œstrogènes ; LE ; épithélium luminal endométrial ; PGF $_{2\alpha}$: prostaglandine F $_{2\alpha}$; IFNs ; interféron τ ; IFNA : Récepteur de l'interféron τ ; COX-2 ; cyclooxygénase.

Il est communément accepté que, par couplage avec son récepteur (OXTR), l'ocytocine est responsable de la libération endométriale pulsatile de prostaglandine F $_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$).

Historiquement, il a été proposé que **l'IFN τ inhibait l'expression des récepteurs à œstradiol (ESR), ce qui entraînait l'inhibition des OXTR**. En effet, l'IFN τ aurait un effet paracrine sur l'endomètre luminal et sur l'épithélium superficiel glandulaire : il réprimerait la transcription des gènes ESR et OXTR (Spencer and Bazer, 1992).

D'autres études suggèrent que **l'IFN τ est capable de réprimer l'expression d'OXTR**, et, par conséquent, de diminuer la libération de PGF $_{2\alpha}$ **sans inhibition d'ESR** (Robinson et al., 2001). Cependant, il reste à déterminer si les ESR sont nécessaires pour l'activation de l'expression des OXTR et quelle est la chronologie exacte. Les ESR pourraient stimuler l'expression des OXTR mais sans leur être indispensables (Leung and Wathes, 2000).

Un troisième courant de pensée soutient que l'action de l'IFN τ est basée sur la **variation du ratio PGE $_2$ /PGF $_{2\alpha}$ en faveur de la prostaglandine E $_2$ (PGE $_2$)**, qui contrairement à PGF $_{2\alpha}$, est un facteur lutéotrope.

Les IFN semblent réprimer l'expression d'OXTR mais aussi avoir une action sur la prostaglandine synthase 2 (PTGS2). Les études présentent des résultats contradictoires mais, dans tous les cas, le ratio PGE $_2$ /PGF $_{2\alpha}$ est en faveur de PGE $_2$. L'action lutéotrope de PGE $_2$ prend le dessus sur la tendance à la lutéolyse de PGF $_{2\alpha}$, avec pour résultante un échec de la lutéolyse (Xiao et al., 1999) (Parent et al., 2002).

Quoiqu'il en soit, l'IFN τ n'inhibe pas l'expression de PTGS2, enzyme clé pour la synthèse de prostaglandines, dont le rôle est primordial dans la régulation de la fonction endométriale et dans l'élongation du conceptus (Spencer et al., 2013).

Le mécanisme d'action cellulaire et moléculaire précis de l'IFN τ est encore mal compris, mais il semble se lier aux **récepteurs aux interférons de type I**. Ils sont présents dans tous les

types de cellules endométriales avec une expression majoritaire dans l'épithélium luminal. Ainsi, ce couplage de l'IFN τ à son récepteur permet **la régulation de l'expression des gènes stimulés par les interférons (ISG)** (figure 34).

IFN τ se lie à son récepteur dimérique avec des domaines intracellulaires liés à des janus kinases (JAK). Cette liaison entraîne l'activation de JAK1 et Tyk2 (tyrosine kinase 2) qui assurent la phosphorylation des résidus tyrosine de STAT1, STAT1A et STAT2 (Signal Transducer and Activator of Transcription). Ces protéines STAT se lient à une quatrième protéine (p48) ayant un domaine d'interaction avec l'ADN et forment un complexe : l'ISGF3 (Interferon Stimulated Gene Factor 3). Ce dernier subit une translocation vers le noyau où il se lie à la séquence consensus qu'il reconnaît, nommée ISRE (Interferon Stimulated Regulatory Element).

Ceci active l'expression d'IRF-1 (Interferon Regulatory Factor 1) : il s'agit d'un gène codant pour un facteur de transcription activateur : il agit par fixation sur un IRFE (Interferon Regulatory Factor Element) d'un ISRE. L'IRF-1 active l'expression du facteur inhibiteur de la transcription IRF-2 (Mondal et al., 2017). IRF-2 peut agir sur la liaison d'IRF-1 et ainsi inhiber la transcription : ce mécanisme permettrait **l'inhibition et l'activation de la transcription avec d'autres éléments régulateurs et permettrait le contrôle de l'expression de gènes répondants aux IFN dont font partie ESR et OXTR** (Bazer et al., 1997).

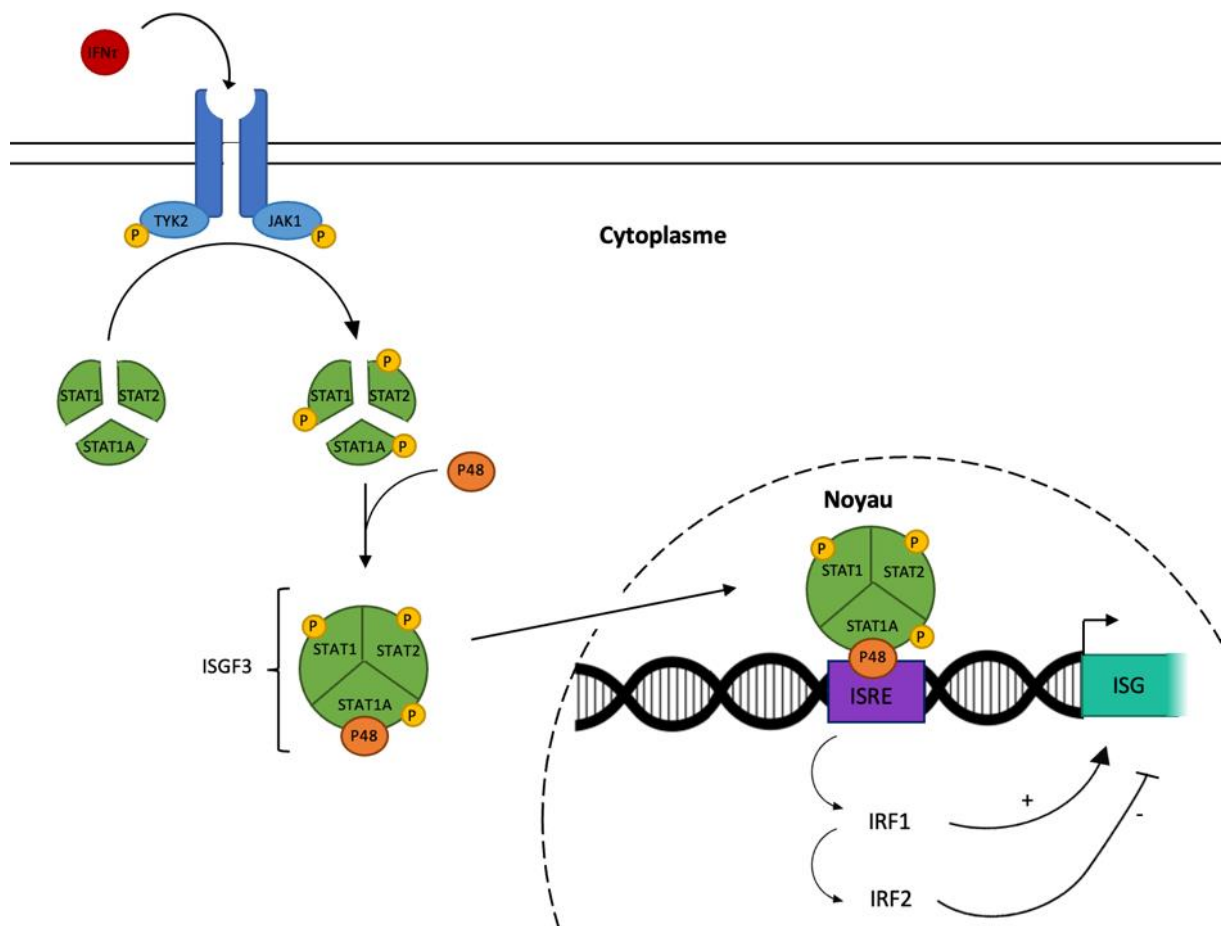


Figure 34 : Mécanisme d'action de l'IFN τ (réalisation personnelle, 2022)

Le trophoctoderme produit l'IFN τ avant le développement du mécanisme lutéolytique endométrial. IFN τ activerait d'abord la transcription puis la traduction d'IRF-1 et dans un

second temps celles d'IRF-2, et enfin inhiberait la transcription des gènes codant pour OXTR (Bazer et al., 1997).

iv. Régulation de la fonction endométriale et élongation du conceptus

Certains gènes stimulés par les interférons (ISG) joueraient un rôle dans la **régulation de la réceptivité utérine pour l'élongation du conceptus et son implantation** (Hansen et al., 2010)

Une analyse à grande échelle montre qu'à 18 jours de gestation, 109 gènes ont un niveau de transcription au moins doublé par rapport à une vache non-gestante. Parmi eux, 41 sont connus pour être des ISG. Ces nouveaux candidats semblent impliqués dans la régulation de la transcription, l'adhésion cellulaire, la modulation du système immunitaire maternel ou encore le remodelage de l'endomètre (Bauersachs et al., 2006).

L'IFN τ agit par fixation sur son récepteur, composé de deux sous unités IFNAR1 et IFNAR2. Dans une expérimentation *in vivo* menée par Brooks et Spencer, la traduction de IFNAR1, IFNAR2 ou IFN τ est bloquée par des oligonucléotides morpholinos (MAO) délivrés à des brebis par des pompes osmotiques entre J8 et J14 post-saillie.

Lorsque les brebis reçoivent des MAO ayant pour cible IFNAR 1 ou 2 ou un MAO contrôle, les conceptus collectés sont filamenteux et ont subi une élongation correcte à J14. À l'inverse, ce sont des conceptus malformés avec un important retard de croissance qui sont récupérés lorsque les brebis ont reçu des MAO bloquant IFN τ (Brooks and Spencer, 2015).

Ainsi, IFN τ paraît bien jouer un rôle critique dans l'élongation du conceptus et ses effets sont probablement indirectement médiés par d'autres facteurs embryotrophiques endométriaux.

La grande majorité des gènes induits ou régulés par l'interféron tau (IFN τ) sont des ISG classiques, associés aux effets d'autres interférons de type I. Ces gènes sont majoritairement exprimés dans le cadre de l'immunité innée (virus, pathogènes intracellulaires). Il est apparu, après une approche transcriptomique et protéomique, que **la majorité des ISG classiques sont induits au début de la gestation**.

Ainsi, certains gènes stimulés par l'INF τ au début de la gestation ont été caractérisés. Parmi eux, IRF2, répresseur des ISG, est exprimé dans l'épithélium endométrial luminal (LE) et dans l'épithélium superficiel glandulaire (sGE) de l'endomètre ovin. Ce facteur semble restreindre l'activation des ISG au stroma endométrial et à l'épithélium glandulaire (GE) lors de la gestation précoce chez les ovins (Choi et al., 2001). En effet, cette localisation préférentielle pourrait jouer un rôle dans la prévention du rejet immun du conceptus allogénique (Choi et al., 2003).

L'ISG15 (ISG15 ubiquitin-like) est également induit par INF τ . Son expression au cours de la gestation précoce a été étudiée chez les brebis et les vaches. L'expression n'est pas la même d'un tissu à l'autre et varie également en fonction du temps puisque la quantité d'INF τ évolue elle-même au fil de la gestation (Johnson et al., 1999) (Austin et al., 2004).

Plus récemment, des gènes codant pour des chemokines ont été étudiés. Parmi eux, CXCL10 stimule la croissance du trophectoderme et l'adhésion du blastocyste à l'endomètre *in vitro*, et CCL8 semble aussi affecter la fonction endométriale (Nagaoka et al., 2003) (Sakumoto et al., 2017).

Il s'agit à l'avenir de déterminer parmi les ISG classiques, lesquels sont induits par IFN τ dans l'endomètre, et de préciser leurs rôles biologiques dans l'implantation, l'établissement de la

gestation par action sur le trophoctoderme, et sur la modulation des cellules immunitaires à l'interface mère-conceptus.

Des ISG dits non-classiques sont aussi exprimés à la suite d'une stimulation par IFN τ . Diverses analyses des transcriptomes et approches gène-candidat ont permis de mettre en évidence ces gènes liés à l'élongation et à l'implantation du conceptus initialement induits par la progestérone dans le LE, sGE et/ou GE endométrial. L'activation de ces ISG non-classiques nécessite une induction au préalable par la progestérone. Tous ces gènes codent pour des facteurs ayant des actions sur le trophoctoderme (prolifération, migration, attachement et/ou adhésion, transport de nutriments) nécessaires pour **l'élongation du conceptus**.

v. Action endocrine

Il a longtemps été pensé que l'IFN τ avait uniquement un effet paracrine, car il n'était pas détecté dans le sang périphérique. En effet, plusieurs tentatives de mise en évidence de cet interféron dans divers fluides systémiques ont été menées. Cependant, la plupart des limites de détection des tests historiques sont assez faibles, de l'ordre de 1 ng/mL : en dessous de cette concentration, l'IFN τ circulant ne serait pas détecté. Ainsi, des doutes ont été émis quant aux limites de détection des tests réalisés, ou encore la présence d'un autre interféron a été évoquée et aurait été responsable de l'induction des ISG dans les issus périphériques, à la place de l'IFN τ (Hansen et al., 2017). Il faut cependant noter que l'affinité de l'IFN τ pour son récepteur est exceptionnellement élevée (Kd de 10-11 M), ce qui signifie qu'il peut être activé à de très faibles concentrations de ligand, d'où une circulation sans doute à des taux très faibles (Hansen et al., 1989).

Avec les avancées en biotechnologies, il apparaît aujourd'hui qu'après libération par le conceptus dans l'endomètre, **l'IFN τ atteint bel et bien le sang veineux utérin** et par conséquent entraîne des **effets systémiques** (Romero et al., 2015).

Différentes hypothèses ont alors été proposées. L'IFN τ pourrait traverser directement l'épithélium endométrial luminal (LE) grâce à une perméabilité transitoire de l'épithélium causée par une perte en protéines de jonctions serrées et adhérentes entre J10-J12 et J14-J16 post-ovulation (Satterfield et al., 2007). Une autre proposition de mécanisme de transport de l'IFN τ implique des vésicules extracellulaires produites par le conceptus (Nakamura et al., 2016).

En effet, l'IFN τ parvient en quantité suffisante **pour induire l'expression de certains ISG dans certains tissus périphériques** (PBMC : cellules mononucléées du sang périphérique, foie, corps jaune) dont ISG15, Mx1 et Mx2 dans les PBMC (Han et al., 2006) (Gifford et al., 2007). Plus tard, avec les puces à ADN, les variations de l'expression des gènes dans les PBMC lors de la gestation ont été étudiées : 674 ont subi une régulation positive et 721 une régulation négative en comparaison avec une vache non-gestante à J18. Parmi la plupart des gènes dont l'expression est favorisée, la plupart sont des ISG, suggérant l'implication de l'IFN τ (Hansen et al., 2010).

Bott et al. a étudié les effets de la libération prolongée d'IFN τ recombinant ovin par des pompes osmotiques sur des brebis. Entre J10 et J17 post-ovulation, elle permet de prolonger la phase lutéale en **activant l'expression de certains ISG dans le corps jaune** (Bott et al., 2010). Une autre expérience similaire a permis de montrer que les ISG, dont ISG15, étaient régulés à la hausse dans le corps jaune pendant la période de reconnaissance maternelle de la gestation. L'expression de ces ISG dans le corps jaune permet de lutter contre l'action lutéolytique de la PGF2 α en activant ou stabilisant l'expression des gènes associés à

l'adhésion cellulaire, au cytosquelette, des chimiokines ou à la survie cellulaire. Ces derniers peuvent jouer un rôle important dans le maintien de la stéroïdogénèse en inhibant l'apoptose des cellules lutéales (Antoniazzi et al., 2013).

