

CHAPITRE III : EMBRYOGENESE ET RECONNAISSANCE MATERNELLE DE LA GESTATION

La gestation est la période s'écoulant depuis la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde jusqu'à la mise bas. Elle comprend deux phases :

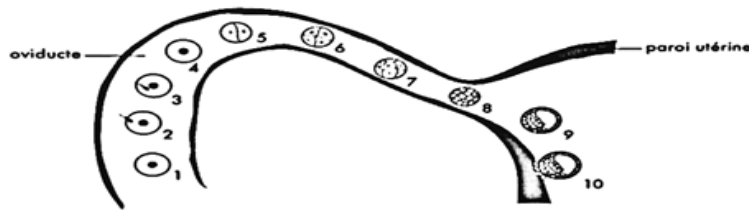
- La phase préimplantatoire : Blastogénèse ou progestation pendant laquelle l'embryon mène une vie libre dans l'utérus.
- La gestation *sensu stricto* qui suit l'implantation ou la nidation de l'embryon dans l'utérus
 - a. Période embryonnaire.
 - b. Période fœtale : ce stade est atteint en moyenne à 30 jours de gestation chez la truie, 35 jours chez la brebis, 45 jours chez la vache.

Par rapport aux primates, les femelles d'élevage, vache, brebis, chèvre, jument, présentent des implantations tardives : de 15 jours à 90 jours après la fécondation. Cette particularité a des conséquences sur la nutrition de l'embryon et la nature du signal indiquant que la progestation a débuté.

Tableau 1 : Déroulement de la progestation chez quelques mammifères domestiques (durée en jours depuis le jour de la fécondation)

Espèces	Ovulation	Stade morula	Blastocyste	Entrée dans l'utérus	Implantation
Brebis	Fin œstrus	3 – 4	6	4	18
Vache	Après œstrus	5	8 – 9	4 – 5	30
Truie	Mi œstrus	4	5 – 6	3	28
Jument		4	15	10	90

De l'ovulation à la nidation : représentation schématique
D'après Reproduction des animaux d'élevage (Educagri éditions, 2014)



**15 à 40 jours
chez la vache**

- 1- Ovocyte après éjection de l'ovaire
- 2- Rencontre spermatozoïde – l'ovocyte devient ovule
- 3- Rencontre des noyaux mâle et femelle
- 4- Fécondation : « fusion » des noyaux et formation de l'œuf
- 5- Première division de l'œuf
- 6- Deuxième division de l'œuf
- 7-8 – Embryon formé de nombreuses cellules : les divisions se succèdent rapidement
- 9 – Creusement d'une cavité dans l'embryon
- 10 – Nidation : implantation de l'embryon et début du développement du placenta

Le tableau ci-dessous présente la durée moyenne de la gestation dans différentes espèces.

Tableau 2 : Durées de gestation en fonction des espèces (Drion, 1993)

Espèce	Durée
Anesse	365 J (12 mois)
Belette	5 – 6 semaines
Biche	240 J (8 mois)
Bison	270 à 276 J (9 mois)
Brebis	140 – 159 J (5 mois)
Bufflesse	314 J
Chamelle	335 – 365 J (11 à 12 mois)
Chatte	56 – 65 J
Chatte Siamoise	63 – 69 J
Chèvre	140 – 159 J (5 mois)
Chevreuil	285 J (9,5 mois)
Chienne	58 – 63 J
Chinchilla	111 – 128 J
Cobaye	63 – 70 J

Daine	235 J
Dromadaire	335 – 365 J (11 – 12 mois)
Eléphante (Afrique)	660 J (22 mois)
Eléphante (Asie)	625 J (21 mois)
Fouine	60 J (2 mois)
Furette	42 J
Guenon	159 – 174 J
Hamster	19 – 20 J
Hase « variable »	50 J
Hase « brun »	42 J
Hérissonne	38 J
Hermine	20 – 28 J
Jument	339 – 345 J (11 mois)
Kangourou	38 – 40 J
Laie	114 – 120 J (4 mois)
Lapin américain	28 J
Lapine	30 – 32 J (1 mois)
Lionne	105 – 112 J
Louve	63 J (2 mois)
Martre	60 J
Ours	208 – 240 J
Putois	42 J
Rate	21 J
Rate musquée	29 – 30 J
Renarde	51 – 52 J
Souris	10 – 20 J
Tétras Lyre	22 – 28 J
Tigresse	105 – 113 J
Truie	114 J (3M, 3S, 3J)
Vache	270 – 280 J (9 mois)
BBB	279 – 282 J
Brune-Suisse	290 J

