

Le développement folliculaire chez la vache Aspects morphologiques et cinétiques

HANZEN CH. (1), LOURTIE O. (1), DRION P.V. (2)

Université de Liège, Faculté de Médecine Vétérinaire

(1) Service d'Obstétrique et de Pathologie de la Reproduction des Ruminants, Equidés et Porcs
–Bld. de Colonster, 20, Bât. B42, 4000 Liège

(2) Service de Physiologie de la Reproduction –Bld. de Colonster, 20, Bât. B41, 4000 Liège

Article publié dans les Annales de Médecine Vétérinaire, 2000, 144, 223-235.

1. Résumé

La mise en place du potentiel folliculaire se fait bien avant la naissance chez les mammifères. Le nombre maximal de cellules gamétiques contenues dans l'ovaire est atteint après une première phase de multiplication aux environs du centième jour de gestation chez la vache et décroît progressivement ensuite jusqu'à la naissance. A cette première phase succède une phase de croissance et une phase de maturation, cette dernière concernant surtout l'ovocyte. Cette évolution ne concerne qu'un nombre réduit de follicules, la plupart d'entre eux subissant l'atrésie. La croissance folliculaire présente deux caractéristiques. Elle se manifeste sous la forme de croissances et de régressions successives de plusieurs follicules appelées vagues. Chacune d'entre elles consiste en l'émergence, tous les 7 à 9 jours environ, de plusieurs follicules de diamètre égal ou supérieur à 5 mm parmi lesquels apparaîtra le follicule dominant. Ces vagues ont été décrites au cours du cycle, pendant la puberté, le postpartum et la gestation. Par ailleurs, il est bien connu que parmi les follicules recrutés, c'est à dire dont la croissance s'est poursuivie au-delà d'une taille à laquelle ils subissent habituellement l'atrésie, un nombre limité, caractéristique de l'espèce, va être sélectionné pour arriver éventuellement au stade ovulatoire. Ceux-ci vont à ce moment exercer une dominance tout à la fois fonctionnelle et morphologique sur les autres follicules.

2. Introduction

C'est au 17^e siècle que pour la première fois l'anatomiste hollandais Reinier de Graaf décrit dans un ouvrage intitulé "*De mulierum organis generationi inservientibus tractatus novus*", les caractéristiques générales du follicule ovarien. Nombreuses furent depuis lors les connaissances nouvelles relatives à la taille, l'atrésie et la vitesse de croissance des follicules grâce et notamment à la mise au point de méthodes d'étude de la folliculogenèse non seulement in vitro par histologie et dissection folliculaire, mais également in vivo par endoscopie, laparoscopie, marquages à l'encre de Chine ou échographie (Saumande, 1991).

Organe de stockage des ovocytes formés pendant la vie fœtale, l'ovaire des mammifères est le siège de modifications histologiques et hormonales importantes. Celles-ci témoignent ou participent à 4 événements essentiels de la reproduction à savoir : la croissance des follicules, la régulation du nombre de follicules ovulatoires, l'ovulation et la formation du corps jaune. Ces différentes fonctions ovariennes sont liées à l'évolution d'une même entité morphologique et fonctionnelle qu'est le follicule ovarien, réceptacle de l'ovocyte. La compréhension des mécanismes régulateurs – endocrines, autocrines et paracrines - à l'origine de l'alternance des phases folliculaire et lutéale au cours du cycle sexuel constitue un préliminaire indispensable pour une meilleure maîtrise pharmacologique et zootechnique de la reproduction des animaux domestiques en général et des ruminants en particulier en vue de l'optimisation de leur potentiel génétique. Ces divers aspects seront traités au travers de trois articles. Le premier concernera les aspects morphologiques et cinétiques de la croissance folliculaire au cours du cycle sexuel, de la puberté, du post-partum et de la gestation. Le second abordera leurs mécanismes hormonaux de régulation. Le troisième enfin présentera les implications pratiques que peuvent avoir ces connaissances nouvelles.

3. Aspects morphologiques du développement folliculaire

Les étapes du développement des follicules sont au nombre de trois : la phase de multiplication, la phase de croissance et la phase de maturation. Elles sont indissociables du développement de l'ovocyte qu'ils renferment. L'étude descriptive de la folliculogenèse serait incomplète si elle n'envisageait pas également un processus qui concerne la majorité des follicules présents à la naissance sur l'ovaire, à savoir, l'atrésie.