L'action endocrine est moins étudiée chez les bovins que chez les ovins, même si les ISG pourraient avoir un **intérêt pour le diagnostic de gestation** (voir II. F.). Cependant, des réserves ont été émises puisque les ISG sont aussi activés en réponse à des infections virales ou inflammatoires.

b) Progestérone

La progestérone joue un rôle clé dans la **préparation de l'épithélium luminal** utérin en vue de l'implantation du trophoctoderme. Cette préparation implique des **modifications du transcriptome de l'endomètre** : or, que le bovin soit cyclé ou gestant, l'expression des gènes endométriaux est similaire. Ainsi, l'utérus semble **se préparer par défaut à la gestation** jusqu'au moment de la reconnaissance maternelle. Ce n'est que vers le 16^e jour post-ovulation que des changements significatifs apparaissent dans le transcriptome des vaches gestantes (Forde et al., 2011).

i. Effets sur l'embryon

Alors que taux de réussite de fécondation chez les bovins (génisses, vaches allaitantes et vaches laitières moyennes productrices) est supérieur à 90 %, la majorité des embryons bovins sont perdus entre la fécondation et le moment de la reconnaissance maternelle de la gestation (Diskin and Morris, 2008). Même si cette mortalité embryonnaire peut-être attribuée à de nombreux autres facteurs, la haute productivité de certaines vaches (notamment les vaches laitières hautes productrices) pourrait perturber la reconnaissance maternelle et compromettre la survie du conceptus.

Jusqu'au stade blastocyste, l'embryon n'a pas d'interaction avec l'appareil reproducteur de la mère et se développe indépendamment de la sécrétion de progestérone (Carter et al., 2010). Après son éclosion, le développement du conceptus pré-implantatoire dépend entièrement de l'environnement utérin et de ses sécrétions, sous l'influence de la progestérone.

La progestérone maternelle régule la croissance et le développement du conceptus précoce (Garrett et al., 1988). Plus particulièrement, ce sont les changements induits par la progestérone dans l'environnement utérin qui seraient responsables du développement embryonnaire et notamment son élongation (Clemente et al., 2009).

ii. Effets sur l'endomètre et l'environnement utérins

Préalablement à l'implantation, chez toutes les espèces étudiées jusqu'à présent, **une perte d'expression de progestérone** dans l'épithélium luminal et dans l'épithélium glandulaire endométrial est nécessaire (Bazer et al., 2010). Avec l'avancement de la phase lutéale, l'exposition soutenue de l'endomètre à la progestérone entraîne cette dérégulation.

L'exposition de l'endomètre à la progestérone tout au long de la phase lutéale modifie significativement le transcriptome endométrial pour apporter un environnement optimal au développement du conceptus, aussi bien par la structure endométriale que par les histotrophes.

Un utérus de mammifère, quel qu'il soit, produit des **sécrétions utérines**, aussi appelées histotrophes ou lait utérin. Ces histotrophes sont sécrétés par les cellules de l'endomètre : épithélium endométrial luminal (LE), épithélium superficiel glandulaire (sGE), épithélium glandulaire (GE), stroma et cellules de l'immunité résidentes. De nombreux gènes exprimés par ces cellules codent pour des **molécules et transporteurs de nutriments** et créent *in fine*, au sein de la lumière utérine, cette « mixture » complexe. Sa composition n'est pas identique d'un individu à un autre et est très variable. Elle peut contenir des protéines, des ions, des enzymes, des hormones, des facteurs de croissance, des cytokines, des protéines de transport, des mitogènes, des protéases, des acides aminés, des lipides, des sucres, des ions (Bazer et al., 2012).

Une mortalité embryonnaire précoce est mise en évidence chez des brebis knock-out (KO) pour les glandes utérines, d'où l'importance des histotrophes endométriaux pour le maintien de la gestation précoce (Gray et al., 2001) Les sécrétions endométriales conditionnent la survie du conceptus, son bon développement, la production du signal de reconnaissance maternelle, l'implantation et enfin sa placentation (Spencer and Hansen, 2015).

La progestérone induit l'expression de certains gènes endométriaux, qui seraient par la suite stimulés par des facteurs exprimés par le conceptus (IFN τ , prostaglandines et cortisol) ou exprimés par l'endomètre lui-même (prostaglandines et cortisol). Les gènes codant pour diverses hormones, cytokines et autres médiateurs produisent alors des changements spécifiques du milieu histotrophique intra-utérin, favorisant le développement du conceptus (Dorniak et al., 2013).

c) Prostaglandines

Pendant le développement pré-embryonnaire, une orchestration de tous les participants du dialogue embryo-maternel est essentielle. Les prostaglandines sont des médiateurs paracrines locaux impliqués dans diverses fonctions, dont le développement embryonnaire précoce et l'implantation. L'endomètre et la lumière utérine contiennent d'ailleurs plus de prostaglandines lors de la gestation précoce que pendant le cycle œstral (Ulbrich et al., 2009). Parmi ces prostaglandines, on trouve la **lutéolysine prostaglandine F 2 α (PGF2 α)**, mais aussi la prostaglandine E2 (**PGE2**), qui a des propriétés **lutéotropes** chez les ruminants.

La prostaglandine synthase 2 (PTGS2) est la cyclooxygénase majoritaire exprimée dans l'endomètre et dans le trophoctoderme lors du développement embryonnaire précoce (Charpigny et al., 1997). **L'IFN τ semble réguler l'expression de PTGS2** et ainsi agir sur la synthèse de prostaglandines. PTGS2 catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine H2 (PGH2) (figure 35). Cette PGH2 est ensuite convertie par la prostaglandine F synthase (PGFS) ou la prostaglandine E synthase (PGES) en PGF2 α ou PGE2.

Chez les bovins, l'IFN τ semble agir comme un switch et **induire l'expression de PTGS2 et celle de PGE2 tout en inhibant l'expression de PGF2 α** (Krishnaswamy et al., 2009).

Dans tous les cas, les prostaglandines sont essentielles au développement du conceptus, plus particulièrement au processus d'**élongation**. Une étude avec un inhibiteur sélectif de la PTGS2, le meloxicam, a révélé des embryons seulement ovoïdes et tubulaires chez les brebis en début de gestation au lieu d'être filamenteux (Dorniak et al., 2011).

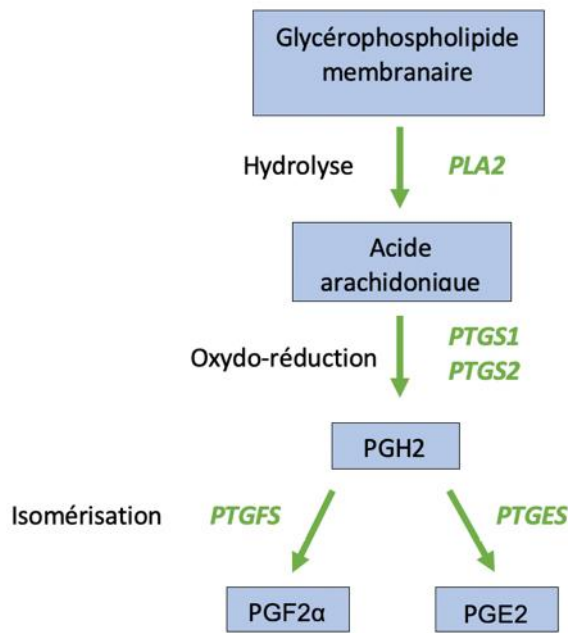


Figure 35 : Métabolisme de la PGF2 α et de la PGE2 (réalisation personnelle, 2022)

d) Corticoïdes

La concentration en cortisol endométriale est régulée localement par la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 et 2 (HSD11B). Des récepteurs aux glucocorticoïdes sont présents sur l'endomètre mais aussi sur le trophoctoderme du conceptus. Le rôle biologique du cortisol dans la régulation des fonctions de l'endomètre et dans le développement du conceptus est encore méconnu à ce jour.

La HSD11B1 catalyse la conversion de cortisone inactive en cortisol actif tandis que la HSD11B2 conditionne la réaction inverse. L'expression de la HSD11B1 est activée par la progestérone. Les prostaglandines et l'IFN τ semblent stimuler l'expression de HSD11B1, inhiber celle de HSD11B2 et ainsi favoriser une augmentation de la concentration en cortisol (Dorniak et al., 2011). **L'IFN τ stimule la sécrétion de glucocorticoïdes** par l'endomètre ainsi que la mise en place de récepteurs aux glucocorticoïdes.

En début de gestation le cortisol bloque la production de prostaglandine F2 α (PGF2 α) lutéolytique dans l'endomètre bovin, sans affecter la production basale de prostaglandine E2 (PGE2) par les cellules stromales. Ainsi, le rapport PGF2 α /PGE2 diminue : **le cortisol agit comme un facteur lutéoprotecteur** (Lee et al., 2007).

Par ailleurs, le cortisol diminue l'activité de certaines caspases et du facteur de nécrose tumorale (TNF), ce qui a pour effet d'inhiber l'apoptose des cellules lutéales induite par TNF-IFN γ . L'augmentation locale de la conversion du cortisol qui résulte de l'augmentation de l'activité de HSD11B1 contribue à maintenir la fonction du corps jaune en bloquant l'apoptose des cellules lutéales bovines (Komiya et al., 2008).

2) Spécificités chez la jument

Chez la jument, le transport sélectif dans l'oviducte révèle une certaine forme de communication déjà en place. Cependant, cette « reconnaissance » et ce transport de l'ovocyte fécondé ne garantit en aucun cas la persistance du corps jaune et le maintien de la gestation (MacKinnon, 1993).

Le signal de reconnaissance de la gestation chez les équidés n'a aujourd'hui pas été identifié. Il semble être distinct des signaux connus chez les ruminants et chez les suidés. Il n'y a pas de gène codant pour $INF\tau$ chez la jument, et les autres interférons sont exprimés très faiblement, dans tous les cas après la période de reconnaissance maternelle (Sharp et al., 1989) (Budik et al., 2010).

La détermination de la fenêtre temporelle pendant laquelle est émise le signal de reconnaissance de la gestation chez les équidés a fait l'objet de nombreuses études et approches variées. Cette fenêtre critique semble avoir lieu entre dix et seize jours suivants l'ovulation (Leith and Ginther, 1984) (Stout and Allen, 2002).

a) Communication embryo-maternelle dans l'oviducte

L'embryon équin reste six à sept jours dans l'oviducte (Freeman et al., 1991). Pendant ce temps, il poursuit son développement et évolue en morula voire en blastula. L'oviducte est un lieu de passage nécessaire pour atteindre l'utérus, mais pas seulement. L'environnement oviductal semble avoir des propriétés favorisant les stades précoces de développement embryonnaire.

En effet, après fécondation par ICSI (Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde) puis transfert dans l'oviducte d'une mère porteuse (de la même espèce ou dans une brebis), la mortalité embryonnaire est moindre et le développement de l'embryon équin est plus rapide que lorsqu'il est maintenu *in vitro* (Choi et al., 2004) (Tremoleda et al., 2003).

Dès deux jours après l'ovulation, une substance de nature protéique, l'EPF (Early Pregnancy Factor) semble être détectable dans le sérum des juments gestantes via le test d'inhibition de la rosette (Takagi et al., 1998). Cependant, les études menées jusqu'à présent n'ont pas permis de le qualifier de marqueur fiable de la gestation et son rôle reste méconnu (Horteloup et al., 2005).

Le **transport sélectif oviductal** marque la fin de la phase embryonnaire. Cette forme inhabituelle de communication embryo-maternelle est une particularité de l'espèce équine. Une sélection de passage a lieu entre les ovocytes non-fécondés et les embryons lors de leur sortie de l'oviducte, selon leur niveau de sécrétion de la Prostaglandine E2 (PGE2). En effet, entre quatre et cinq jours après fécondation, seule la morula sécrète cette prostaglandine. Cette dernière induit la relaxation musculaire du sphincter de l'isthme et autorise le passage de l'embryon vers l'utérus (Weber et al., 1991) (Weber et al., 1995).

b) Mobilité de la vésicule embryonnaire

i. Migrations

Lorsque des échographies répétées sur des juments sont réalisées, une mobilité de l'embryon est visible. La vésicule embryonnaire circule d'une corne utérine à l'autre, ainsi que dans le corps utérin (Ginther, 1983b).

Ces migrations sont détectées de manière limitée **dès 9 à 10 jours post-ovulation** : le conceptus reste plus de 60 % du temps au niveau du corps de l'utérus. Le maximum de mobilité est atteint entre 11 et 14 jours après l'ovulation. La localisation de la vésicule change et elle passe alors plus de temps dans les cornes utérines (Leith and Ginther, 1984).

Grâce à des photographies en rafale à des intervalles d'une minute et des points fixes de référence (kystes embryonnaires, portion crâniale du col utérin), la vitesse moyenne de déplacement de la vésicule embryonnaire a été estimée à 3,4 millimètres par minute (Ginther, 1984). Cependant, ce taux de mouvement est très variable et reste une moyenne : l'embryon peut migrer très rapidement **d'un bout à l'autre de l'utérus**.

Lorsque les mouvements de l'embryon sont restreints par des ligatures utérines, la mortalité embryonnaire augmente, à la suite d'une insuffisance lutéale (Mcdowell et al., 1988). La mobilité de la vésicule embryonnaire apparaît donc comme une condition favorisant le maintien du corps jaune, et la survie du conceptus chez les équidés. A ce jour, l'objectif de la mobilité de l'embryon n'est pas clair. Plusieurs hypothèses sont avancées comme le fait de favoriser l'interaction entre le conceptus et l'endomètre ou encore de permettre à l'embryon de recevoir les sécrétions de l'ensemble des glandes endométriales pour sa nutrition donc et sa survie (Ginther 2010) (Swegen, 2021).

Ainsi, ces mouvements embryonnaires semblent avoir un lien avec la reconnaissance maternelle de la gestation. Ils pourraient avoir une fonction **analogue à l'élongation du blastocyste chez les ruminants**, à savoir s'assurer que **le signal anti-lutéolytique** soit présent sur l'ensemble de l'endomètre.

ii. Mécanisme

La vésicule embryonnaire se fixe à l'issue de la phase mobile, qui est comprise **entre J9-J10 et J15-J17 post-ovulation**. Le dernier jour de la phase mobile, elle passe significativement plus de temps dans la corne utérine où elle sera fixée mais n'envahit pas l'endomètre. Par la suite, elle s'appose presque toujours au niveau de la partie caudale d'une corne utérine. Autour de 17 jours après l'ovulation, l'embryon perd sa forme sphérique et acquiert une forme triangulaire qui devient par la suite irrégulière en conséquence de l'épaississement de la paroi dorsale utérine (figure 36).

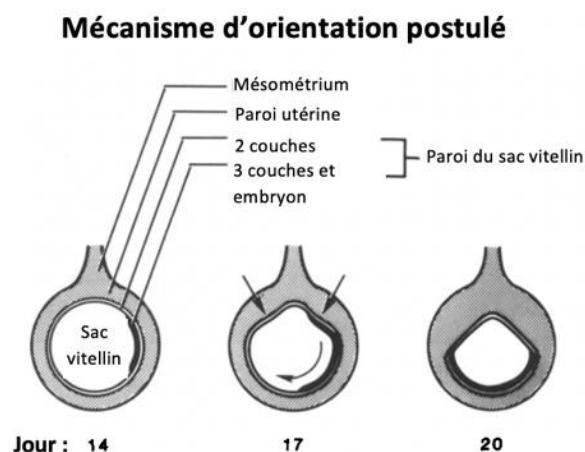


Figure 36 : Mécanisme proposé pour l'orientation de la vésicule embryonnaire équine (Ginther, 2010)

Les migrations de la vésicule embryonnaire équine ont été longuement étudiées. Le schéma de mouvements n'est toujours pas bien défini à ce jour. Il ne s'agit pas d'un passage simple d'une corne à l'autre, mais bien de plusieurs traversées dans la longueur de chaque corne utérine et du corps utérin.

Le passage dans une corne plutôt que l'autre depuis le corps utérin semble être le fruit du hasard, il n'y a pas de schéma de migrations défini. Les mouvements au sein d'une corne et du corps utérin ont été étudiés par analyse de données de plusieurs expériences. Une direction initiale de mouvement a été tout d'abord établie, et les mouvements de la vésicule embryonnaire ont été simplifiés en deux sens : crânial et caudal.

Il semblerait qu'au sein d'une corne utérine, quand l'embryon migre en direction caudale, il a plutôt tendance à garder la même direction. Dans le corps utérin, c'est l'inverse, c'est quand il migre en direction crâniale qu'il a plus tendance à conserver sa trajectoire (figure 37). La raison de cette dichotomie de mouvement n'est pas connue. Il pourrait y avoir une résistance intraluminaire moindre dans un sens par rapport à l'autre, ou de la même façon une intensité des contractions utérines différentes selon le sens (Ginther, 2010).