Frisonne	276 J
Hereford	285 J
Holstein-Frisonne	279 J
Jersey	279 J
Zébu-Brahman	285 J
Visonne	42 – 52 J

1. Sécrétions tubaires et développement de l'œuf fécondé

Lors de sa descente vers l'utérus, le zygote utilise la sécrétion tubaire comme source de nutriment. Il existe une certaine homogénéité entre les différentes espèces, quant à la composition biochimique des sécrétions ; il en résulte une grande tolérance entre espèces quant aux possibilités embryotrophiques, vis-à-vis d'embryons xénogènes : ***la segmentation de l'œuf est possible dans les trompes d'une femelle d'une autre espèce. Il a été démontré que l'œuf de vache ou de brebis se développe bien dans l'oviducte de lapine et qu'un développement normal suivi d'implantation se produit après transfert en retour chez l'espèce donneuse.***

Chez la plupart des mammifères, la culture du zygote à partir de la fécondation conduit à des pertes rapides de viabilité (hamster) ou un arrêt de développement (souris, ovins...). Cet arrêt se produit au moment où normalement durant le transit tubaire, se met en route le génome embryonnaire.

Les sécrétions tubaires jouent donc un rôle fondamental dans le développement de l'œuf. Par contre, le milieu tubaire est peu favorable au développement prolongé de l'embryon puisque si les œufs sont maintenus dans l'oviducte, ils dégénèrent. Il n'existe pas d'implantation tubaire excepté chez la femme.

2. Motricité utérine et positionnement des œufs

Arrivés dans l'utérus, 2 à 7 jours après l'ovulation selon les espèces, le ou les blastocystes se répartissent dans l'utérus ou les cornes utérines. Chez les espèces polytoques, on observe une distribution régulière des sites d'implantation. L'équidistribution des sites d'implantation dépend de l'activité contractile du myomètre. Chez la rate, elle est sous la dépendance des **catécholamines**.

En effet, le traitement des rates par des antagonistes des récepteurs α 1-adrénergiques au moment du transport des blastocystes dans l'utérus rend le myomètre quiescent et désorganise la distribution des embryons. Les **prostaglandines** peuvent participer à l'induction de la motricité. Il est également probable que **l'œstradiol** soit l'élément déclencheur de la motricité associée au déplacement des blastocystes. Cependant les contractions restent localisées sous l'effet de la **progestérone** qui entraîne le découplage des cellules musculaires et par conséquent l'impossibilité pour les contractions de se développer. On peut très bien imaginer que de telles contractions relativement stationnaires permettent de délimiter des loges où s'implantent les embryons.

La fécondation marque le début de la **période embryonnaire** caractérisée, avant que ne débute l'implantation, par une succession de **divisions cellulaires** et l'apparition des premières **différenciations** qui vont conduire au **stade blastocyste** : stade auquel **l'implantation** a lieu.

L'implantation de l'œuf sur la paroi utérine est une stratégie reproductive qui assure efficacement la nutrition et la protection des embryons. Elle implique une synchronisation précise entre le stade de **développement du blastocyste** et la **réceptivité utérine** au début du processus.

3. Développement de l'œuf

Sitôt la fécondation survenue, l'œuf entreprend une série de divisions mitotiques. Le premier clivage survient environ 30 heures après la saillie chez la chèvre, 30 à 40 heures chez la brebis.

La première mitose du zygote donne lieu à la formation de deux cellules embryonnaires ou **blastomères**. Chaque blastomère renferme le nombre normal de chromosomes caractéristiques de l'espèce, la moitié dérivant de l'ovule, l'autre moitié du spermatozoïde.