3.1. Phase de multiplication.

Sitôt établie la différenciation sexuelle embryonnaire, soit vers la 6^e semaine de la gestation chez la vache, les cellules germinales primordiales encore appelées cellules souches d'origine extra-embryonnaire, localisées au niveau de la paroi de la vésicule vitelline, colonisent, après migration au travers de l'embryon le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur, la crête génitale et donnent naissance aux ovogonies. Les facteurs impliqués dans cette migration sont de nature mécanique – les réarrangements des tissus en formation (Snow *et al.*, 1983) – et chimique – fibronectine et substances chémoattractives d'origine gonadique (Witschi, 1948 ; Fujimoto *et al.*, 1985).

Les cellules germinales souches se multiplient entre le 60^e et le 170^e jour de gestation (Erickson, 1966a ; Russe, 1983 ; Wandji *et al.*, 1992). Se forme ainsi pendant la gestation un stock de 2 millions d'ovogonies qui, une fois la phase mitotique terminée, entament une division méiotique qui se trouve bloquée en prophase 1: elles se transforment ce faisant en ovocyte primaire. L'induction de la méiose serait contrôlée par un facteur d'origine mésonéphrotique appelé MIS (Meiosis Inducing Substance), synthétisé par les cellules mésenchymateuses de l'ovaire (Westergaard *et al.*, 1985). Le contact des ovogonies avec les cellules d'origine mésonéphrotique est donc indispensable pour assurer leur transformation en ovocytes primaires (Bykov, 1979). A cette même période, quelques cellules endothéliformes et une membrane conjonctive dite basale, future membrane de Slavjanski, viennent entourer l'ovocyte primaire formant ainsi les follicules primordiaux qui représentent la réserve des cellules germinales d'où s'échapperont les follicules destinés à se développer et dont quelques-uns seulement arriveront à maturité. Cette phase de multiplication est, chez la plupart des mammifères, terminée avant ou peu après la naissance. Le singe lémur de Madagascar constitue une exception, la multiplication des ovogonies se poursuivant chez l'adulte (Gerard *et al.*, 1953).

L'importance du stock folliculaire ainsi constitué dépend de l'espèce (16.000 chez la brebis, 235.000 chez la vache) de la race, de l'individu, de l'âge, du niveau hormonal ou du statut de reproduction (Betteridge *et al.*, 1989 ; Driancourt *et al.*, 1991a ; Russe, 1983 ; Erickson, 1966b ; Peters, 1976 ; Erickson *et al.*, 1976 ; Cahill, 1981) . Cette réserve folliculaire décline progressivement au cours de la vie de l'animal. Chez la vache, le nombre de follicules primordiaux a été estimé à 40.000 vers l'âge de 2 à 3 ans et à 2500 entre 12 et 14 ans (Erickson, 1966b).

3.2. Phase de croissance

Cette phase de croissance ne concerne que 10 % du stock folliculaire. Comprise entre le moment où le follicule quitte la réserve folliculaire et celui de l'ovulation, elle est particulièrement longue et variable selon les espèces. Chez la ratte, elle a été estimée à 21 jours soit 17 jours pour atteindre le stade cavitaire et 4 à 5 jours pour atteindre le stade ovulatoire (Hirshfield et Midgley, 1978). Chez la brebis, elle serait de 6 mois soit 130 jours pour atteindre le stade antral puis 50 jours jusqu'à l'ovulation (Cahill et Mauleon, 1980).

Cette phase se caractérise par des modifications qui concernent tout à la fois le follicule et l'ovocyte qu'il renferme. Le développement folliculaire est continu et comprend les stades de follicule primordial, primaire et secondaire, constituant les follicules préantraux, puis les stades tertiaire et de De Graaf représentant les follicules antraux (Figure 1)(Monniaux *et al.*, 1983 ; Lussier *et al.*, 1987 ; Hulshof *et al.*, 1994) .