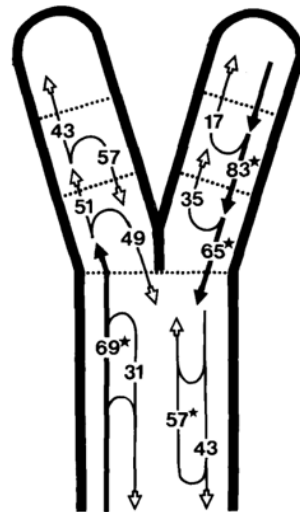


Figure 37 : Pourcentage d'observations dans laquelle la direction d'une vésicule embryonnaire change ou pas par rapport à la direction initiale (Ginther, 2010)

Les **contractions myométriales** semblent jouer un rôle mécanique dans la mobilité du conceptus. En effet, lors de l'administration de clenbutérol (sympathomimétique), une diminution de l'amplitude des mouvements est observée. Une expérience a été réalisée avec des modèles inertes mimant des conceptus (des extrémités de gants chirurgicaux remplis d'eau) équins : ces modèles subissent aussi des migrations, malgré un taux de mouvement moindre par rapport à un vrai conceptus (Ginther, 2010).

Ces contractions qui déplacent l'embryon sont finement régulées par différentes hormones. Une source de progestérone est notamment nécessaire pour permettre à l'embryon d'atteindre son maximum de mobilité.

En outre, l'embryon semble stimuler sa propre mobilité ou bien entraîner la production d'un stimulant utérin par l'utérus. La **prostaglandine E2 (PGE2) embryonnaire semble être un des principaux stimulateurs de la contractilité utérine**. Cependant, l'endomètre, le myomètre et l'embryon équin précoce produisent à la fois de la prostaglandine F2 α (PGF2 α)

et de la PGE2 ; tous deux pourraient ainsi être responsables de la stimulation des contractions utérines (Ginther, 2021).

La répartition spatiale et temporelle de la synthèse des prostaglandines par le conceptus équin a été étudiée récemment. Il semblerait que la synthèse de PGE2 soit limitée au pôle opposé au disque embryonnaire, convertie par un système inductible en PGF2 α qui s'accumule au pôle du disque embryonnaire. Il a été postulé que la production de PGF2 α pourrait induire des contractions péristaltiques du myomètre, tandis que la production de PGE2 pourrait entraîner sa dilatation (figure 38). La répartition différentielle des prostaglandines à chaque pôle de l'embryon pourrait donc jouer un rôle dans les contractions et ainsi dans les changements de directions lors des migrations (Budik et al., 2021).

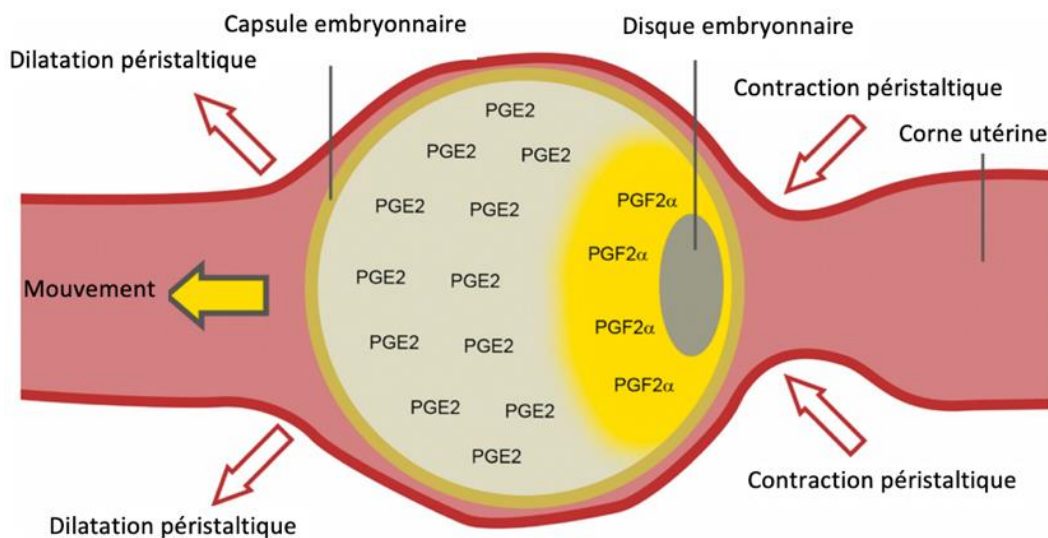


Figure 38 : Proposition d'un modèle de production de la PGE2 et de la PGF2 α et leur action sur la mobilité du conceptus (Budik et al., 2021)

iii. Rôle de la capsule

La **capsule présente autour de l'embryon équin** est d'une importance capitale. Le développement de cette capsule **coïncide avec la phase mobile du conceptus**. Ses propriétés favorisent les migrations du conceptus et conditionnent sa **survie**.

Cette capsule est constituée de glycoprotéines de la famille des **mucines**. Ces dernières lui confèrent une importante solidité et des **propriétés élastiques**. De plus, elle révèle une importante résistance à l'hydrolyse enzymatique et chimique, les glycoprotéines étant composées de seulement 35 à 40 % de masse sèche (Oriol et al., 1993). Ces propriétés physico-chimiques suggèrent un **rôle protecteur** d'une part lors des contractions myométriales pendant la phase migratoire, mais également face aux micro-organismes en limitant leur accès au trophoblaste. Cependant, il a été montré que la capsule pouvait aussi jouer un rôle de réservoir de micro-organismes avec des sites d'attaches potentiels de *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* (Oriol, 1994).

Dans les cellules tumorales, les protéines mucines-like sont surexprimées. Leurs propriétés anti-adhésives sont suspectées de contribuer au processus d'invasion (Hollingsworth and

Swanson, 2004). De la même manière, les propriétés anti-adhésives pourraient, comme chez les cellules tumorales, **faciliter les migrations embryonnaires**. De plus, un des composants de la capsule, l'acide sialique, est chargé négativement. Cela renforce ces **propriétés anti-adhésives** par répulsion des charges et favorise donc le déplacement de l'embryon (Oriol, 1994).

c) Prostaglandines

i. L'action lutéolytique de la $PGF_{2\alpha}$

Comme chez les bovins, la **$PGF_{2\alpha}$ est la lutéolysine endogène** chez les équidés (Allen and Rowson, 1973). Le conceptus sécrète lui-même la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) et la prostaglandine E2 (PGE2) dans l'oviducte puis dans l'utérus (Weber et al., 1991) (Weber et al., 1995). Cette sécrétion **débuté dès le cinquième jour de gestation**.

La synthèse de $PGF_{2\alpha}$ par le conceptus peut sembler contre-intuitive au premier abord, mais la $PGF_{2\alpha}$ ne rejoint pas la circulation systémique et persiste en quantité moindre par rapport à la PGE2. Les prostaglandines embryonnaires ont en effet une **action plutôt locale**. La **PGE2 paraît ainsi stimuler les contractions myométriales**, plutôt qu'avoir réellement un effet lutéotrope comme il a été rapporté chez les ruminants (Stout and Allen, 2002) (Boerboom et al., 2004).

Si l'embryon sécrète de la $PGF_{2\alpha}$ mais qu'elle n'entraîne pas la lutéolyse, c'est qu'il existe une autre source de $PGF_{2\alpha}$ qui est bien responsable de la régression lutéale.

En effet, différentes expériences ont permis de mettre en évidence une augmentation de la concentration en $PGF_{2\alpha}$ au quatorzième jour suivant l'ovulation chez des juments cyclées dans la lumière utérine, ainsi que dans la veine utérine (Douglas and Ginther, 1976) (Zavy et al., 1979). Cependant, en raison d'une demi-vie courte, la $PGF_{2\alpha}$ n'est pas détectable dans le sang périphérique. Pour déterminer le tissu source de $PGF_{2\alpha}$, de l'endomètre de juments a été mis en culture à divers stades de cycle œstral. Une augmentation de la production *in vitro* de $PGF_{2\alpha}$ endométriale a été mise en évidence 14 jours après l'ovulation (Vernon et al., 1981). Ainsi, la **$PGF_{2\alpha}$ responsable de la lutéolyse est d'origine endométriale**. De même, une autre étude a montré que la co-incubation de tissus endométriaux et d'embryons réduit la quantité de $PGF_{2\alpha}$ libérée par l'endomètre. **Le conceptus a donc bien un effet inhibiteur sur la synthèse et/ou la libération des prostaglandines** (Berglund et al., 1982).

ii. Régulation de la voie de synthèse de $PGF_{2\alpha}$

Pour pallier l'effet lutéolytique et maintenir la gestation, différentes études sont en faveur de la prévention de la sécrétion de prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) par le conceptus. En effet, la concentration de $PGF_{2\alpha}$ dans la veine utérine des juments gestantes à 14 jours post-ovulation est significativement plus importante que celui des juments cyclées au même stade (Douglas and Ginther, 1976). De même, le métabolite majeur de $PGF_{2\alpha}$, le PGFM, n'est pas détectable dans le plasma périphérique de juments gestantes à l'inverse de celui de juments cyclées entre le quatorzième et le seizième jour post-ovulation (Kindahl et al., 1982).

Chez la jument, **le signal émis par le conceptus semble cibler la voie de synthèse de la $PGF_{2\alpha}$ et plus particulièrement inhiber l'expression de la** prostaglandine synthase 2 (PTGS2 ou COX-2), comme chez les ruminants (Boerboom et al., 2004) (Ealy et al., 2010)(Figure 38).

Par ailleurs, il a été mis en évidence que PTGFR (récepteur des prostaglandines F) est moins exprimé chez les juments gestantes par rapport aux juments cyclées à 14 et 15 jours post-ovulation (Atli et al., 2010).

Ce **bloquage de la lutéolyse semble en revanche transitoire** puisqu'à compter de la reprise de la mobilité du conceptus, il y a une libération retardée de $\text{PGF2}\alpha$ (Stout and Allen, 2002). De même, 18 jours après l'ovulation, l'utérus semble de nouveau sensible à l'ocytocine puisqu'après administration, une augmentation des concentrations circulantes de PGFM est observée (Starbuck et al., 1998). Cette reprise de production de prostaglandines n'est pas sans surprise, puisque la production de progestérone lutéale est indispensable jusqu'au relai placentaire. Un autre mécanisme devrait alors prendre le relai après la période de reconnaissance maternelle de la gestation pour inhiber cette cascade lutéolytique.

d) Progestérone

Chez la jument, les progestatifs sécrétés sont variés : progestérone (P4), 5α -pregnane-3,20-dione et 3β -hydroxy- 5α -pregnan-20-one. Ils ont, par ailleurs, des sources de sécrétion différentes. Le corps jaune primaire en sécrète jusqu'au 40^e jour de gestation, puis le corps jaune secondaire se forme et commence à libérer des progestatifs. Enfin, la synthèse de stéroïdes placentaires débute à partir du 60^e jour de gestation. A partir du 160^e jour de gestation, l'unité fœto-placentaire devient la seule source de progestatifs (Aurich and Budik, 2015).

Comme chez la vache, l'exposition à la progestérone entraîne la répression de l'expression de ses récepteurs (PGR) au niveau de l'épithélium endométrial à partir de 20 jours de gestation en vue de l'implantation. Son expression est stable dans les cellules stromales (Wilsher et al., 2011).

Chez la jument, la P4 est indispensable à la mobilité de la vésicule embryonnaire, à son orientation et à sa fixation dans l'utérus (Kastelic et al., 1987). De la même manière que chez les bovins, l'utérus doit être réceptif pour permettre l'implantation et la placentation. La P4 est, chez les équins aussi, essentielle pour la production d'histotrophes et la préparation de l'endomètre à la gestation (Sharp, 2000).

Les connaissances sont limitées en ce qui concerne l'espèce équine mais des modifications du transcriptome de l'endomètre ont également lieu pendant la gestation précoce. Les gènes concernés sont impliqués dans la communication cellulaire, l'adhésion cellulaire et la réponse aux stimuli. De plus, certains facteurs, ainsi que leurs récepteurs, sont exprimés respectivement par l'endomètre et par le conceptus (Klein, 2016). Il apparaît probable que ces modifications du transcriptome soient liées à l'influence de la P4 maternelle ou de facteurs dérivés du conceptus (œstrogènes, PGE2).

e) Ocytocine

L'ocytocine occupe une place centrale lors de la lutéolyse. Il a été montré dans plusieurs études qu'au cours de la gestation précoce, la réponse à l'ocytocine était modifiée chez la jument.

Chez les juments non-gestantes, l'ocytocine endogène induit une augmentation des concentrations circulantes de métabolite de la prostaglandine $\text{F2}\alpha$ (PGFM), tandis que chez celles gestantes, il n'y a pas d'augmentation correspondante (Sharp et al., 1997). De même, l'ocytocine exogène provoque la libération de PGFM chez les juments non-gestantes mais ce

n'est pas le cas chez les juments gravides. Cette libération massive de PGFM en réponse à l'ocytocine a lieu entre 13 et 16 jours après l'ovulation, soit au moment de la lutéolyse (Starbuck et al., 1998).

Cette réponse différentielle à l'ocytocine en fonction de l'état de gestation s'explique par une différence de concentration en récepteurs à l'ocytocine (OXTR) endométriaux entre les juments gravides et non gravides. La concentration en OXTR est moindre chez les juments gravides au moment de la reconnaissance maternelle de la gestation. **L'expression des OXTR semble régulée au niveau post-transcriptionnel : elle est réprimée au début de la gestation, et en plus leur fonction est altérée.** En effet, à ce moment-là, une diminution de l'affinité de l'ocytocine pour son récepteur est observée (Sharp et al., 1997) (Starbuck et al., 1998) (de Ruijter-Villani et al., 2015). Ce mécanisme explique donc, chez les juments, la diminution de la sensibilité à l'ocytocine pendant la période de reconnaissance maternelle de la gestation.

f) Hypothèses actuelles et perspectives

Le signal de reconnaissance maternelle chez la jument **reste un mystère à ce jour**. Certains pensent qu'il pourrait mettre en jeu des œstrogènes, de la prostaglandine E2 (PGE2) ou encore des interférons, mais aucune preuve n'a été apportée (Klein, 2015). D'après une étude de Wilsher et Allen, l'implication d'œstrogènes embryonnaires lors de la reconnaissance maternelle de la gestation est peu probable (Wilsher and Allen, 2011).

Aujourd'hui, *a priori*, des fragments d'embryons ou des homogénats ayant conservé leur activité sécrétoire ne permettent pas le maintien lutéal (Ball et al., 1991). Ceci suggère que **les caractéristiques physiques du conceptus pourraient être des composantes essentielles** du processus de reconnaissance maternelle de la gestation.

D'autres études ont tenté de préciser les propriétés chimiques du composé du signal de la reconnaissance maternelle de la gestation. Ce facteur inconnu qui inhibe la libération utérine de PGF2 α aurait un poids moléculaire compris entre 1000 et 6000 Da et la mobilité de la vésicule embryonnaire serait requise pour son activité (Mcdowell et al., 1988) (Sharp et al., 1989). De plus, ce composé semble résistant à la protéinase K, une protéase non spécifique. Cette propriété est étonnante puisque les seules protéines connues pour résister à l'action lytique de la protéinase K sont la protéinase K elle-même et le prion. Cela implique donc que le facteur de reconnaissance maternelle soit probablement une entité non protéique (par exemple un miARN) ou une protéine dont le site actif reste intact lors d'une lyse en peptides sous l'action de cette enzyme. Cette même étude suggère que l'activité anti-prostaglandine est inhibée par l'adsorption de charbon de bois enduit de dextran : le composé actif semble donc être une petite molécule libre plutôt qu'un complexe de grande taille (Ababneh et al., 2000).

Il existe **suffisamment de preuves de l'existence du signal de reconnaissance maternelle** chez le cheval, mais il reste encore énormément à découvrir sur son temps d'action, son mécanisme et sa nature chimique (Swegen, 2021). Quelques études suggèrent que le contact physique de l'embryon déclencherait le signal de reconnaissance maternelle chez la jument. Le mécanisme mis en œuvre reste cependant incertain.

Il est possible que des **mécanorécepteurs** de l'endomètre ou du myomètre soient impliqués dans la reconnaissance maternelle chez les équidés. Dans les os, où la mécanotransduction est bien connue, il existe des interactions entre les stimuli mécaniques et l'expression de prostaglandine synthase 2 (PTGS2 ou COX-2), et donc la synthèse de prostaglandine E2

(PGE2). Ainsi, le conceptus pourrait déclencher une réponse mécanoréceptrice qui module l'activité de COX2 et affecte la production de prostaglandine dans l'endomètre (Swegen, 2021).