Les divisions se succèdent donnant successivement 4 – 8 – 16 – 32 blastomères de plus en plus petits au fur et à mesure qu'ils se multiplient. Il se forme ainsi une véritable boule cellulaire appelée **morula**.

Le stade de 16-32 blastomères est atteint vers **la fin du quatrième** jour chez la **vache** et la **jument** et à ce moment qu'est franchie la jonction utéro-tubaire.

Le passage de l'œuf du milieu tubaire au milieu utérin se réalise entre les stades de 8-16 blastomères chez la brebis. Lors de son transit tubaire l'œuf incorpore des aminoacides et synthétise une quantité considérable de RNA. Au stade de 8 cellules, les blastomères légèrement inégaux, se distinguent en micromères et macromères.

Les blastomères de la morula se ségrégent en deux sous populations distinctes :

1. Une à deux cellules internes, apolaires, constituent l'ébauche du bouton embryonnaire ou masse cellulaire interne ICM : « Inner Cell Mass », à partir desquelles se formeront l'embryon et une partie de ses annexes : amnios, allantoïde et sac vitellin.
2. Un groupe plus nombreux de cellules externes, polarisées plus hautes constituent l'ébauche du trophoblaste. Ce dernier donnera l'épithélium du chorion à partir duquel se formera le placenta (le placenta est d'origine embryonnaire).

A ce stade, l'embryon enveloppé par la zone pellucide est appelé blastocyste. A cette période de développement vont succéder la période embryonnaire et la période foétale.

- La période embryonnaire est très importante et est caractérisée par l'organogénèse. Elle s'étend des 10-11^{ème} jours au 34^{ème} jour chez la brebis et du 11^{ème} au 45^{ème} jour chez la vache. Tout changement du milieu au cours de cette période peut interférer gravement sur le développement embryonnaire et être à l'origine de nombreuses embryopathies.
- La période foétale est la période de croissance et s'étale jusqu'à la mise bas. Sa durée est variable suivant les espèces. A ce stade le placenta est entièrement formé et c'est à son niveau que se font les échanges foeto-placentaires.