Le follicule primordial, centré par l'ovocyte I, est entouré de quelques cellules folliculaires endothéliformes. Son diamètre moyen est de 40 µm. Habituellement localisé en périphérie de l'ovaire, il représente le stade folliculaire quiescent. L'ovocyte, de diamètre compris entre 20 et 35 µm, se trouve bloqué au stade diplotène de la prophase de sa première division méiotique (ovocytes primaires)

(Sirard *et al.*, 1989) par un polypeptide produit par la granuleuse des follicules primaires et secondaires: l'OMI (Oocyte Meiosis Inhibitor).

Le follicule primaire se caractérise par l'augmentation du volume de l'ovocyte et par l'agencement à sa surface d'une couche régulière de cellules cubiques. C'est durant cette période que l'ovocyte synthétise et sécrète les glycoprotéines qui donneront naissance à une enveloppe hyaline poreuse: la zone pellucide. D'une épaisseur d'une dizaine de microns, elle est constituée à 95 % de trois glycoprotéines, organisées en longs filaments interconnectés, appelées ZP1, ZP2, ZP3. La ZP3 forme avec la ZP2 des filaments qui sont pontés par la ZP1. Seule la glycoprotéine ZP3 est reconnue par le spermatozoïde et déclenche la réaction acrosomique (Yanagimachi, 1994). La ZP2 intervient lors de la fécondation en fixant transitoirement la tête du spermatozoïde pendant que celui-ci traverse la zone pellucide. La ZP1, composant le moins abondant (10 %), assure la stabilité de la zone pellucide jusqu'au stade blastocytaire. Le diamètre du follicule primaire est compris entre 60 et 80 μm et celui de l'ovocyte qu'il renferme entre 30 et 40 μm .

Au stade de follicule secondaire, l'ovocyte a atteint son volume maximal. Il s'est entouré d'une pellucide bien différenciée et de deux ou trois couches de cellules cubiques formant la granulosa. L'ensemble est limité extérieurement par la membrane basale qui s'est transformée en membrane de Slavjanski constituée de collagène de type IV, de fibronectine, de laminine et de protéohéparane sulfate. Le diamètre du follicule secondaire est compris entre 200 et 400 μm . Celui de l'ovocyte est d'environ 60 μm .

Le follicule tertiaire est dit cavitaire ou antral en raison de l'apparition au sein des couches de cellules folliculaires de petites cavités résultant de l'accumulation d'un transsudat plasmatique et de la sécrétion des cellules de la granuleuse. Ces cavités finissent par confluer pour former l'antrum. Le follicule atteint à ce moment la taille de 3 à 4 mm et l'ovocyte un diamètre compris entre 100 et 130 μm . Le développement progressif de l'antrum entraîne la séparation des cellules de la granuleuse en cellules du cumulus. Celles-ci se différencient en corona radiata, couche cellulaire entourant directement l'ovocyte. Ces cellules du cumulus et de la corona présentent de nombreuses zones jonctionnelles (GAP junction) qui constituent autant de moyens de communication entre l'ovocyte et la cavité folliculaire (Figure 2).

Chez la vache, le nombre de follicules antraux est de manière constante compris entre 25 et 50. Il dépend du nombre de follicules entrant en phase de croissance, du taux de croissance de ces follicules et du nombre de follicules qui s'atrophient (Armstrong, 1993). Le volume de l'ovocyte demeure inchangé mais les cellules qui l'entourent se disposent de manière radiale, d'où le nom de corona radiata donné à cette couche cellulaire péri-ovocytaire en continuité avec la granulosa par le cumulus oophorus. A ce stade, et chez tous les mammifères, le follicule cavitaire s'entoure, en dehors de la membrane de Slavjanski, d'une double enveloppe constituée par la thèque interne, faite de cellules interstitielles riches en ARN et en enzymes nécessaires à la stéroïdogénèse, et par la thèque externe formée d'un tassement de tissu conjonctif du stroma ovarien.