On sait que, chez les ruminants, la liaison de l'IFN τ à son récepteur engage la voie de transduction JAK/STAT, ce qui entraîne l'activation et la répression de multiples gènes stimulés par les interférons (ISG) avec une inhibition de PTGS2 et une diminution de la sécrétion de PGF2 α . L'implication de la voie JAK/STAT a été montrée lors de la grossesse chez l'Homme, ce qui indique qu'elle n'est pas limitée aux espèces chez lesquelles les interférons constituent le signal de reconnaissance maternelle. Une étude approfondie de cette voie de signalisation dans le contexte de la gestation précoce équine pourrait donc être pertinente. De même, si l'expression d'ISG a été mis en évidence chez des espèces non ruminantes, il reste à voir si cela s'applique également au cheval.

3) Spécificités chez la chienne

La particularité de la chienne est d'avoir une durée de vie du corps jaune de gestation et de pseudo-gestation identiques. Ainsi la question de l'existence même d'un signal de reconnaissance de la gestation se pose.

a) Lutéinisation pré-ovulatoire et post-ovulatoire

Chez la chienne, il n'y a pas de relai placentaire de la sécrétion de progestérone (P4). Le corps jaune la produit tout au long de la gestation. En fait, **la durée de la phase lutéale est identique lors de gestation ou de pseudo-gestation**. Ainsi, la concentration en progestérone est maximum entre les jours 10 et 40 post-ovulation et diminue lors de la parturition après 64-66 jours (figure 39). Ceci est en faveur de **l'absence d'un signal de reconnaissance maternelle de la gestation** émis par le conceptus chez la chienne (Mariusz P. Kowalewski et al., 2015).

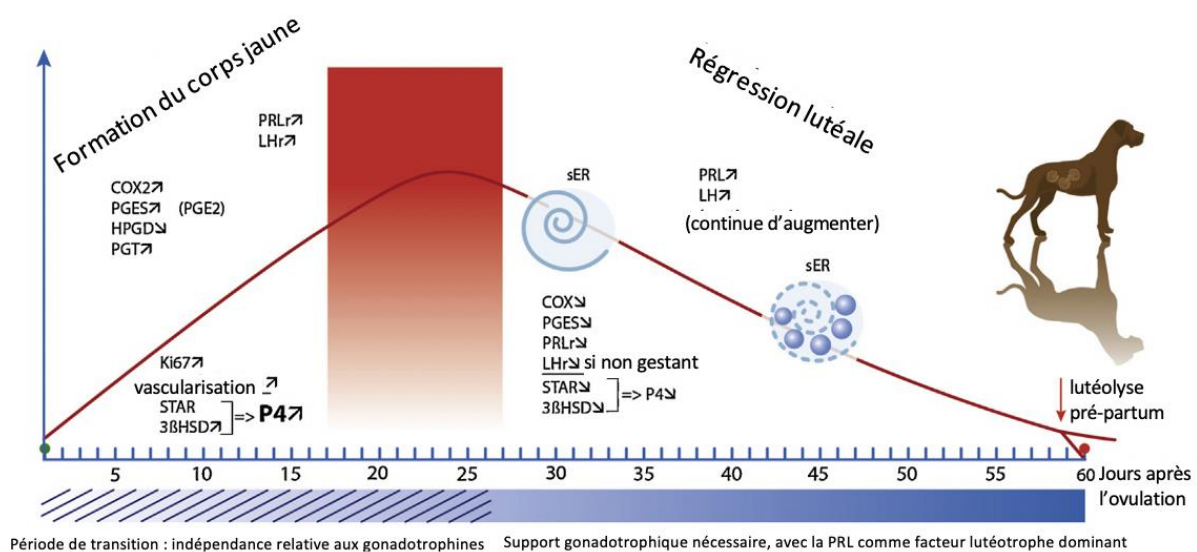


Figure 39 : Proposition des mécanismes hormonaux régulant la fonction lutéale chez la chienne (Kowalewski, 2014)

La **lutéinisation pré-ovulatoire** a été décrite pour la première fois chez la chienne par Bischoff en 1845 (Bischoff, Theodor Ludwig Wilhelm, 1845). Elle n'est pas propre à cette espèce, et peut-être observée chez les porcs, les rongeurs et les primates, même si elle n'y est pas aussi intense. Cette lutéinisation folliculaire peut-être observée dès six jours avant le pic d'hormone lutéinisante (LH) et se traduit par une lente augmentation des taux de P4 (valeurs basales : 0,2-0,4 ng/mL et valeurs pré-ovulatoires : 0,6-1,0 ng/mL) (Concannon, 1993).

Lors du début du pic de LH, la lutéinisation s'intensifie et la P4 augmente plus rapidement (de $\geq 0,9$ ng/mL à 1-2 ng/mL), alors que les taux d'œstrogènes (E2) diminuent. L'ovulation se produit 48 à 60 heures après le pic de LH et s'accompagne de taux de P4 circulants élevés, environ 5 ng/mL (Concannon, 1993).

Après l'ovulation et avant la fin de l'œstrus, la formation du corps jaune débute. La progestéronémie augmente alors rapidement et atteint des niveaux circulants maximaux de 30 à 35 ng/mL en 15 à 30 jours (Concannon, 2011). Des protéines impliquées dans la stéroïdogénèse comme StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein) : responsable du transport en substrat) et 3β HSD (3β -Hydroxystéroïde déshydrogénase : contrôle la dernière étape de synthèse de P4) ont alors une expression élevée pour permettre cette augmentation de la production de la P4 lutéale (Kowalewski and Hoffmann, 2007) (Kowalewski et al., 2006). L'activité stéroïdogène maximale est atteinte entre 20 et 25 jours après l'ovulation.

La concentration en P4 diminue ensuite graduellement jusqu'à la fin de la phase lutéale, reflétant une **lente régression lutéale**. Il faut noter que les taux de concentration de P4 chez les chiennes gestantes et cyclées ne sont pas significativement différents pour permettre l'utilisation de la concentration en P4 comme diagnostic de gestation (le dosage de la relaxine placentaire est préféré).

La régulation du maintien du corps jaune dans l'espèce canine a ses particularités. Pendant les premiers jours de la gestation ou du dioestrus, les prostaglandines ont un rôle lutéotrophique : la **prostaglandine E2 (PGE2) favoriserait la stéroïdogénèse** en agissant sur la protéine StAR (Kowalewski, 2014). A compter de la seconde moitié de la gestation ou du cycle, un support gonadotrope est nécessaire : **la prolactine et la LH sont tous les deux des facteurs lutéotrophiques**. L'action de la prolactine semble cependant être prédominante : elle jouerait un rôle dans le maintien du corps jaune et/ou le retardement de sa régression lutéale plutôt que dans la stimulation de la production de P4.

b) Lutéolyse pré-partum versus lutéolyse prolongée

Ce n'est qu'aux environs du 60^e jour de phase lutéale que la progestérone (P4) chute brusquement chez les chiennes gestantes, ce qui correspond à l'initiation de la **lutéolyse pré-partum** (Nohr et al., 1993). En parallèle a lieu une augmentation de la concentration en prostaglandine F 2α (PGF 2α) (Norris and Lopez, 2011). Chez la chienne, cette dernière semble alors impliquée à la fois dans le processus de lutéolyse et dans les contractions du myomètre lors du part (Kowalewski et al., 2009) (Gram et al., 2014).

Par ailleurs, l'utérus non gravide n'exerce aucun effet sur la fonction lutéale puisque la cyclicité ovarienne normale est maintenue après une hystérectomie (Hoffmann et al., 1992). Chez une chienne cyclée, **la régression lutéale a donc lieu indépendamment d'une lutéolysine d'origine utérine**.

La **lutéolyse pré-partum semble être activement régulée**. En plus de la chute de P4 et de l'augmentation de production de PGF 2α , elle est associée à des signaux apoptotiques forts

comme une surexpression de la caspase 3. En revanche, lors de la régression lutéale prolongée, chez une chienne cyclée, seuls des signaux apoptotiques sporadiques sont relevés (Kowalewski, 2014). Cette **lutéolyse physiologique semble donc être un processus dégénératif passif**. Le vieillissement biologiquement programmé permet de prolonger la phase lutéale chez les chiennes non-gestantes au-delà du temps de gestation. La concentration en P4 diminue alors progressivement jusqu'à l'entrée en anœstrus. Cette particularité d'avoir une phase lutéale pouvant être plus longue en cas de pseudo-gestation que lors de gestation est unique chez les animaux domestiques étudiés jusqu'à présent.

c) Prostaglandines

i. $PGF2\alpha$

Chez la chienne, les concentrations plasmatiques du métabolite principal de la prostaglandine $F2\alpha$ (PGFM) commencent à augmenter une semaine avant la mise bas. Environ 24 heures avant le part, une production massive de prostaglandines $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) a lieu et les concentrations plasmatiques de PGFM atteignent un pic pendant le travail (Fusi and Veronesi, 2022). Les prostaglandines seraient principalement **d'origine placentaire** (Kowalewski et al., 2009) (Gram et al., 2014).

Comme énoncé précédemment, la $PGF2\alpha$ **n'est pas une lutéolysine endogène** puisque les concentrations de PGFM sont très faibles lors de la régression lutéale chez la chienne cyclée (Luz et al., 2006).

Puisque la fonction lutéale n'est pas affectée par l'hystérectomie, une hypothèse a été formulée selon laquelle la $PGF2\alpha$ agirait localement et de manière intra-lutéale plutôt que de manière endocrine chez la chienne cyclée. L'expression lutéale de prostaglandine synthase (PGFS), aussi appelée AKR1C3, a été étudiée. Chez les chiennes non gestantes, elle est très faible à absente d'où la conclusion que la $PGF2\alpha$ n'est pas impliquée dans la régression lutéale (Kowalewski et al., 2008).

En revanche, le récepteur à la progestérone (PTGFR) est exprimé de manière constitutive dans le corps jaune (CJ) quel que soit le statut reproductif de la chienne. Il est davantage exprimé en diœstrus, même si la concentration intra-lutéale de $PGF2\alpha$ est faible. Ainsi, cela explique la sensibilité du CJ à une administration exogène de $PGF2\alpha$ dès le cinquième jour de diœstrus (Kowalewski et al., 2020).

Comme chez les autres espèces, la prostaglandine synthase 2 (PTGS2 ou COX-2) est une enzyme clé dans la synthèse des prostaglandines. Son expression régulée conditionne leur production. Ainsi, l'augmentation de la concentration en $PGF2\alpha$ semble être la conséquence d'une surexpression de PTGS2 dans le placenta (Kowalewski, 2014).

La forte production de $PGF2\alpha$ pré-partum est associée à une augmentation des transporteurs de prostaglandines, une diminution des récepteurs à la prostaglandine E2 (PTGER2 et PTGER4), ainsi qu'une conversion active de PGE2 en $PGF2\alpha$ (Fusi and Veronesi, 2022).

Donc la $PGF2\alpha$ est impliquée dans la lutéolyse pré-partum mais ne semble pas faire partie des acteurs de la période de reconnaissance maternelle de la gestation chez la chienne puisqu'il n'est pas question de régression lutéale à inhiber.

ii. PGE2

La prostaglandine E2 (PGE2) possède une **fonction lutéotrophique** dans l'espèce canine. Elle **régule positivement la stéroïdogénèse** dans les cellules lutéales primaires au niveau de la protéine StAR.

En effet, lorsqu'un inhibiteur sélectif de la prostaglandine synthase 2 (PTGS2 ou COX-2) est administré, une diminution significative de l'expression de PTGES, ainsi qu'une diminution de la production lutéale de PGE2, sont relevés. La protéine StAR subit elle aussi une répression de son expression, suggérant une altération fonctionnelle du corps jaune (M.P. Kowalewski et al., 2015).

Il a été montré chez l'Homme que la PGE2 agissait via la voie de signalisation AMPc/PKA (adénosine monophosphate cyclique/protéine kinase A). Elle accélère le processus de décidualisation, lui-même dépendant de la progestérone (P4) (Brar et al., 1997). Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* suggèrent que la PGE2 serait aussi impliquée dans la **décidualisation** chez la chienne. Une étude récente *in vitro* confirme l'implication d'une **boucle de régulation entre la PGE2 et la P4** au cours de la décidualisation, par l'intermédiaire des récepteurs à la prostaglandine E2 (PTGER2 et PTGER4) (Graubner et al., 2020).

La PGE2 jouerait aussi un rôle dans la **tolérance immunitaire** de l'embryon humain en bloquant l'activation de cellules potentiellement dirigés contre le trophoblaste. Puisque l'expression de prostaglandine E synthase (PTGES) est significativement plus élevée chez les embryons pré-implantatoires ayant éclos que ceux toujours pourvu de la zone pellucide, il a été suggéré que cette propriété embryo-protectrice pourrait également s'appliquer à l'espèce canine (Kautz et al., 2014).

Une autre étude suggère aussi que la PGE2 pourrait aussi être impliquée indirectement dans la fonction lutéotrophique de la prolactine en stimulant l'expression de son récepteur (PRLR). Il semble que cette boucle de régulation n'ait jamais été décrite jusqu'à présent mais cela nécessite davantage d'investigations (M.P. Kowalewski et al., 2015).

d) Progestérone

Chez le chien comme chez les autres mammifères, un approvisionnement en progestérone (P4) constant est indispensable à l'établissement et au maintien de la gestation.

Grâce au corps jaune, la production de P4 est continue pendant toute la gestation chez la chienne. C'est le stéroïde lutéal prédominant nécessaire à l'implantation et à la placentation chez les chiennes préalablement sensibilisées aux œstrogènes (Concannon et al., 2001) (Concannon, 2009). Le traitement avec un anti-progestatif entraîne sans équivoque la lutéolyse : la P4 est un facteur lutéotrope vital pour la survie de l'embryon (Kowalewski et al., 2009).

La P4 régule indirectement le développement embryonnaire en agissant sur la réceptivité de l'utérus. Les cellules déciduales maternelles sont d'ailleurs les seules cellules placentaires exprimant le récepteur de la P4 (PGR) (Kowalewski et al., 2010). Ainsi, via la P4, ces cellules déciduales jouent un rôle important de signalisation dans la communication embryo-maternelle. La P4 permet ainsi l'expression de marqueurs de la décidualisation qui permet la préparation de l'endomètre à l'implantation : le récepteur de la prolactine (PRLR), le récepteur des œstrogènes (ESR1), des membres de la famille des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et des prostaglandines (Graubner et al., 2020).

Il a été proposé que la chute de P4 lors de la lutéolyse pré-partum affecte le dialogue entre les cellules déciduales maternelles et les cellules trophoblastiques fœtales, menant à une activation du système des prostaglandines, révélée par la surexpression de prostaglandine synthase 2 (PTGS2) (Graubner et al., 2020).

e) Effets de l'embryon pré-implantatoire sur la préparation de l'utérus à la gestation

Chez les autres espèces étudiées, la cyclicité est maintenue grâce à la sécrétion périodique d'une lutéolysine utérine, la prostaglandine F2 α (PGF2 α). Comme dit préalablement, la chienne est dépourvue d'un facteur responsable de la lutéolyse et présente donc le même profil hormonal au début de la gestation et pendant la pseudo-gestation.

En conséquence, la question de **l'existence d'un signal de reconnaissance maternelle de la gestation** se pose. Si l'objectif principal chez la plupart des espèces est de maintenir une concentration de progestérone endogène suffisante en prolongeant la durée de vie lutéale, cette communication a également pour rôle de favoriser la réceptivité utérine et l'établissement de la gestation précoce. Un dialogue embryo-maternel doit ainsi permettre la synchronisation du développement du blastocyste et la préparation de l'endomètre en vue de la gestation.

Ainsi, les milieux biochimique et endocrinien de début de gestation ont été étudiés chez la chienne. Différents candidats potentiels, en tant que marqueurs de la gestation précoce, ont été mis en évidence : des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, un taux élevé de fibrinogène et de protéine C-réactive sérique. Cependant, ces facteurs ne sont pas spécifiques d'une gestation et peuvent aussi être observés lors d'une inflammation (Mariusz P. Kowalewski et al., 2015).