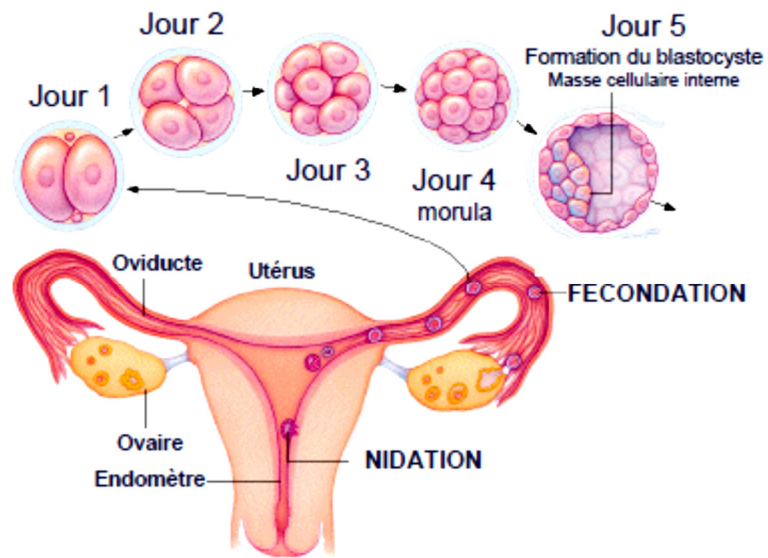


Figure 1 : Segmentation et migration des ovocytes vers l'utérus

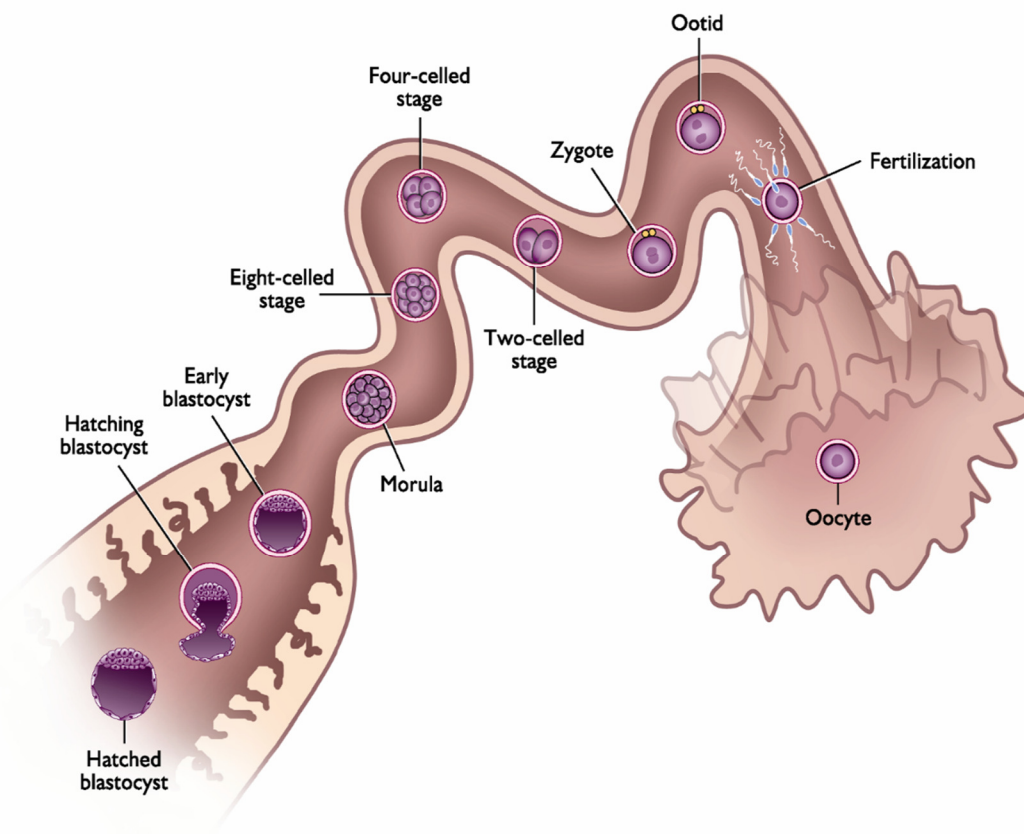


Figure 2 : Développement préimplantatoire de l'œuf (Senger, 2003)