Le follicule mûr ou follicule de De Graaf représente la phase terminale du développement folliculaire. Cette phase ne concerne qu'un follicule sur 1000 entré en croissance (Saumande, 1991). Le follicule mûr se caractérise par une taille maximale de 10 mm chez la brebis et la truie et de 25 mm chez la vache, par un nombre maximal de cellules granuleuses et par une activité mitotique minimale de la granuleuse. Gonflé de liquide, le follicule affleure en surface de l'ovaire. L'ovocyte demeure enfermé dans un massif cellulaire formé de la corona radiata et du cumulus oophorus. Les théques interne et externe sont bien différenciées et la membrane basale est bien visible entre les cellules folliculaires et la thèque interne. La thèque interne est une glande à part entière. La thèque externe est de nature fibreuse. Une fois l'antrum formé, l'ovocyte entretient des échanges métaboliques avec le liquide

folliculaire via les cellules du cumulus et avec le sang via les cellules de la granulosa et de la membrane basale.

La taille du follicule cavitaire passe en 45 jours de 0,2-0,4 mm à 6-8mm chez la brebis et à 16 mm chez la femme (Driancourt *et al.*, 1991a). Chez la vache, il faut respectivement 30 et 42 jours pour qu'un follicule de 0,13 mm atteigne une taille de 2 à 3 mm rendant possible son diagnostic échographique et la taille préovulatoire (Lussier *et al.*, 1987). L'augmentation progressive de la taille du follicule résulte davantage de la formation de l'antrum et de l'accumulation du liquide antral que d'une multiplication cellulaire. En effet, l'activité mitotique se réduit progressivement pour céder la place à une différenciation cellulaire plus importante (Turnbull *et al.*, 1977 ; Lussier *et al.*, 1987). Mesurée par l'index mitotique des cellules de la granulosa, la vitesse de croissance du follicule évolue en fonction de son diamètre. Ainsi, chez la brebis, l'index mitotique est 4 fois moins élevé pour les follicules de 1,1 mm que pour ceux de 0,4 ou de 3,5 mm (Driancourt *et al.*, 1991a). L'index mitotique, le nombre et la distribution des follicules en croissance selon leur taille est par ailleurs très variable selon les individus (Saumande, 1991).

3.3. Phase de maturation

Elle concerne surtout l'ovocyte. Cette phase représente l'ensemble des modifications cytologiques et métaboliques permettant l'acquisition par l'ovocyte de l'aptitude à être reconnu et pénétré par le spermatozoïde, à assurer la formation des pronuclei paternel et maternel et à permettre, grâce à ses réserves (ARNm, ribosomes, protéines élaborés pendant la phase de croissance), le début du développement embryonnaire. Elle est induite par le pic ovulatoire. Elle implique des modifications nucléaires, cytoplasmiques et membranaires de l'ovocyte. Lorsque l'ovocyte a atteint 80 % de sa taille finale, il a acquis la compétence ou l'aptitude à réaliser sa maturation nucléaire proprement dite, c'est-à-dire la reprise de la méiose. Celle-ci correspond à la disparition de la membrane nucléaire, à la condensation des chromosomes et finalement à l'émission du premier globule polaire : l'ovocyte I se transforme en ovocyte II. Lors du cycle sexuel, la maturation nucléaire ne survient qu'après la décharge ovulante. Elle prend fin juste avant l'ovulation lors de l'émission du premier globule polaire dans l'espace périvitellin ovocytaire.

La reprise de la division méiotique n'a pas lieu tant que l'ovocyte reste en contact avec les cellules de la granulosa. Ce fait laisse supposer l'intervention de facteurs inhibiteurs de la méiose tels l'AMPc cyclique, le ou les OMI (Oocyte Meiosis Inhibitor) et les nucléosides puriques: hypoxanthine et adénosine. Il semblerait néanmoins que, plus que de l'action de facteurs inhibiteurs, cette reprise de la méiose soit sous le contrôle d'un facteur inducteur appelé MPF (Meiotic Promoting Factor) ou encore MIS (Meiotic Inducing Substance). Ces facteurs atteindraient l'ovocyte notamment par l'intermédiaire de jonctions cellulaires (GAP-jonctions) dont le nombre augmente sous l'influence de l'œstradiol et de l'AMPc. L'activation des récepteurs à la LH des cellules de la granulosa induite lors de la décharge ovulante permet non seulement à l'ovocyte de reprendre sa méiose (*maturation nucléaire*), mais également de réaliser sa maturation cytoplasmique, préalable essentiel au succès de la fécondation.