Des cytokines et des facteurs de croissance ont aussi été étudiés pour comprendre les processus immunologiques impliqués dans la régulation du contact embryo-maternel. Les avancées en transcriptomique ont permis de mettre en évidence l'expression différentielle de différents gènes. Ainsi, certains de ces gènes semblent être exprimés uniquement dans un utérus avant l'implantation. Dans la même étude, de nombreux transcrits ont été détectés chez des embryons précoces codant pour des cytokines et révélant donc la mise en place de mécanismes immunitaires. Toutes ces données ont été générées en utilisant une approche transcriptionnelle qualitative : elles indiquent probablement une modulation de la réponse immunitaire utérine pour éviter le rejet de l'embryon et ainsi favoriser l'implantation (Schäfer-Somi et al., 2008).

Ainsi, si la communication embryo-maternelle avant l'implantation n'est pas dirigée vers l'inhibition de la lutéolyse dans l'espèce canine, elle induit principalement des effets prolifératifs, sécrétoires et immunomodulateurs. Ainsi, en modulant le milieu biochimique et endocrinologique, les tissus utérins subissent des changements structurels qui permettent un remodelage fonctionnel. Cela permet *in fine* un contact physique plus intime entre l'organisme maternel et l'embryon.

E. Tableau comparatif de synthèse

Finalement, chez les espèces domestiques étudiées, une communication est mise en place lors de la période pré-implantatoire. Les modalités de ce dialogue sont détaillées ci-dessous (Tableau V).

La période de reconnaissance maternelle ne se limite pas au seul maintien de la fonction lutéale de la gestation. Il active de nombreuses voies de signalisation pour favoriser le bon déroulement de la gestation et assurer un développement optimal du conceptus.

Tableau V : Tableau comparatif de synthèse de la reconnaissance maternelle de la gestation:

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

F. Applications pratiques

Au cours des dernières décennies, des avancées considérables dans le domaine des biotechnologies ont vu le jour. Ces progrès techniques ont permis une meilleure compréhension des interactions embryo-maternelles, même s'il en reste encore beaucoup à élucider.

Les applications cliniques d'une meilleure connaissance de la période de reconnaissance maternelles sont importantes : **optimiser les performances de reproduction** en limitant la mortalité embryonnaire par exemple, ou encore développer de nouvelles techniques de **diagnostic de gestation précoce**.

Chez les bovins, la découverte de l'interféron tau ($IFN\tau$) n'a pourtant pas révolutionné la reproduction clinique puisque aucun test l'impliquant n'a été mis en place à l'heure actuelle. L' $IFN\tau$ circule de façon transitoire à des concentrations très faibles dans la circulation périphérique et dans les tissus utérins. Comme il ne s'accumule ni dans le sang ni dans les urines, un test direct paraît aujourd'hui difficile à mettre au point. La communauté scientifique espère utiliser les gènes stimulés par les interférons (ISG) comme outil de détection de la gestation précoce, cependant aucune application commerciale n'a encore vu le jour (Matt Lucy and Scott Poock, 2012). En parallèle, la gonadotrophine humaine (hCG), signal de reconnaissance maternelle de la gestation chez l'Homme est connue depuis plusieurs décennies mais la mortalité embryonnaire précoce reste non négligeable.

Cependant, posséder un outil de diagnostic de gestation plus précoce que ceux utilisés aujourd'hui permettrait d'optimiser la gestion des femelles infertiles. Les femelles non gestantes après une première saillie ou insémination pourraient être remises à la reproduction plus tôt. Plus largement, ces découvertes permettraient de mettre en évidence de **nouvelles stratégies et cibles thérapeutiques** pour la reproduction des animaux de compagnie, des animaux de rente, des animaux sauvages captifs et surtout pour l'espèce humaine.

En outre, une autre application pourrait concerner la **contraception**, à l'heure où les chirurgies de convenue sont de plus en plus discutées notamment chez les carnivores domestiques. De nouvelles cibles thérapeutiques pourraient ainsi être mises en évidence et une alternative à la stérilisation chirurgicale pourrait être proposée.

CONCLUSION

Chez les mammifères domestiques, un dialogue embryo-maternel s'instaure au début de la gestation. Au cours des premières étapes de son développement, le conceptus est d'abord libre dans l'oviducte, puis il migre dans l'utérus où il peut émettre, dans certains cas, un signal de reconnaissance maternelle de la gestation afin d'empêcher la lyse du corps jaune.

Chez certaines espèces, ce signal a été identifié. C'est le cas avec l'interféron τ , chez la vache, dont l'action n'est pas directe sur le corps jaune mais agit plutôt par des voies paracrine et endocrine pour, non seulement empêcher la lutéolyse, mais aussi favoriser la réceptivité utérine et un début de gestation optimal.

Chez d'autres espèces, comme la jument, si la présence d'un tel signal de reconnaissance maternelle est bien démontré, sa nature, son mécanisme et la chronologie exacte du mode d'action restent, à l'heure actuelle, encore inconnus. Il pourrait s'agir d'un stimulus physique en lien avec les migrations de la vésicule embryonnaire capté par des mécanorécepteurs au niveau de l'utérus, ou bien d'un facteur chimique, peut-être de nature protéique, ou bien un mélange des deux. D'autres études sont encore nécessaires pour le préciser.

Des similitudes existent cependant entre ces deux espèces : la fonction lutéale est, en effet, précédée d'une réduction de la transcription des récepteurs de l'ocytocine dans l'endomètre, ce qui facilite la modulation de la libération de prostaglandine F 2α , normalement responsable de la lutéolyse. De même, le processus de reconnaissance maternelle chez les deux espèces implique une régulation de la prostaglandine synthase 2 endométriale.

La chienne est, quant à elle, un cas unique puisque l'existence même d'un signal de reconnaissance maternelle de gestation est actuellement remis en question. En effet, la présence ou non d'une gestation n'a pas d'effet sur la durée de vie du corps jaune et le conceptus ne semble ainsi pas jouer de rôle dans le déclenchement d'un éventuel mécanisme anti-lutéolytique. Cependant, cette période de reconnaissance maternelle de la gestation correspond aussi ici à l'activation de nombreuses voies de signalisation favorisant la réceptivité utérine et le bon développement de l'embryon.

Au final, chez les mammifères domestiques, la période de reconnaissance maternelle de la gestation s'inscrit dans un réseau complexe d'évènements qui orchestrent la gestation précoce et ne se limite pas à un message anti-lutéolytique.

Bibliographie

- Ababneh, M.M., Troedsson, M.H., Michelson, J.R., Seguin, B.E., 2000. Partial characterization of an equine conceptus prostaglandin inhibitory factor. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 607–613.
- Abe, Y., Suwa, Y., Yanagimoto-Ueta, Y., Suzuki, H., 2008. Preimplantation Development of Embryos in Labrador Retrievers. *J. Reprod. Dev.* 54, 135–137. <https://doi.org/10.1262/jrd.19139>
- Allen, W.R., Hamilton, D.W., Moor, R.M., 1973. The origin of equine endometrial cups. II. Invasion of the endometrium by trophoblast. *Anat. Rec.* 177, 485–501. <https://doi.org/10.1002/ar.1091770403>
- Allen, W.R., Rowson, L.E.A., 1973. CONTROL OF THE MARE'S OESTROUS CYCLE BY PROSTAGLANDINS. *Reproduction* 33, 539–543. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0330539>
- Allen, W.R., Stewart, F., 2001. Equine placentation. *Reprod. Fertil. Dev.* 13, 623. <https://doi.org/10.1071/RD01063>
- Antoniazzi, A.Q., Webb, B.T., Romero, J.J., Ashley, R.L., Smirnova, N.P., Henkes, L.E., Bott, R.C., Oliveira, J.F., Niswender, G.D., Bazer, F.W., Hansen, T.R., 2013. Endocrine delivery of interferon tau protects the corpus luteum from prostaglandin F2 alpha-induced luteolysis in ewes. *Biol. Reprod.* 88, 144. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.105684>
- Atli, M.O., Kurar, E., Kayis, S.A., Aslan, S., Semacan, A., Celik, S., Guzeloglu, A., 2010. Evaluation of genes involved in prostaglandin action in equine endometrium during estrous cycle and early pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* 122, 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.007>
- Aurich, C., Budik, S., 2015. Early pregnancy in the horse revisited – does exception prove the rule? *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 6, 50. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0048-6>
- Austin, K.J., Carr, A.L., Pru, J.K., Hearne, C.E., George, E.L., Belden, E.L., Hansen, T.R., 2004. Localization of ISG15 and Conjugated Proteins in Bovine Endometrium Using Immunohistochemistry and Electron Microscopy. *Endocrinology* 145, 967–975. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1087>
- Bailey, J.L., 2010. Factors Regulating Sperm Capacitation. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 56, 334–348. <https://doi.org/10.3109/19396368.2010.512377>
- Ball, B.A., Altschul, M., McDowell, K.J., Ignatz, G., Currie, W.B., 1991. Trophoblastic vesicles and maternal recognition of pregnancy in mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 44, 445–454.
- Bartol, F.F., Roberts, R.M., Bazer, F.W., Lewis, G.S., Godkin, J.D., Thatcher, W.W., 1985. Characterization of Proteins Produced In Vitro by Periattachment Bovine Conceptuses. *Biol. Reprod.* 32, 681–693. <https://doi.org/10.1095/biolreprod32.3.681>
- Battut, I., Colchen, S., Fieni, F., Tainturier, D., Bruyas, J.-F., 2010. Success rates when attempting to nonsurgically collect equine embryos at 144, 156 or 168 hours after ovulation. *Equine Vet. J.* 29, 60–62. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1997.tb05102.x>
- Bauersachs, S., Ulbrich, S.E., Gross, K., Schmidt, S.E.M., Meyer, H.H.D., Wenigerkind, H., Vermehren, M., Sinowatz, F., Blum, H., Wolf, E., 2006. Embryo-induced transcriptome changes in bovine endometrium reveal species-specific and common molecular markers of uterine receptivity. *Reproduction* 132, 319–331. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00996>

- Bazer, F.W., 2015. History of Maternal Recognition of Pregnancy, in: Geisert, R.D., Bazer, F.W. (Eds.), Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals, Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. Springer International Publishing, Cham, pp. 5–25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_2
- Bazer, F.W., 2013. Pregnancy recognition signaling mechanisms in ruminants and pigs. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 4, 23. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-23>
- Bazer, F.W., Kim, J., Ka, H., Johnson, G.A., Wu, G., Song, G., 2012. Select Nutrients in the Uterine Lumen of Sheep and Pigs Affect Conceptus Development. *J. Reprod. Dev.* 58, 180–188. <https://doi.org/10.1262/jrd.2011-019>
- Bazer, F.W., Mirando, M.A., Ott, T.L., Harney, J.P., Dubois, D.H., Schalue, T.K., Pontzer, C.H., Hostetler, C., Johnson, H.M., Ogle, T., 1992. Roles of ovine trophoblast protein-1 and oestradiol/prolactin in the establishment of pregnancy in sheep and pigs. *Reprod. Fertil. Dev.* 4, 335–340. <https://doi.org/10.1071/rd9920335>
- Bazer, F.W., Spencer, T.E., Ott, T.L., 1997. Interferon Tau: A Novel Pregnancy Recognition Signal. *Am. J. Reprod. Immunol.* 37, 412–420. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1997.tb00253.x>
- Bazer, F.W., Wu, G., Spencer, T.E., Johnson, G.A., Burghardt, R.C., Bayless, K., 2010. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. *Mol. Hum. Reprod.* 16, 135–152. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap095>
- Beaujean, N., Hartshorne, G., Cavilla, J., Taylor, J., Gardner, J., Wilmut, I., Meehan, R., Young, L., 2004. Non-conservation of mammalian preimplantation methylation dynamics. *Curr. Biol.* 14, R266–R267. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.03.019>
- Berglund, L.A., Sharp, D.C., Vernon, M.W., Thatcher, W.W., 1982. Effect of pregnancy and collection technique on prostaglandin F in the uterine lumen of Pony mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 32, 335–341.
- Betteridge, 1989. The structure and function of the equine capsule in relation to embryo manipulation and transfer. *EMBRYO Transf.* 9.
- Betteridge, K.J., Eaglesome, M.D., MITCHELL, D., Flood, P.F., Beriault, R., 1982. Development of horse embryos up to twenty two days after ovulation: observations on fresh specimens 19.
- Betteridge, K.J., Eaglesome, M.D., Randall, G.C.B., Mitchell, D., 1980. Collection, description and transfer of embryos from cattle 10-16 days after oestrus. *Reproduction* 59, 205–216. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0590205>
- Betteridge, K.J., Fléchon, J.-E., 1988. The anatomy and physiology of pre-attachment bovine embryos. *Theriogenology* 29, 155–187. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(88\)90038-6](https://doi.org/10.1016/0093-691X(88)90038-6)
- Bischoff, Theodor Ludwig Wilhelm, 1845. *Entwicklungsgeschichte des Hunde-Eies: Mit Fünfzehn Steintafeln.* Braunschweig: NN. <https://doi.org/10.11588/DIGLIT.5926>
- Boerboom, D., Brown, K.A., Vaillancourt, D., Poitras, P., Goff, A.K., Watanabe, K., Doré, M., Sirois, J., 2004. Expression of Key Prostaglandin Synthases in Equine Endometrium During Late Diestrus and Early Pregnancy¹. *Biol. Reprod.* 70, 391–399. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.020800>
- Boissonnas, C.C., Montjean, D., Lesaffre, C., Auer, J., Vaiman, D., Wolf, J.-P., Ziyat, A.,

2010. Role of sperm $\alpha\beta 3$ integrin in mouse fertilization. *Dev. Dyn.* 239, 773–783. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22206>
- Bott, R.C., Ashley, R.L., Henkes, L.E., Antoniazzi, A.Q., Bruemmer, J.E., Niswender, G.D., Bazer, F.W., Spencer, T.E., Smirnova, N.P., Anthony, R.V., Hansen, T.R., 2010. Uterine Vein Infusion of Interferon Tau (IFNT) Extends Luteal Life Span in Ewes¹. *Biol. Reprod.* 82, 725–735. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.079467>
- Brar, A.K., Frank, G.R., Kessler, C.A., Cedars, M.I., Handwerger, S., 1997. Progesterone-dependent decidualization of the human endometrium is mediated by cAMP. *Endocrine* 6, 301–307. <https://doi.org/10.1007/BF02820507>
- Brooks, K., Spencer, T.E., 2015. Biological Roles of Interferon Tau (IFNT) and Type I IFN Receptors in Elongation of the Ovine Conceptus¹. *Biol. Reprod.* 92. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.124156>
- Budik, Lussy, Aurich, 2010. Quantification of different type I interferon transcripts in equine embryos at days 10 to 16 of gestation. *Anim. Reprod. Sci.* 121, 307–308. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.04.058>
- Budik, S., Walter, I., Leitner, M.-C., Ertl, R., Aurich, C., 2021. Expression of Enzymes Associated with Prostaglandin Synthesis in Equine Conceptuses. *Animals* 11, 1180. <https://doi.org/10.3390/ani11041180>
- Campbell, N.A., Reece, J.B., Lachaine, R., Faucher, J., 2012. *Campbell biologie*, 9e éd. ed. Pearson, Montréal Toronto Paris [etc.].
- Carrasco, L.C., Coy, P., Avilés, M., Gadea, J., Romar, R., 2008. Glycosidase determination in bovine oviducal fluid at the follicular and luteal phases of the oestrous cycle. *Reprod. Fertil. Dev.* 20, 808. <https://doi.org/10.1071/RD08113>
- Carson, D.D., Bagchi, I., Dey, S.K., Enders, A.C., Fazleabas, A.T., Lessey, B.A., Yoshinaga, K., 2000. Embryo Implantation. *Dev. Biol.* 223, 217–237. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9767>
- Carter, F., Rings, F., Mamo, S., Holker, M., Kuzmany, A., Besenfelder, U., Havlicek, V., Mehta, J.P., Tesfaye, D., Schellander, K., Lonergan, P., 2010. Effect of Elevated Circulating Progesterone Concentration on Bovine Blastocyst Development and Global Transcriptome Following Endoscopic Transfer of In Vitro Produced Embryos to the Bovine Oviduct¹. *Biol. Reprod.* 83, 707–719. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.082354>
- Charpigny, G., Reinaud, P., Tamby, J.P., Créminon, C., Guillomot, M., 1997. Cyclooxygenase-2 unlike cyclooxygenase-1 is highly expressed in ovine embryos during the implantation period. *Biol. Reprod.* 57, 1032–1040. <https://doi.org/10.1095/biolreprod57.5.1032>
- Chavatte-Palmer, P., Guillomot, M., 2007. Comparative Implantation and Placentation. *Gynecol. Obstet. Invest.* 64, 166–174. <https://doi.org/10.1159/000101742>
- Chavatte-Palmer, P., Lévy, R., Boileau, P., 2012. Une reproduction sans utérus ? État des lieux de l'ectogenèse. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 40, 695–697. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.09.008>
- Choi, Y., Johnson, G.A., Burghardt, R.C., Berghman, L.R., Joyce, M.M., Taylor, K.M., Stewart, M.D., Bazer, F.W., Spencer, T.E., 2001. Interferon regulatory factor-two restricts expression of interferon-stimulated genes to the endometrial stroma and glandular epithelium of the ovine uterus. *Biol. Reprod.* 65, 1038–1049. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.4.1038>