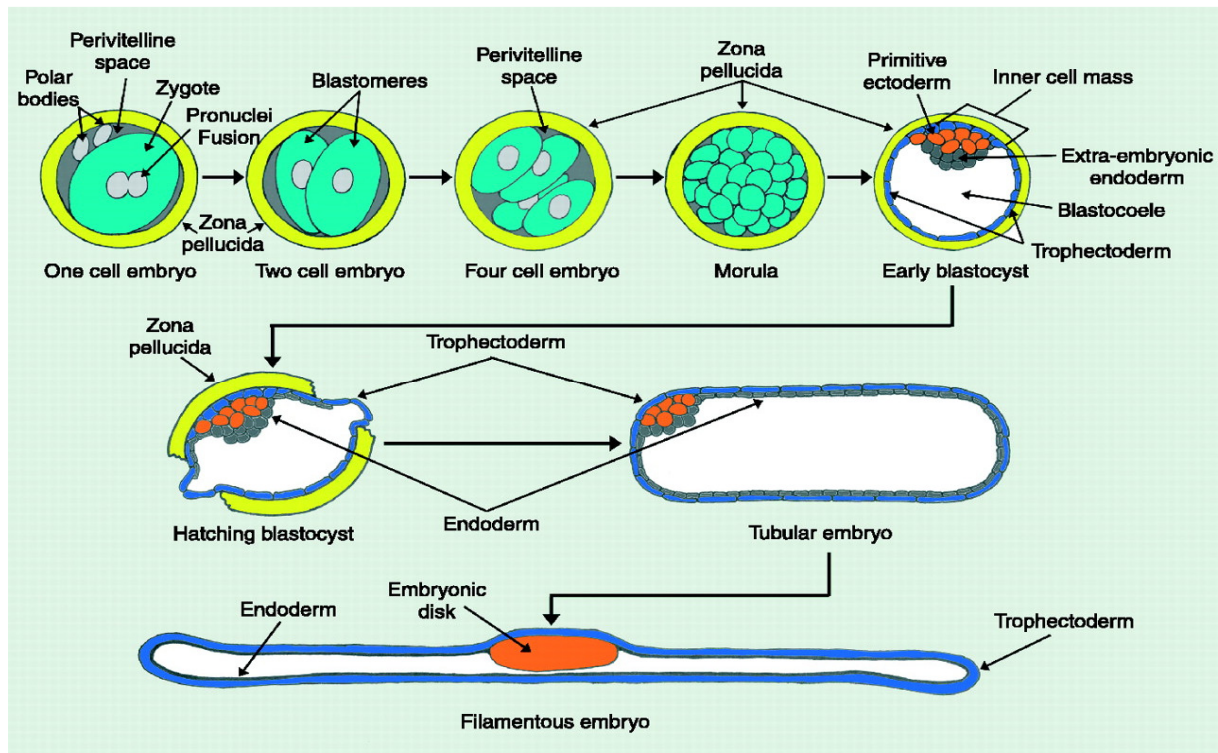


Figure 3 : Stades précoces de développement de l'embryon chez les ruminants

(Bazer et al. 2009)

4. Aspects anatomiques et cellulaires de l'implantation

Le stade dit **blastocyste** est défini par la présence d'une cavité centrale, le **blastocèle**, complètement entouré par une assise cellulaire appelée **trophoctoderme** ou **trophoblaste** et un petit groupe de cellules situé sous le trophoctoderme : **masse cellulaire interne** (1/4 des cellules du blastocyste au début). Les deux constituants cellulaires du jeune blastocyste sont indispensables au développement embryonnaire : le **trophoctoderme** est responsable de **l'implantation**, **la masse cellulaire interne** est à l'origine des **feuilletts embryonnaires**, **endoderme**, **ectoderme** et **mésoderme**.

L'interaction, l'association et le développement de ces feuilletts conduit à la différenciation des tissus et des organes de l'embryon.

Bien que très variables parmi les mammifères, les modalités de l'implantation du blastocyste présentent des caractéristiques communes à toutes les espèces et peuvent se résumer à une suite d'interactions complexes entre 2 tissus, **l'endomètre** et le **trophoctoderme** qui doit aboutir à la mise en place des **structures placentaires**.