La *maturation cytoplasmique* de l'ovocyte se caractérise par la multiplication des mitochondries, par l'apparition d'un appareil de Golgi bien développé et par la migration des granules corticaux vers la périphérie de l'ovocyte, juste sous la membrane plasmique. Ces granules contiennent une ovopéroxydase qui, lors de la fécondation, a pour effet d'empêcher la pénétration de spermatozoïdes supplémentaires et dès lors de prévenir la polyspermie. Le cytoplasme est également le siège d'importantes protéosynthèses préparant l'ovocyte à une éventuelle fécondation et contribuant au développement précoce de l'embryon.

La *maturation membranaire* comprend l'ensemble des processus permettant la reconnaissance spécifique de l'ovocyte par le spermatozoïde. La membrane pellucide synthétisée pendant la croissance ovocytaire joue un rôle important lors de la fertilisation. Elle doit notamment ne laisser pénétrer dans l'ovocyte que le spermatozoïde fécondant, favoriser et préparer la fusion spermatozoïde-ovule et protéger l'ovocyte contre la polyspermie.

Arrivé à ce stade de maturation nucléaire, cytoplasmique et membranaire l'ovocyte est susceptible d'être fécondé s'il est mis en présence de spermatozoïdes ayant eux-mêmes subi la capacitation et la réaction acrosomique. Parmi tous les facteurs présents dans le fluide folliculaire, certains sont corrélés à la capacité des ovocytes qu'ils contiennent d'être fécondés, voire à leur capacité à permettre un développement embryonnaire à terme et témoignent ainsi d'une maturation complète. Ainsi une relation positive a-t-elle été établie entre les concentrations élevées des hormones gonadotropes FSH et LH, d'a1-trypsine, d'insuline, de prostaglandines et la probabilité d'une gestation. A l'inverse, les ovocytes de moindre qualité renferment moins de fibrinogène et de glycosaminoglycans que les autres.

3.4. L'atrésie

Encore appelée involution folliculaire, elle constitue le devenir de la majorité (99.9 %) des follicules présents dans l'ovaire des mammifères. Elle joue donc indirectement un rôle important dans la régulation du taux d'ovulation. Sa durée, ses causes et son mécanisme sont encore mal connus faute d'une détection précoce et fiable. Cytologiquement, elle n'est identifiable que chez les follicules primaires, secondaires ou tertiaires par la mise en évidence de pycnose (grains de chromatine condensée) (Hirshfield, 1989 ; Erickson, 1966a) ou d'apoptose (corps apoptotiques) dans les cellules de la granuleuse (Hughes et Gorospe, 1991) ou par l'identification de processus dégénératifs (opacification) au niveau de l'ovocyte (Kruip et Dieleman, 1982). Biochimiquement, elle s'accompagne d'une augmentation des concentrations en enzymes lysosomales et en glycosaminoglycans ainsi que d'une diminution des concentrations en œstradiol (Mariana *et al.*, 1991). La granuleuse disparaît progressivement et le cumulus se dissocie. L'ovocyte dégénéré reste la dernière cellule identifiable.

Sur le plan fonctionnel, la distinction entre les follicules atrétiques ou non peut être réalisée par la détermination du rapport de leurs concentrations en œstradiol/progestérone (Ireland et Roche, 1982), ou mieux encore, par le rapport de leurs concentrations en œstradiol/ocytocine (Meidan *et al.*, 1992). La réceptivité à l'hormone LH des follicules de la vague préovulatoire est comparable à celle des follicules des vagues métoestralles ou dioestralles mais leur concentration en œstrogènes et androgènes est plus élevée (Driancourt *et al.*, 1990 ; Ireland et Roche, 1982).