- Choi, Y., Johnson, G.A., Spencer, T.E., Bazer, F.W., 2003. Pregnancy and interferon tau regulate major histocompatibility complex class I and beta2-microglobulin expression in the ovine uterus. *Biol. Reprod.* 68, 1703–1710. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.012708>
- Choi, Y.H., Roasa, L.M., Love, C.C., Varner, D.D., Brinsko, S.P., Hinrichs, K., 2004. Blastocyst Formation Rates In Vivo and In Vitro of In Vitro-Matured Equine Oocytes Fertilized by Intracytoplasmic Sperm Injection1. *Biol. Reprod.* 70, 1231–1238. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.023903>
- Clemente, M., de La Fuente, J., Fair, T., Al Naib, A., Gutierrez-Adan, A., Roche, J.F., Rizos, D., Lonergan, P., 2009. Progesterone and conceptus elongation in cattle: a direct effect on the embryo or an indirect effect via the endometrium? *REPRODUCTION* 138, 507–517. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0152>
- Concannon, P., 2009. Endocrinologic Control of Normal Canine Ovarian Function. *Reprod. Domest. Anim.* 44, 3–15. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01414.x>
- Concannon, P., 1977. Changes in LH, Progesterone and Sexual Behavior Associated with Preovulatory Luteinization in the Bitch. *Biol. Reprod.* 17, 604–613. <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.4.604>
- Concannon, P., Tsutsui, T., Shille, V., 2001. Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 57, 169–179.
- Concannon, P.W., 2011. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 124, 200–210. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.028>
- Concannon, P.W., 1993. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 47, 3–27.
- Condic, M.L., 2014. Totipotency: What It Is and What It Is Not. *Stem Cells Dev.* 23, 796–812. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0364>
- Coy, P., García-Vázquez, F.A., Visconti, P.E., Avilés, M., 2012. Roles of the oviduct in mammalian fertilization. *REPRODUCTION* 144, 649–660. <https://doi.org/10.1530/REP-12-0279>
- Cuasnicú, P.S., Da Ros, V.G., Weigel Muñoz, M., Cohen, D.J., 2016. Acrosome Reaction as a Preparation for Gamete Fusion, in: Buffone, M.G. (Ed.), *Sperm Acrosome Biogenesis and Function During Fertilization*, Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. Springer International Publishing, Cham, pp. 159–172. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30567-7_9
- Davis, B.K., 1981. Timing of fertilization in mammals: sperm cholesterol/phospholipid ratio as a determinant of the capacitation interval. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 78, 7560–7564. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.12.7560>
- de Ruijter-Villani, M., van Tol, H.T.A., Stout, T.A.E., 2015. Effect of pregnancy on endometrial expression of luteolytic pathway components in the mare. *Reprod. Fertil. Dev.* 27, 834. <https://doi.org/10.1071/RD13381>
- Diskin, M., Morris, D., 2008. Embryonic and Early Foetal Losses in Cattle and Other Ruminants. *Reprod. Domest. Anim.* 43, 260–267. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01171.x>
- Dixon, R.E., Hwang, S.J., Kim, B.H., Sanders, K.M., Ward, S.M., 2019. Myosalpinx Contractions Are Essential for Egg Transport Along the Oviduct and Are Disrupted in

- Reproductive Tract Diseases, in: Hashitani, H., Lang, R.J. (Eds.), *Smooth Muscle Spontaneous Activity*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer Singapore, Singapore, pp. 265–294. https://doi.org/10.1007/978-981-13-5895-1_11
- Dorniak, P., Bazer, F.W., Spencer, T.E., 2013. *PHYSIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY SYMPOSIUM: Biological role of interferon tau in endometrial function and conceptus elongation*. *J. Anim. Sci.* 91, 1627–1638. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5845>
- Dorniak, P., Bazer, F.W., Spencer, T.E., 2011. *Prostaglandins Regulate Conceptus Elongation and Mediate Effects of Interferon Tau on the Ovine Uterine Endometrium*. *Biol. Reprod.* 84, 1119–1127. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.089979>
- Douglas, R.H., Ginther, O.J., 1976. *Concentration of prostaglandins F in uterine venous plasma of anesthetized mares during the estrous cycle and early pregnancy*. *Prostaglandins* 11, 251–260. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(76\)90148-9](https://doi.org/10.1016/0090-6980(76)90148-9)
- Douglas, R.H., Ginther, O.J., 1975. *Route of prostaglandin F₂alpha injection and luteolysis in mares (38519)*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y.* N 148, 263–269.
- Douglas, R.H., Ginther, O.J., 1973. *Luteolysis following a single injection of prostaglandin F₂alpha in sheep*. *J. Anim. Sci.* 37, 990–993. <https://doi.org/10.2527/jas1973.374990x>
- Ealy, A.D., Eroh, M.L., Sharp, D.C., 2010. *Prostaglandin H synthase Type 2 is differentially expressed in endometrium based on pregnancy status in pony mares and responds to oxytocin and conceptus secretions in explant culture*. *Anim. Reprod. Sci.* 117, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2009.03.014>
- Evans, J.P., 2012. *Sperm-Egg Interaction*. *Annu. Rev. Physiol.* 74, 477–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153339>
- Flesch, F.M., Brouwers, J.F.H.M., Nievelstein, P.F.E.M., Verkleij, A.J., van Golde, L.M.G., Colenbrander, B., Gadella, B.M., 2001. *Bicarbonate stimulated phospholipid scrambling induces cholesterol redistribution and enables cholesterol depletion in the sperm plasma membrane*. *J. Cell Sci.* 114, 3543–3555. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.19.3543>
- Flint, A.P., Burton, R.D., Gadsby, J.E., Saunders, P.T., Heap, R.B., 1978. *Blastocyst oestrogen synthesis and the maternal recognition of pregnancy*. *Ciba Found. Symp.* 209–238. <https://doi.org/10.1002/9780470720479.ch10>
- Forde, N., Carter, F., Spencer, T.E., Bazer, F.W., Sandra, O., Mansouri-Attia, N., Okumu, L.A., McGettigan, P.A., Mehta, J.P., McBride, R., O’Gaora, P., Roche, J.F., Lonergan, P., 2011. *Conceptus-induced changes in the endometrial transcriptome: how soon does the cow know she is pregnant?* *Biol. Reprod.* 85, 144–156. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.090019>
- Freeman, D.A., Weber, J.A., Geary, R.T., Woods, G.L., 1991. *Time of embryo transport through the mare oviduct*. *Theriogenology* 36, 823–830. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(91\)90348-H](https://doi.org/10.1016/0093-691X(91)90348-H)
- Fusi, F.M., Bernocchi, N., Ferrari, A., Bronson, R.A., 1996. *Integrins and adhesion molecules: Is vitronectin the velcro that binds the gametes together?* *Mol. Hum. Reprod.* 2, 859–866. <https://doi.org/10.1093/molehr/2.11.859>
- Fusi, J., Veronesi, M., 2022. *Canine parturition: what is known about the hormonal setting?* *Domest. Anim. Endocrinol.* 78, 106687. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2021.106687>
- Gadella, B.M., Harrison, R.A., 2000. *The capacitating agent bicarbonate induces protein kinase*

A-dependent changes in phospholipid transbilayer behavior in the sperm plasma membrane. *Development* 127, 2407–2420. <https://doi.org/10.1242/dev.127.11.2407>

Gadella, B.M., Rathi, R., Brouwers, J.F.H.M., Stout, T.A.E., Colenbrander, B., 2001. Capacitation and the acrosome reaction in equine sperm. *Anim. Reprod. Sci.* 68, 249–265. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(01\)00161-0](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(01)00161-0)

Garrett, J.E., Geisert, R.D., Zavy, M.T., Morgan, G.L., 1988. Evidence for maternal regulation of early conceptus growth and development in beef cattle. *Reproduction* 84, 437–446. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0840437>

Geisert, R.D., Bazer, F.W. (Eds.), 2015. Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals, *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3>

Gifford, C.A., Racicot, K., Clark, D.S., Austin, K.J., Hansen, T.R., Lucy, M.C., Davies, C.J., Ott, T.L., 2007. Regulation of Interferon-Stimulated Genes in Peripheral Blood Leukocytes in Pregnant and Bred, Nonpregnant Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 90, 274–280. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(07\)72628-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)72628-0)

Ginther, O.J., 2021. Equine embryo mobility. A game changer. *Theriogenology* 174, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.08.006>

Ginther, O.J., 2010. Dynamic physical interactions between the equine embryo and uterus. *Equine Vet. J.* 17, 41–47. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1985.tb04592.x>

Ginther, O.J., 1998. Equine Pregnancy: Physical Interactions Between the Uterus and Conceptus 32.

Ginther, O.J., 1984. Intrauterine movement of the early conceptus in barren and postpartum mares. *Theriogenology* 21, 633–644. [https://doi.org/10.1016/0093-691x\(84\)90448-5](https://doi.org/10.1016/0093-691x(84)90448-5)

Ginther, O.J., 1983a. Fixation and orientation of the early equine conceptus. *Theriogenology* 19, 613–623. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(83\)90181-4](https://doi.org/10.1016/0093-691X(83)90181-4)

Ginther, O.J., 1983b. Mobility of the early equine conceptus. *Theriogenology* 19, 603–611. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(83\)90180-2](https://doi.org/10.1016/0093-691X(83)90180-2)

Godkin, J.D., Bazer, F.W., Moffatt, J., Sessions, F., Roberts, R.M., 1982. Purification and properties of a major, low molecular weight protein released by the trophoblast of sheep blastocysts at day 13–21. *J. Reprod. Fertil.* 65, 141–150. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0650141>

Godkin, J.D., Bazer, F.W., Thatcher, W.W., Roberts, R.M., 1984. Proteins released by cultured Day 15–16 conceptuses prolong luteal maintenance when introduced into the uterine lumen of cyclic ewes. *J. Reprod. Fertil.* 71, 57–64. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0710057>

Gómez, E., Muñoz, M., 2015. Multiple-embryo transfer for studying very early maternal–embryo interactions in cattle. *REPRODUCTION* 150, R35–R43. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0465>

Gonçalves, R., Staros, A., Killian, G., 2008. Oviductal Fluid Proteins Associated with the Bovine Zona Pellucida and the Effect on *In Vitro* Sperm-Egg Binding, Fertilization and Embryo Development. *Reprod. Domest. Anim.* 43, 720–729. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2007.00978.x>

Gram, A., Fox, B., Büchler, U., Boos, A., Hoffmann, B., Kowalewski, M.P., 2014. Canine Placental Prostaglandin E2 Synthase: Expression, Localization, and Biological Functions in

- Providing Substrates for Prepartum PGF₂α Synthesis¹. *Biol. Reprod.* 91. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.122929>
- Graubner, F.R., Tavares Pereira, M., Boos, A., Kowalewski, M.P., 2020. Canine decidualization *in vitro*: extracellular matrix modification, progesterone mediated effects and selective blocking of prostaglandin E₂ receptors. *J. Reprod. Dev.* 66, 319–329. <https://doi.org/10.1262/jrd.2019-157>
- Gray, C.A., Taylor, K.M., Ramsey, W.S., Hill, J.R., Bazer, F.W., Bartol, F.F., Spencer, T.E., 2001. Endometrial Glands Are Required for Preimplantation Conceptus Elongation and Survival¹. *Biol. Reprod.* 64, 1608–1613. <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.6.1608>
- Guillomot, M., Guay, P., 1982. Ultrastructural features of the cell surfaces of uterine and trophoblastic epithelia during embryo attachment in the cow. *Anat. Rec.* 204, 315–322. <https://doi.org/10.1002/ar.1092040404>
- Guillomot, M., Michel, C., Gaye, P., Charlier, N., Trojan, J., Martal, J., 1990. Cellular localization of an embryonic interferon, ovine trophoblastin and its mRNA in sheep embryos during early pregnancy. *Biol. Cell* 68, 205–211. [https://doi.org/10.1016/0248-4900\(90\)90309-9](https://doi.org/10.1016/0248-4900(90)90309-9)
- Gupta, S.K., Bhandari, B., 2011. Acrosome reaction: relevance of zona pellucida glycoproteins. *Asian J. Androl.* 13, 97–105. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.72>
- Han, H., Austin, K.J., Rempel, L.A., Hansen, T.R., 2006. Low blood ISG15 mRNA and progesterone levels are predictive of non-pregnant dairy cows. *J. Endocrinol.* 191, 505–512. <https://doi.org/10.1677/joe.1.07015>
- Hansen, T.R., Henkes, L.K., Ashley, R.L., Bott, R.C., Antoniazzi, A.Q., Han, H., 2010. Endocrine actions of interferon-tau in ruminants. *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* 67, 325–340. <https://doi.org/10.7313/upo9781907284991.026>
- Hansen, T.R., Kazemi, M., Keisler, D.H., Malathy, P.-V., Imakawa, K., Roberts, R.M., 1989. Complex Binding of the Embryonic Interferon, Ovine Trophoblast Protein-1, to Endometrial Receptors. *J. Interferon Res.* 9, 215–225. <https://doi.org/10.1089/jir.1989.9.215>
- Hansen, T.R., Sinedino, L.D.P., Spencer, T.E., 2017. Paracrine and endocrine actions of interferon tau (IFNT). *Reproduction* 154, F45–F59. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0315>
- Harrison, R.A.P., Miller, N.G.A., 2000. cAMP-dependent protein kinase control of plasma membrane lipid architecture in boar sperm. *Mol. Reprod. Dev.* 55, 220–228. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2795\(200002\)55:2<220::AID-MRD12>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2795(200002)55:2<220::AID-MRD12>3.0.CO;2-I)
- He, Z.-Y., Brakebusch, C., Fässler, R., Kreidberg, J.A., Primakoff, P., Myles, D.G., 2003. None of the integrins known to be present on the mouse egg or to be ADAM receptors are essential for sperm–egg binding and fusion. *Dev. Biol.* 254, 226–237. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(02\)00043-X](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(02)00043-X)
- Helmer, S.D., Hansen, P.J., Anthony, R.V., Thatcher, W.W., Bazer, F.W., Roberts, R.M., 1987. Identification of bovine trophoblast protein-1, a secretory protein immunologically related to ovine trophoblast protein-1. *J. Reprod. Fertil.* 79, 83–91. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0790083>
- Hoffmann, B., Hoveler, R., Hasan, S.H., Failing, K., 1992. Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. *Reproduction* 96, 837–845. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0960837>
- Hollingsworth, M.A., Swanson, B.J., 2004. Mucins in cancer: protection and control of the cell

surface. *Nat. Rev. Cancer* 4, 45–60. <https://doi.org/10.1038/nrc1251>

Holst, P.A., Phemister, R.D., 1971. The Prenatal Development of the Dog: Preimplantation Events I. *Biol. Reprod.* 5, 194–206. <https://doi.org/10.1093/biolreprod/5.2.194>

Holt, W.V., Fazeli, A., 2016. Sperm Storage in the Female Reproductive Tract. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 4, 291–310. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111350>

Horteloup, M.P., Threlfall, W.R., Funk, J.A., 2005. The early conception factor (ECFTM) lateral flow assay for non-pregnancy determination in the mare. *Theriogenology* 64, 1061–1071. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.02.012>

Hung, P., Suarez, S., 2010. Regulation of sperm storage and movement in the ruminant oviduct. *Reprod. Domest. Rumin.* 7, 255–264. <https://doi.org/10.5661/RDR-VII-257>

Hyttel, P. (Ed.), 2010. *Essentials of domestic animal embryology*. Saunders/Elsevier, Edinburgh ; New York.