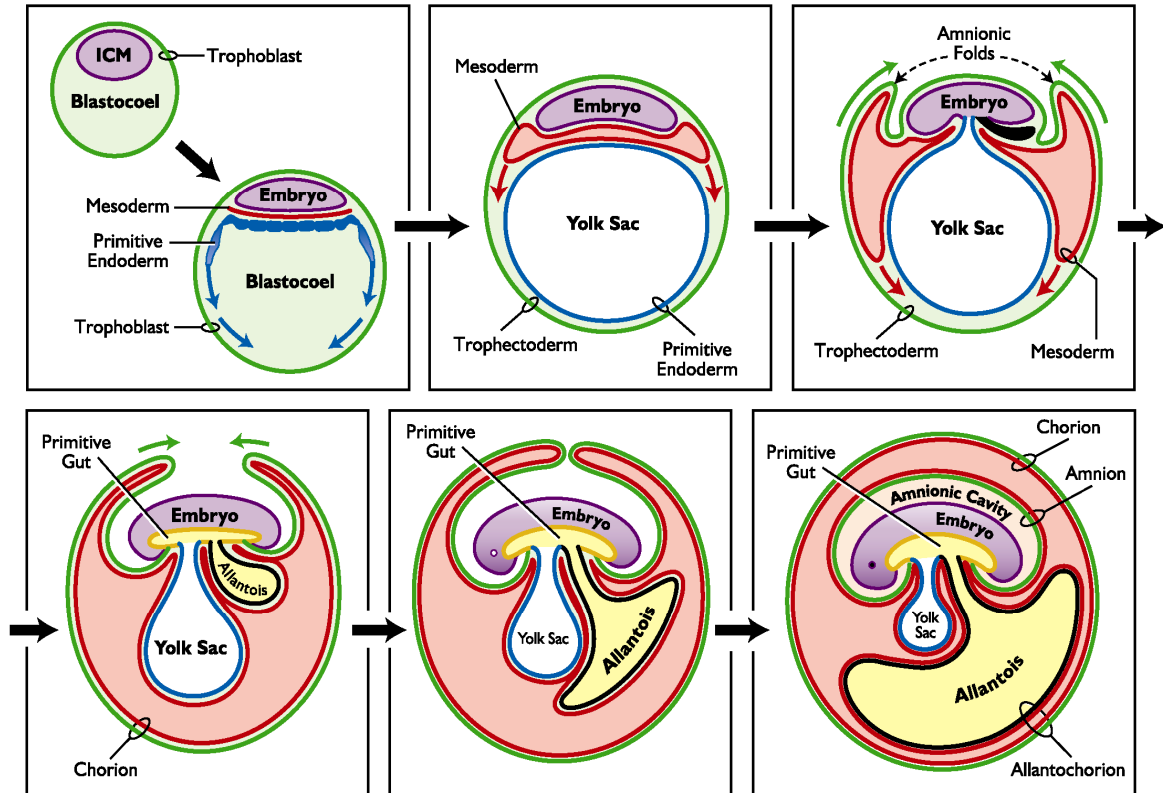


Figure 4 : Formation des membranes extra-embryonnaires avant implantation (Senger, 2003)

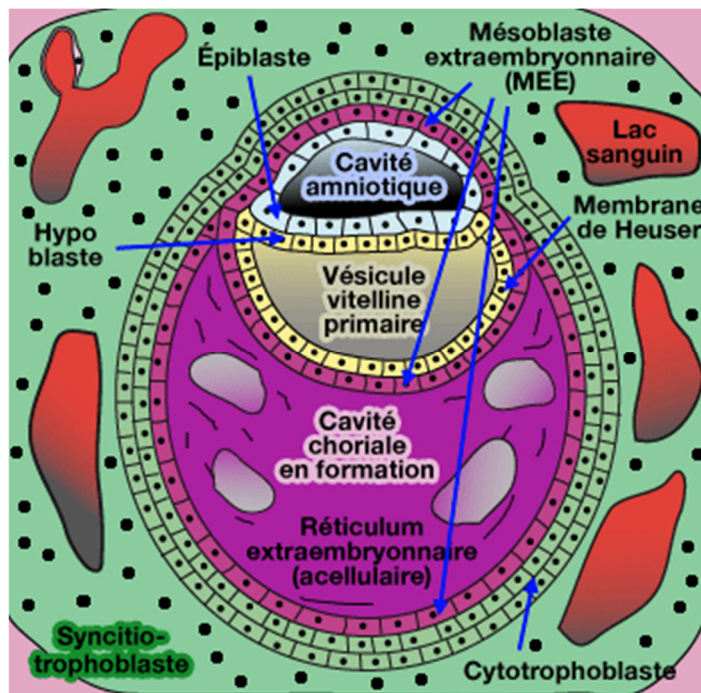


Figure 5 : Formation de la cavité choriale 12^{ème} jour (© vetopsy.fr)