Ickowicz, D., Finkelstein, M., Breitbart, H., 2012. Mechanism of sperm capacitation and the acrosome reaction: role of protein kinases. *Asian J. Androl.* 14, 816–821. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.81>

Imakawa, K., Anthony, R.V., Kazemi, M., Marotti, K.R., Polites, H.G., Roberts, R.M., 1987. Interferon-like sequence of ovine trophoblast protein secreted by embryonic trophoblast. *Nature* 330, 377–379. <https://doi.org/10.1038/330377a0>

Jegou, A., Ziyat, A., Barraud-Lange, V., Perez, E., Wolf, J.P., Pincet, F., Gourier, C., 2011. CD9 tetraspanin generates fusion competent sites on the egg membrane for mammalian fertilization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 10946–10951. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017400108>

Johnson, G.A., Spencer, T.E., Hansen, T.R., Austin, K.J., Burghardt, R.C., Bazer, F.W., 1999. Expression of the Interferon Tau Inducible Ubiquitin Cross-Reactive Protein in the Ovine Uterus I. *Biol. Reprod.* 61, 312–318. <https://doi.org/10.1095/biolreprod61.1.312>

Johnson, M.H., Everitt, B.J., Leroy, F., 2002. *Reproduction, Sciences médicales*. De Boeck université, Paris Bruxelles.

Johnson, M.H., Johnson, M.H., 2013. *Essential reproduction*. Wiley-Blackwell, Chichester, U.K.

Kastelic, J.P., Adams, G.P., Ginther, O.J., 1987. Role of progesterone in mobility, fixation, orientation, and survival of the equine embryonic vesicle. *Theriogenology* 27, 655–663. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90059-8](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90059-8)

Kautz, E., Gram, A., Aslan, S., Ay, S.S., Selçuk, M., Kanca, H., Koldaş, E., Akal, E., Karakaş, K., Findik, M., Boos, A., Kowalewski, M.P., 2014. Expression of genes involved in the embryo–maternal interaction in the early-pregnant canine uterus. *REPRODUCTION* 147, 703–717. <https://doi.org/10.1530/REP-13-0648>

Kindahl, H., Knudsen, O., Madej, A., Edqvist, L.E., 1982. Progesterone, prostaglandin F-2 alpha, PMSG and oestrone sulphate during early pregnancy in the mare. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 32, 353–359.

Klein, C., 2016. Novel equine conceptus–endometrial interactions on Day 16 of pregnancy based on RNA sequencing. *Reprod. Fertil. Dev.* 28, 1712. <https://doi.org/10.1071/RD14489>

- Klein, C., 2015. Pregnancy Recognition and Implantation of the Conceptus in the Mare, in: Geisert, R.D., Bazer, F.W. (Eds.), Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals, Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. Springer International Publishing, Cham, pp. 165–188. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_9
- Komiyama, J., Nishimura, R., Lee, H.-Y., Sakumoto, R., Tetsuka, M., Acosta, T.J., Skarzynski, D.J., Okuda, K., 2008. Cortisol Is a Suppressor of Apoptosis in Bovine Corpus Luteum1. *Biol. Reprod.* 78, 888–895. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.065656>
- Kowalewski, M., Hoffmann, B., 2007. Molecular Cloning and Expression of StAR Protein in the Canine Corpus Luteum During Dioestrus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 116, 158–161. <https://doi.org/10.1055/s-2007-992121>
- Kowalewski, M.P., 2014. Luteal regression vs. prepartum luteolysis: Regulatory mechanisms governing canine corpus luteum function. *Reprod. Biol.* 14, 89–102. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2013.11.004>
- Kowalewski, M.P., Beceriklisoy, H.B., Aslan, S., Agaoglu, A.R., Hoffmann, B., 2009. Time related changes in luteal prostaglandin synthesis and steroidogenic capacity during pregnancy, normal and antiprogesterin induced luteolysis in the bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 116, 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.12.011>
- Kowalewski, M.P., Beceriklisoy, H.B., Pfarrer, C., Aslan, S., Kindahl, H., Küçükaslan, I., Hoffmann, B., 2010. Canine placenta: a source of prepartal prostaglandins during normal and antiprogesterin-induced parturition. *REPRODUCTION* 139, 655–664. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0140>
- Kowalewski, Mariusz P., Gram, A., Kautz, E., Graubner, F.R., 2015. The Dog: Nonconformist, Not Only in Maternal Recognition Signaling, in: Geisert, R.D., Bazer, F.W. (Eds.), Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals, Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. Springer International Publishing, Cham, pp. 215–237. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_11
- Kowalewski, M.P., Ihle, S., Siemieniuch, M.J., Gram, A., Boos, A., Zduńczyk, S., Fingerhut, J., Hoffmann, B., Schuler, G., Jurczak, A., Domośławska, A., Janowski, T., 2015. Formation of the early canine CL and the role of prostaglandin E2 (PGE2) in regulation of its function: An in vivo approach. *Theriogenology* 83, 1038–1047. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.12.006>
- Kowalewski, M.P., Mason, J.I., Howie, A.F., Morley, S.D., Schuler, G., Hoffmann, B., 2006. Characterization of the canine 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and its expression in the corpus luteum during diestrus. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 101, 254–262. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.06.029>
- Kowalewski, M.P., Mutembei, H.M., Hoffmann, B., 2008. Canine prostaglandin F2 α receptor (FP) and prostaglandin F2 α synthase (PGFS): Molecular cloning and expression in the corpus luteum. *Anim. Reprod. Sci.* 107, 161–175. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2007.06.026>
- Kowalewski, M.P., Tavares Pereira, M., Kazemian, A., 2020. Canine conceptus-maternal communication during maintenance and termination of pregnancy, including the role of species-specific decidualization. *Theriogenology* 150, 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.082>
- Large, M.J., DeMayo, F.J., 2012. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Mol. Cell. Endocrinol.* 358, 155–165.

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.027>

Lee, H.-Y., Acosta, T.J., Tanikawa, M., Sakumoto, R., Komiyama, J., Tasaki, Y., Piskula, M., Skarzynski, D.J., Tetsuka, M., Okuda, K., 2007. The role of glucocorticoid in the regulation of prostaglandin biosynthesis in non-pregnant bovine endometrium. *J. Endocrinol.* 193, 127–135. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06975>

Leese, H.J., 2012. Metabolism of the preimplantation embryo: 40 years on. *REPRODUCTION* 143, 417–427. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0484>

Lefebvre, Rejean, Chenoweth, P.J., Drost, M., LeClear, C.T., MacCubbin, M., Dutton, J.T., Suarez, S.S., 1995. Characterization of the Oviductal Sperm Reservoir in Cattle. *Biol. Reprod.* 53, 1066–1074. <https://doi.org/10.1095/biolreprod53.5.1066>

Lefebvre, R., DeMott, R.R., Suarez, S.S., Samper, J.C., 1995. Specific Inhibition of Equine Sperm Binding to Oviductal Epithelium 8.

Leith, G. S. and Ginther, O. J. (1984) Characterization of intra- uterine mobility of the early equine conceptus. *Theriogenology* 22, 40 1-408.

Lemley, C.O., Camacho, L.E., Vonnahme, K.A., 2014. Maternal Recognition and Physiology of Pregnancy, in: Hopper, R.M. (Ed.), *Bovine Reproduction*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, pp. 245–256. <https://doi.org/10.1002/9781118833971.ch25>

Leung, S.T., Wathes, D.C., 2000. Oestradiol regulation of oxytocin receptor expression in cyclic bovine endometrium. *J. Reprod. Fertil.* 119, 287–292.

Li, L., Zheng, P., Dean, J., 2010. Maternal control of early mouse development. *Development* 137, 859–870. <https://doi.org/10.1242/dev.039487>

Luz, M.R., Bertan, C.M., Binelli, M., Lopes, M.D., 2006. Plasma concentrations of 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F₂-alpha (PGFM), progesterone and estradiol in pregnant and nonpregnant diestrus cross-bred bitches. *Theriogenology* 66, 1436–1441. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.01.036>

MacKinnon, A.O. (Ed.), 1993. *Equine reproduction*. Lea & Febiger, Philadelphia.

Martal, J., Lacroix, M.C., Loudes, C., Saunier, M., Wintenberger-Torrès, S., 1979. Trophoblastin, an antiluteolytic protein present in early pregnancy in sheep. *J. Reprod. Fertil.* 56, 63–73. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0560063>

Mason, K., Liu, Z., Aguirre-Lavin, T., Beaujean, N., 2012. Chromatin and epigenetic modifications during early mammalian development. *Anim. Reprod. Sci.* 134, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2012.08.010>

Matt Lucy and Scott Poock, 2012. Pregnancy determination by palpation and beyond.

Mcdowell, K.J., Sharp, D.C., Grubaugh, W., Thatcher, W.W., Wilcox, C.J., 1988. Restricted Conceptus Mobility Results in Failure of Pregnancy Maintenance in Mares. *Biol. Reprod.* 39, 340–348. <https://doi.org/10.1095/biolreprod39.2.340>

McGeady, T.A. (Ed.), 2006. *Veterinary embryology*. Blackwell Pub, Oxford ; Ames, Iowa.

Mihajlović, A.I., Bruce, A.W., 2017. The first cell-fate decision of mouse preimplantation embryo development: integrating cell position and polarity. *Open Biol.* 7, 170210. <https://doi.org/10.1098/rsob.170210>

- Miller, D.J., 2018. Review: The epic journey of sperm through the female reproductive tract. *Animal* 12, s110–s120. <https://doi.org/10.1017/S1751731118000526>
- Mondal, S., Mor, A., Reddy, I.J., 2017. Factors/Genes in Maternal Recognition of Pregnancy, in: *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier, pp. 597–630. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63660-7.00023-1>
- Mondéjar, I., Acuña, O., Izquierdo-Rico, M., Coy, P., Avilés, M., 2012. The Oviduct: Functional Genomic and Proteomic Approach: Transcriptome and Proteome of the Oviduct. *Reprod. Domest. Anim.* 47, 22–29. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02027.x>
- Monniaux, D., Caraty, A., Clement, F., Dalbies-Tran, R., Dupont, J., Fabre, S., Gerard, N., Mermillod, P., Monget, P., Uzbekova, S., 2009. Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. *INRAE Prod. Anim.* 22, 59–76. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2009.22.2.3335>
- Montiel, J.F., Kaune, H., Maliqueo, M., 2013. Maternal-fetal unit interactions and eutherian neocortical development and evolution. *Front. Neuroanat.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00022>
- Moor, R.M., Rowson, L.E., 1966. The corpus luteum of the sheep: functional relationship between the embryo and the corpus luteum. *J. Endocrinol.* 34, 233–239. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0340233>
- Morris, L.H.A., 2018. The development of in vitro embryo production in the horse. *Equine Vet. J.* 50, 712–720. <https://doi.org/10.1111/evj.12839>
- Nagaoka, K., Nojima, H., Watanabe, F., Chang, K.-T., Christenson, R.K., Sakai, S., Imakawa, K., 2003. Regulation of Blastocyst Migration, Apposition, and Initial Adhesion by a Chemokine, Interferon γ -inducible Protein 10 kDa (IP-10), during Early Gestation. *J. Biol. Chem.* 278, 29048–29056. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300470200>
- Nagashima, J.B., Travis, A.J., Songsasen, N., 2019. The Domestic Dog Embryo: In Vitro Fertilization, Culture, and Transfer, in: Herrick, J.R. (Ed.), *Comparative Embryo Culture, Methods in Molecular Biology*. Springer New York, New York, NY, pp. 247–267. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9566-0_18
- Nakamura, K., Kusama, K., Bai, R., Sakurai, T., Isuzugawa, K., Godkin, J.D., Suda, Y., Imakawa, K., 2016. Induction of IFNT-Stimulated Genes by Conceptus-Derived Exosomes during the Attachment Period. *PLOS ONE* 11, e0158278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158278>
- Nassar, A.F., Hollenberg, P.F., Scatina, J. (Eds.), 2009. *Drug metabolism handbook: concepts and applications*. Wiley, Hoboken, N.J.
- Nishigaki, T., González-Cota, A.L., Orta Salazar, G.J., 2014. CatSper in Male Infertility, in: Weiss, N., Koschak, A. (Eds.), *Pathologies of Calcium Channels*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 713–728. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40282-1_34
- Nohr, B., Hoffmann, B., Steinetz, B.E., 1993. Investigation of the endocrine control of parturition in the dog by application of an antigestagen. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 47, 542–543.
- Norris, D.O., Lopez, K.H., 2011. *Hormones and reproduction of vertebrates*. Academic Press, Amsterdam Boston Paris.
- 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. <https://doi.org/10.1242/dev.025494>
- Oriol, J.G., 1994. The equine embryonic capsule: practical implications of recent research. *Equine Vet. J.* 26, 184–186. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1994.tb04366.x>
- Oriol, J.G., Betteridge, K.J., Clarke, A.J., Sharom, F.J., 1993. Mucin-like glycoproteins in the equine embryonic capsule. *Mol. Reprod. Dev.* 34, 255–265. <https://doi.org/10.1002/mrd.1080340305>
- Parent, J., Chapdelaine, P., Sirois, J., Fortier, M.A., 2002. Expression of microsomal prostaglandin E synthase in bovine endometrium: coexpression with cyclooxygenase type 2 and regulation by interferon-tau. *Endocrinology* 143, 2936–2943. <https://doi.org/10.1210/endo.143.8.8969>
- Parrish, J.J., Susko-Parrish, L., First, N.L., 1989. Capacitation of Bovine Sperm by Heparin: Inhibitory Effect of Glucose and Role of Intracellular pH 17.
- Poyser, N.L., Walker, F.M., 1978. Antiluteolytic effect of the embryo. *Ciba Found. Symp.* 261–292. <https://doi.org/10.1002/9780470720479.ch12>
- Pretzer, S.D., 2008. Canine embryonic and fetal development: A review. *Theriogenology* 70, 300–303. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.029>
- Raheem, K.A., 2017. An insight into maternal recognition of pregnancy in mammalian species. *J. Saudi Soc. Agric. Sci.* 16, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2015.01.002>
- Reynaud, K., Fontbonne, A., Marseloo, N., Viaris de Lesegno, C., Saint-Dizier, M., Chastant-Maillard, S., 2006. In vivo canine oocyte maturation, fertilization and early embryogenesis: A review. *Theriogenology* 66, 1685–1693. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.01.049>
- Reynaud, K., Fontbonne, A., Marseloo, N., Viaris de Lesegno, C., Thoumire, S., Chastant-Maillard, S., 2005. Maturation ovocyttaire, fécondation et développement embryonnaire chez la chienne. *Bull. Académie Vét. Fr.* 158, 167–172. <https://doi.org/10.4267/2042/47765>
- Rijsselaere, T., Van Soom, A., Van Cruchten, S., Coryn, M., Görtz, K., Maes, D., de Kruif, A., 2004. Sperm distribution in the genital tract of the bitch following artificial insemination in relation to the time of ovulation. *Reproduction* 128, 801–811. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00273>
- Roberts, R.M., 1991. A role for interferons in early pregnancy. *BioEssays News Rev. Mol. Cell. Dev. Biol.* 13, 121–126. <https://doi.org/10.1002/bies.950130305>
- Roberts, R.M., Chen, Y., Ezashi, T., Walker, A.M., 2008. Interferons and the maternal–conceptus dialog in mammals. *Semin. Cell Dev. Biol.* 19, 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2007.10.007>
- Roberts, R.M., Cross, J.C., Leaman, D.W., 1992. Interferons as Hormones of Pregnancy 13, 21.
- Robinson, R.S., Fray, M.D., Wathes, D.C., Lamming, G.E., Mann, G.E., 2006. In vivo expression of interferon tau mRNA by the embryonic trophoblast and uterine concentrations of interferon tau protein during early pregnancy in the cow. *Mol. Reprod. Dev.* 73, 470–474. <https://doi.org/10.1002/mrd.20431>
- Robinson, R.S., Mann, G.E., Lamming, G.E., Wathes, D.C., 2001. Expression of oxytocin,

oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows. *Reprod. Camb. Engl.* 122, 965–979.

Rodriguez-Martinez, H., 2007. Role of the oviduct in sperm capacitation. *Theriogenology* 68, S138–S146. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.03.018>

Romero, J.J., Antoniazzi, A.Q., Nett, T.M., Ashley, R.L., Webb, B.T., Smirnova, N.P., Bott, R.C., Bruemmer, J.E., Bazer, F.W., Anthony, R.V., Hansen, T.R., 2015. Temporal Release, Paracrine and Endocrine Actions of Ovine Conceptus-Derived Interferon-Tau During Early Pregnancy. *Biol. Reprod.* 93. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.132860>

Ross, G.T., 1978. Human chorionic gonadotropin and maternal recognition of pregnancy. *Ciba Found. Symp.* 191–208. <https://doi.org/10.1002/9780470720479.ch9>

Rowson, L.E., Moor, R.M., 1967. The influence of embryonic tissue homogenate infused into the uterus, on the life-span of the corpus luteum in the sheep. *J. Reprod. Fertil.* 13, 511–516. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0130511>

Saint-Dizier, M., Chastant-Maillard, S., 2014a. *La reproduction animale et humaine*, Collection Synthèses. Éditions Quae, Versailles.

Sakumoto, R., Hayashi, K.-G., Fujii, S., Kanahara, H., Hosoe, M., Furusawa, T., Kizaki, K., 2017. Possible Roles of CC- and CXC-Chemokines in Regulating Bovine Endometrial Function during Early Pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 742. <https://doi.org/10.3390/ijms18040742>

Santi, C.M., Martínez-López, P., de la Vega-Beltrán, J.L., Butler, A., Alisio, A., Darszon, A., Salkoff, L., 2010. The SLO3 sperm-specific potassium channel plays a vital role in male fertility. *FEBS Lett.* 584, 1041–1046. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.02.005>

Satterfield, M.C., Dunlap, K.A., Hayashi, K., Burghardt, R.C., Spencer, T.E., Bazer, F.W., 2007. Tight and Adherens Junctions in the Ovine Uterus: Differential Regulation by Pregnancy and Progesterone. *Endocrinology* 148, 3922–3931. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0321>

Schäfer-Somi, S., Beceriklisoy, H., Budik, S., Kanca, H., Aksoy, O., Polat, B., Cetin, Y., Ay, S., Aslan, S., 2008. Expression of Genes in the Canine Pre-implantation Uterus and Embryo: Implications for an Active Role of the Embryo Before and During Invasion. *Reprod. Domest. Anim.* 43, 656–663. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2007.00966.x>

Schatten, H., Constantinescu, G.M. (Eds.), 2007. *Comparative Reproductive Biology*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. <https://doi.org/10.1002/9780470390290>

Schoenwolf, G.C., Smith, J.L., 1999. Gastrulation and Early Mesodermal Patterning in Vertebrates, in: *Developmental Biology Protocols*. Humana Press, New Jersey, pp. 113–125. <https://doi.org/10.1385/1-59259-685-1:113>

Sharp, D.C., 2000. The early fetal life of the equine conceptus. *Anim. Reprod. Sci.* 60–61, 679–689. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(00\)00138-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00138-X)

Sharp, D.C., McDowell, K.J., Weithenauer, J., Thatcher, W.W., 1989. The continuum of events leading to maternal recognition of pregnancy in mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 37, 101–107.

Sharp, D. C., McDowell, K.J. Weithenauer, K. Franklin, M. Mirando, F. W. Bazer, 1989. Is an interferon-like protein involved in maternal recognition of pregnancy in mares ? *Equine veterinary journal (Suppl. 8)*, 7-9

Sharp, D.C., Thatcher, M.-J., Salute, M.E., Fuchs, A.-R., 1997. Relationship between

- endometrial oxytocin receptors and oxytocin-induced prostaglandin F₂ release during the oestrous cycle and early pregnancy in pony mares. *Reproduction* 109, 137–144. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1090137>
- Short, R.V., 1978. When a conception fails to become a pregnancy. *Ciba Found. Symp.* 377–394. <https://doi.org/10.1002/9780470720479.ch16>
- Shrestha, H.K., Beg, M.A., Burnette, R.R., Ginther, O.J., 2012. Plasma Clearance and Half-Life of Prostaglandin F₂alpha: A Comparison Between Mares and Heifers¹. *Biol. Reprod.* 87. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.100776>
- Simões-Costa, M., Bronner, M.E., 2013. Insights into neural crest development and evolution from genomic analysis. *Genome Res.* 23, 1069–1080. <https://doi.org/10.1101/gr.157586.113>
- Smith, T.T., Yanagimachi, R., 1991. Attachment and release of spermatozoa from the caudal isthmus of the hamster oviduct. *Reproduction* 91, 567–573. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0910567>
- Solnica-Krezel, L., Sepich, D.S., 2012. Gastrulation: Making and Shaping Germ Layers. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 28, 687–717. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154043>
- Spencer, T.E., Bazer, F.W., 1992. Ovine interferon tau suppresses transcription of the estrogen receptor and oxytocin receptor genes in the ovine endometrium 4.
- Spencer, T.E., Forde, N., Dorniak, P., Hansen, T.R., Romero, J.J., Lonergan, P., 2013. Conceptus-derived prostaglandins regulate gene expression in the endometrium prior to pregnancy recognition in ruminants. *REPRODUCTION* 146, 377–387. <https://doi.org/10.1530/REP-13-0165>
- Spencer, T.E., Forde, N., Lonergan, P., 2017. Insights into conceptus elongation and establishment of pregnancy in ruminants. *Reprod. Fertil. Dev.* 29, 84. <https://doi.org/10.1071/RD16359>
- Spencer, T.E., Hansen, T.R., 2015. Implantation and Establishment of Pregnancy in Ruminants, in: Geisert, R.D., Bazer, F.W. (Eds.), *Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals, Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 105–135. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_7
- Starbuck, G.R., Stout, T.A.E., Lamming, G.E., Allen, W.R., Flint, A.P.F., 1998. Endometrial oxytocin receptor and uterine prostaglandin secretion in mares during the oestrous cycle and early pregnancy. *Reproduction* 113, 173–179. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1130173>
- Stewart, H.J., McCann, S.H., Barker, P.J., Lee, K.E., Lamming, G.E., Flint, A.P., 1987. Interferon sequence homology and receptor binding activity of ovine trophoblast antiluteolytic protein. *J. Endocrinol.* 115, R13-15. <https://doi.org/10.1677/joe.0.115r013>
- Stival, C., Puga Molina, L. del C., Paudel, B., Buffone, M.G., Visconti, P.E., Krapf, D., 2016. Sperm Capacitation and Acrosome Reaction in Mammalian Sperm, in: Buffone, M.G. (Ed.), *Sperm Acrosome Biogenesis and Function During Fertilization, Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 93–106. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30567-7_5
- Stout, T., Allen, W., 2002. Prostaglandin E₂ and F₂ alpha production by equine conceptuses and concentrations in conceptus fluids and uterine flushings recovered from early pregnant and dioestrous mares. *Reproduction* 261–268. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1230261>

- Stout, T.A., Lamming, G.E., Allen, W.R., 2000. The uterus as a source of oxytocin in cyclic mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 281–287.
- Stout, T.A.E., 2009. The Early Pregnancy, in: *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. Elsevier, pp. 223–239. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5234-0.00019-2>
- Stout, T.A.E., Meadows, S., Allen, W.R., 2005. Stage-specific formation of the equine blastocyst capsule is instrumental to hatching and to embryonic survival in vivo. *Anim. Reprod. Sci.* 87, 269–281. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.11.009>
- Suarez, S., 2002. Formation of a Reservoir of Sperm in the Oviduct. *Reprod. Domest. Anim.* 37, 140–143. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0531.2002.00346.x>
- Suarez, S.S., 2008. Regulation of sperm storage and movement in the mammalian oviduct. *Int. J. Dev. Biol.* 52, 455–462. <https://doi.org/10.1387/ijdb.072527ss>
- Suarez, S.S., Ho, H.C., 2003. Hyperactivation of mammalian sperm. *Cell. Mol. Biol. Noisy--Gd. Fr.* 49, 351–356.
- Sun, Q.-Y., 2003. Cellular and molecular mechanisms leading to cortical reaction and polyspermy block in mammalian eggs. *Microsc. Res. Tech.* 61, 342–348. <https://doi.org/10.1002/jemt.10347>
- Swegen, A., 2021. Maternal recognition of pregnancy in the mare: does it exist and why do we care? *Reproduction* 161, R139–R155. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0437>
- Takagi, M., Nishimura, K., Oguri, N., Ohnuma, K., Ito, K., Takahashi, J., Yasuda, Y., Miyazawa, K., Sato, K., 1998. Measurement of early pregnancy factor activity for monitoring the viability of the equine embryo. *Theriogenology* 50, 255–262. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(98\)00133-2](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(98)00133-2)
- Teilmann, S.C., Clement, C.A., Thorup, J., Byskov, A.G., Christensen, S.T., 2006. Expression and localization of the progesterone receptor in mouse and human reproductive organs. *J. Endocrinol.* 191, 525–535. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06565>
- Tremoleda, J.L., Stout, T.A.E., Lagutina, I., Lazzari, G., Bevers, M.M., Colenbrander, B., Galli, C., 2003. Effects of In Vitro Production on Horse Embryo Morphology, Cytoskeletal Characteristics, and Blastocyst Capsule Formation. *Biol. Reprod.* 69, 1895–1906. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.018515>
- Troedsson, M.H.T., Liu, I.K.M., Crabo, B.G., 1998. Sperm transport and survival in the mare. *Theriogenology* 49, 905–915. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(98\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(98)00040-5)
- Tsutsui, T., Hori, T., Okazaki, H., Tanaka, A., Shiono, M., Yokosuka, M., Kawakami, E., 2001. Transfer of Canine Embryos at Various Developmental Stages Recovered by Hysterectomy or Surgical Uterine Flushing. *J. Vet. Med. Sci.* 63, 401–405. <https://doi.org/10.1292/jvms.63.401>
- Tulsiani, D.R.P. (Ed.), 2003. *Introduction to Mammalian Reproduction*. Springer US, Boston, MA. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0273-9>
- Ulbrich, S.E., Schulke, K., Groebner, A.E., Reichenbach, H.D., Angioni, C., Geisslinger, G., Meyer, H.H.D., 2009. Quantitative characterization of prostaglandins in the uterus of early pregnant cattle. *REPRODUCTION* 138, 371–382. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0081>
- Ushijima, H., Akiyama, K., Tajima, T., 2009. Transition of Cleavage Divisions During In Vitro Development of Bovine Embryos. *J. Mamm. Ova Res.* 26, 42–47. <https://doi.org/10.1274/jmor.26.42>

- Vallet, J.L., Bazer, F.W., Fliss, M.F., Thatcher, W.W., 1988. Effect of ovine conceptus secretory proteins and purified ovine trophoblast protein-1 on interoestrous interval and plasma concentrations of prostaglandins F-2 alpha and E and of 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F-2 alpha in cyclic ewes. *J. Reprod. Fertil.* 84, 493–504. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0840493>
- Verlhac, M., Lefebvre, C., Terret, M., Pahlavan, G., Rassinier, P., Maro, B., 2001. L'ovocyte de souris et les particularités des divisions méiotiques. *médecine/sciences* 17, 1046. <https://doi.org/10.4267/10608/1819>
- Vernon, M.W., Zavy, M.T., Asquith, R.L., Sharp, D.C., 1981. Prostaglandin F2 α in the Equine Endometrium: Steroid Modulation and Production Capacities During the Estrous Cycle and Early Pregnancy¹. *Biol. Reprod.* 25, 581–589. <https://doi.org/10.1095/biolreprod25.3.581>
- Visconti, P.E., Galantino-Homer, H., Ning, X., Moore, G.D., Valenzuela, J.P., Jorgez, C.J., Alvarez, J.G., Kopf, G.S., 1999. Cholesterol Efflux-mediated Signal Transduction in Mammalian Sperm. *J. Biol. Chem.* 274, 3235–3242. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.5.3235>
- Visconti, P.E., Krapf, D., de la Vega-Beltrán, J.L., Acevedo, J.J., Darszon, A., 2011. Ion channels, phosphorylation and mammalian sperm capacitation. *Asian J. Androl.* 13, 395–405. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.69>
- Wakai, T., Vanderheyden, V., Fissore, R.A., 2011. Ca²⁺ Signaling During Mammalian Fertilization: Requirements, Players, and Adaptations. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 3, a006767–a006767. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006767>
- Weber, J.A., Freeman, D.A., Vanderwall, D.K., Woods, G.L., 1991. Prostaglandin E2 Hastens Oviductal Transport of Equine Embryos¹. *Biol. Reprod.* 45, 544–546. <https://doi.org/10.1095/biolreprod45.4.544>
- Weber, J.A., Woods, G.L., Lichtenwalner, A.B., 1995. Relaxatory Effect of Prostaglandin E2 on Circular Smooth Muscle Isolated from the Equine Oviductal Isthmus¹. *Biol. Reprod.* 52, 125–130. https://doi.org/10.1093/biolreprod/52.monograph_series1.125
- Wilsher, S., Allen, W.R., 2011. Intrauterine administration of plant oils inhibits luteolysis in the mare: Intrauterine plant oils inhibit luteolysis in the mare. *Equine Vet. J.* 43, 99–105. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00131.x>
- Wilsher, S., Gower, S., Allen, W.R. (Twink), 2011. Immunohistochemical localisation of progesterone and oestrogen receptors at the placental interface in mares during early pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* 129, 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2011.11.004>
- Wiltbank, J.N., Casida, L.E., 1956. Alteration of Ovarian Activity by Hysterectomy. *J. Anim. Sci.* 15, 134–140. <https://doi.org/10.2527/jas1956.151134x>
- Wolf, J.-P., Barraud-Lange, V., Ziyat, A., Pont, J.-C., Serres, C., Auer, J., Lefèvre, B., 2011. L'interaction gamétique au cours de la fécondation, in: *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Springer Paris, Paris, pp. 53–62. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0061-5_4
- Xiao, C.W., Murphy, B.D., Sirois, J., Goff, A.K., 1999. Down-regulation of oxytocin-induced cyclooxygenase-2 and prostaglandin F synthase expression by interferon-tau in bovine endometrial cells. *Biol. Reprod.* 60, 656–663. <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.3.656>
- Zavy, M.T., Bazer, F.W., Sharp, D.C., Wilcox, C.J., 1979. Uterine Luminal Proteins in the Cycling Mare. *Biol. Reprod.* 20, 689–698. <https://doi.org/10.1095/biolreprod20.4.689>

Zeng, Y., Clark, E.N., Florman, H.M., 1995. Sperm Membrane Potential: Hyperpolarization during Capacitation Regulates Zona Pellucida-Dependent Acrosomal Secretion. *Dev. Biol.* 171, 554–563. <https://doi.org/10.1006/dbio.1995.1304>

La reconnaissance maternelle de la gestation chez les mammifères domestiques

Auteur

ALGAROTTI Estelle

Résumé

Au début de la gestation, une communication entre l'organisme maternel et le conceptus est mise en place avant l'établissement d'une relation plus intime lors de l'implantation. Pendant sa phase de vie libre, l'embryon signale sa présence à la mère pour favoriser la réceptivité utérine et la synchronisation entre l'unité embryonnaire et l'unité utérine. Diverses voies de transduction sont alors activées pour assurer le maintien de la fonction lutéale et instaurer un ensemble de processus conditionnant le bon déroulement du développement embryonnaire.

Chez la vache, le signal de reconnaissance maternelle de la gestation est de nature protéique puisqu'il s'agit de l'interféron tau. En activant des voies paracrines et endocrines, il inhibe indirectement la lutéolyse et favorise de bonnes conditions de développement embryonnaire.

La présence d'un tel signal de reconnaissance maternelle chez la jument a été démontrée. En revanche, sa nature, son mécanisme et la chronologie exacte du mode d'action sont inconnus à l'heure actuelle. Diverses hypothèses sont avancées, en lien ou non avec les migrations de la vésicule embryonnaire, spécifiques à cette espèce. Ce signal est, comme chez la vache, anti-lutéolytique, mais pas seulement.

Chez la chienne, qu'elle soit gestante ou non, la durée de la phase lutéale reste identique. Aucun mécanisme anti-lutéolytique n'a été identifié et l'existence même d'un signal de reconnaissance maternelle est remis en question.

Finalement, chez les mammifères domestiques, la période de reconnaissance maternelle de la gestation ne se limite pas à un message anti-lutéolytique. De nombreuses voies de signalisations complexes sont activées favorisant la réceptivité utérine et un développement optimal de l'embryon.

Mots-clés

Gestation, reconnaissance, mammifères, domestiques

Jury

Président du jury : **Pr CLARIS Olivier**

Directeur de thèse : **Dr LEFRANC-POHL Anne-Cécile**

1er assesseur : **Dr LEFRANC-POHL Anne-Cécile**

2ème assesseur : **Pr CADORÉ Jean-Luc**