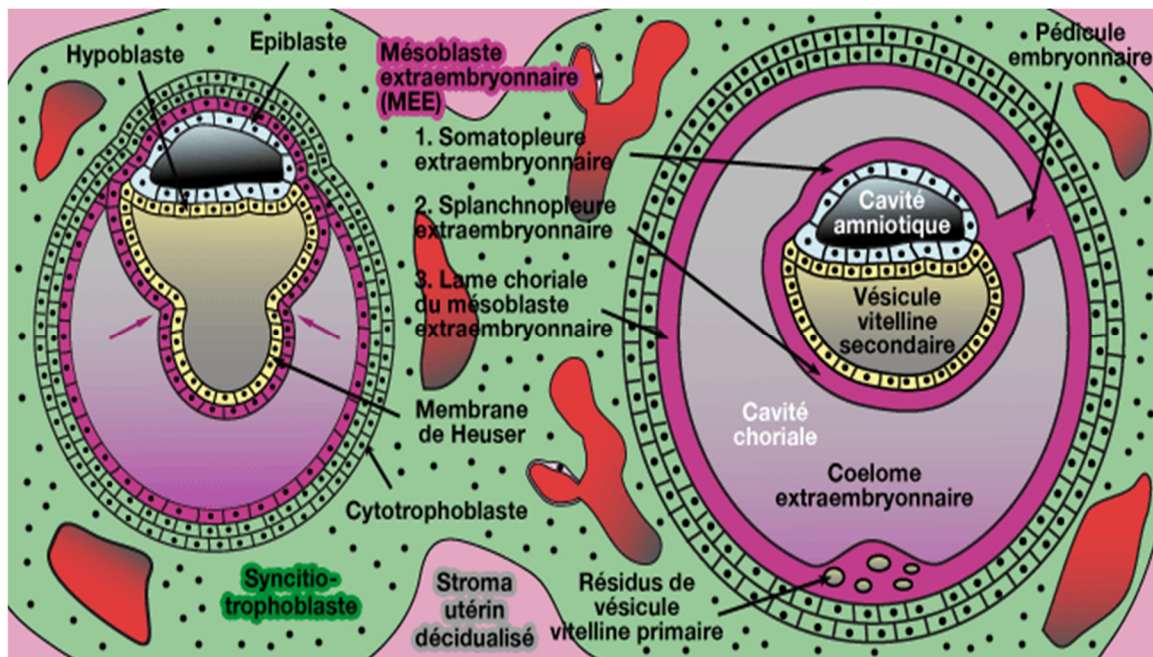


Figure 6 : Formation des annexes fœtales (stade 3 cavités) (© vetopsy.fr)

5. Reconnaissance maternelle de la gestation

Chez les mammifères, la gestation comprend un aspect hormonal et un contrôle du rejet par la mère de l'allogreffe qui est l'embryon.

Les interférons sont un groupe de cytokines possédant de puissantes activités anti-tumorales et des propriétés immuno-régulatrices complexes. Dans plusieurs espèces, l'embryon sécrète au moment de l'implantation un ou plusieurs interférons. Chez l'embryon bovin et ovin, l'interféron (IFN) n'est autre que la trophoblastine ou l'interféron trophoblastique (IFN-T).

L'interféron TAU d'abord appelé trophoblastine puis oTPI et bTPI est connu chez les ruminants et représente une nouvelle classe d'interféron de type I. Les interférons TAU sont exprimés uniquement par les cellules du trophoblaste durant la période pré-implantatoire : du 9^{ème} au 21^{ème} jour chez la brebis et du 15^{ème} au 24^{ème} jour chez la vache. L'expression de l'interféron TAU semble être génétiquement déterminée.

5.1. Rôles de l'interféron

1. Les interférons TAU possèdent comme les autres interférons une **activité antivirale**. Celle-ci ne s'exprime pas seulement vis-à-vis de l'espèce. En effet, il a été démontré que l'interféron ovin est actif sur des cellules bovines, ovines,

porcines, humaines, murines, canines et félines en présence du virus de la stomatite vésiculeuse.

2. L'interféron trophoblastique est le véritable **signal embryonnaire de gestation chez les ruminants**. Chez cette espèce, la durée de vie du corps jaune est brève et sa régression (lutéolyse) permet l'établissement d'un nouveau cycle ovulatoire. Causée par la PGF2 α , la cascade de lutéolyse commence précisément au niveau de l'endomètre. La concentration en PGF2 α est maximale au moment de la lutéolyse. Elle atteint l'ovaire par mécanisme de transfert à contre-courant de la veine utéroovarienne à l'artère ovarienne. Il est possible d'inhiber la cascade de lutéolyse en bloquant la synthèse de PGF2 α . L'administration de l'interféron trophoblastique, par voie intra-utérine, à des brebis, à partir du 10^{ème} jour du cycle œstral, inhibe la lutéolyse et maintient le corps jaune mimant ainsi la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif.

L'activité anti-lutéolytique des interférons TAU correspond à une activité inhibitrice paracrine de l'interféron trophoblastique sur la sécrétion pulsatile de la prostaglandine endométriale.

- La trophoblastine agit par l'intermédiaire des récepteurs situés sur les cellules de l'épithélium et du stroma de l'endomètre. Elle diminue l'activité des enzymes impliqués dans la synthèse des prostaglandines et inhibe la stimulation par l'ocytocine lutéale de la synthèse et sécrétion de la PGF2 α .
- La trophoblastine agit directement sur l'endomètre en provoquant la synthèse d'un inhibiteur de la phospholipase A2 chez la brebis et d'un inhibiteur de la prostaglandine synthétase chez la vache bloquant l'action de l'ocytocine. Ce qui entraîne une diminution du nombre et de l'amplitude des décharges synchrones de PGF2 α et de l'ocytocine sécrétée par le corps jaune en début de gestation.
- Par un mécanisme encore inconnu, la présence du conceptus provoque une inhibition de la croissance des follicules dominants et une diminution des taux circulants en 17 β - œstradiol. La synthèse des récepteurs à l'ocytocine et la réceptivité de l'endomètre se trouve ainsi diminuée.

La hCG retrouvée au sang périphérique dès le 8^{ème} jour de la grossesse, est responsable du maintien du corps jaune par un effet « lutéotrope », contrairement à la

trophoblastine dont le rôle est anti-lutéolytique. Dans les deux cas, il y a transformation du corps jaune cyclique en un corps jaune gestatif synthétisant la progestérone.

3. Les interférons jouent un rôle non négligeable dans les mécanismes de tolérance immunologique maternelle de l'embryon : le non rejet de l'embryon, qui correspond à une greffe semi-allogénique (moitié paternelle, moitié maternelle), représente un paradoxe immunologique. L'élucidation de la fonction des interférons TAU a permis la compréhension de certains mécanismes locaux d'immunosuppression à l'interface embryo-utérus.

- Les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance du non-soi. Ils participent de façon indispensable à l'activation des cellules de la lignée immunitaire de type *helper* (auxiliaires CD4) et de cellules CD8 à effet cytotoxique.
- Par ailleurs, la fonction immuno-régulatrice de l'interféron TAU est bien établie. Il inhibe la prolifération induite par un mitogène « la phytohémagglutinine A (PHA) » des lymphocytes T CD4 et CD8 ovins et bovins. L'interféron augmente la production surtout placentaire d'interleukine 3, d'interleukine 4, et d'interleukine 10 dont les propriétés immunosuppressives ont bien été démontrées.

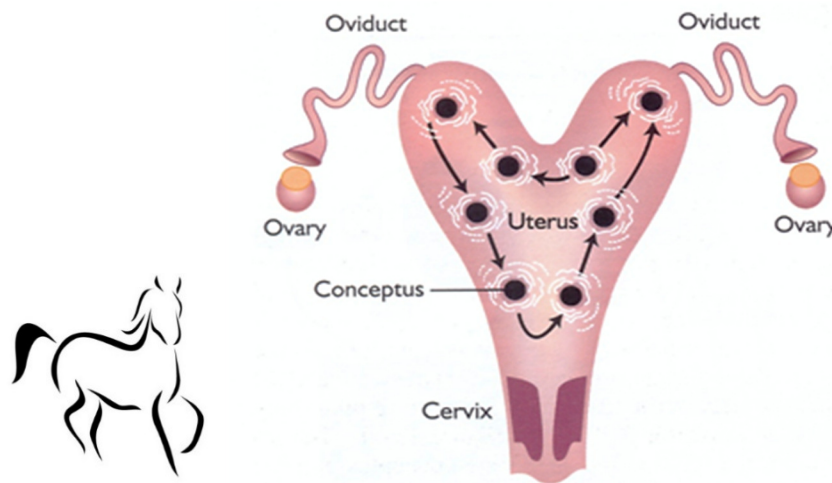


Figure 7 : Migration intra-utérine du conceptus équin (déplacement du conceptus sphérique : chaque sphère noire représente un point d'arrêt dans lequel le conceptus (Senger, 2003)