Différentes études ont précisé le moment préférentiel d'apparition de l'atrésie (Hirshfield, 1991 ; Lussier *et al.*, 1987). Elles sont basées sur l'analyse du temps nécessaire pour doubler le nombre de cellules de la granuleuse visibles au travers de la plus grande coupe d'un follicule (notion de génération ou cycle cellulaire). Deux faits essentiels ont ainsi été identifiés. La durée des cycles diminue avec leur nombre. Ainsi chez le rat, l'intervalle entre la première et la troisième génération est de plus de 30 jours tandis qu'elle n'est que de 4 jours entre la 6^e et la 7^e génération (Hirshfield, 1991). Par ailleurs, la fréquence des follicules atrétiques augmente avec le nombre de cycles de multiplications cellulaires. Elle est maximale au moment de la formation de l'antrum chez la ratte tandis que chez la femme et la vache sa fréquence est la plus élevée au cours des stades suivant la formation de l'antrum. Ce nombre dépend davantage de la taille du follicule ovulatoire que de la taille du follicule antral. En effet, le diamètre du follicule antral est comparable chez la ratte, la vache et la femme soit 0,2 à 0,4 mm mais le diamètre du follicule ovulatoire est de 0,9 - 10 mm chez la ratte et compris entre 15 et 20 mm chez la vache et la femme. Les raisons de ces différences sont encore peu connues.

4. Dynamique de la croissance folliculaire

4.1. Notion de vagues de croissance folliculaire

Les études relatives à la cinétique des follicules ovulatoires ont fait l'objet de nombreuses controverses résultant vraisemblablement de méthodes d'étude différentes. Les études les plus anciennes ont été basées sur l'observation histologique ou macroscopique des ovaires après l'abattage

des animaux, ou sur l'examen des ovaires par laparotomie après marquage des follicules au moyen d'un colorant. Certaines de ces études ont décrit la croissance folliculaire comme un phénomène continu indépendant du stade du cycle (Donaldson et Hansel, 1968 ; Choudary *et al.*, 1968 ; Marion *et al.*, 1968 ; Dufour *et al.*, 1972 ; Spicer et Echterkamp, 1986). D'autres ont, par contre, démontré la présence d'au moins deux périodes de croissance et/ou de régression au cours du cycle, la première apparaissant au début de la phase lutéale et évoluant vers l'atrésie, la seconde apparaissant en fin de phase lutéale, au moment de la lutéolyse, et aboutissant à l'ovulation (Rajakoski, 1960 ; Swanson *et al.*, 1972 ; Matton *et al.*, 1981 ; Ireland et Roche, 1987) .

Ces dernières années, la mise au point et le recours de plus en plus intensif à l'échographie ont permis de lever les controverses existantes et de décrire de manière plus précise la cinétique de la croissance folliculaire. De nombreuses études échographiques ont confirmé la théorie des vagues selon laquelle le développement folliculaire apparaît non pas de manière aléatoire mais sous la forme de croissances et de régressions synchrones de plusieurs follicules appelées vagues. Chaque vague consiste en l'émergence, tous les 7 à 9 jours environ, de plusieurs follicules, de diamètre égal ou supérieur à 5 mm, parmi lesquels, au bout de quelques jours, apparaîtra un follicule dit dominant (Sirois et Fortune, 1988 ; Fortune *et al.*, 1988). A ce jour, et pour des raisons techniques (pouvoir de résolution des appareils d'échographie), seule la cinétique des follicules de taille égale ou supérieure à 5 mm a été précisée, ce qui n'exclut pas que les follicules de taille inférieure évoluent selon le même schéma.

Davantage étudié au cours du cycle sexuel, ce schéma de croissance folliculaire a également été décrit lors d'autres états physiologiques tels que les 45 voire 70 premiers jours de la gestation (Ginther *et al.*, 1989c ; Savio *et al.*, 1990a), la période prépubertaire (Adams *et al.*, 1993 ; Hopper *et al.*, 1993) et le postpartum (Savio *et al.*, 1990a ; Savio *et al.*, 1990b).

4.1.1. *Pendant le cycle sexuel*

Au cours du cycle sexuel et selon les espèces, la ou les vagues de croissance folliculaire sont observées uniquement pendant la période préovulatoire chez la femme, la ratte et la truie. Chez la vache et la jument, au contraire, on en observe également pendant la phase dioestrals du cycle (Fortune, 1994) .

La plupart des juments ne présentent qu'une vague de croissance folliculaire par cycle s'initiant au milieu de la phase lutéale. Un tiers d'entre elles néanmoins en présente deux, l'une apparaissant après l'ovulation et l'autre en milieu de phase lutéale (Sirois *et al.*, 1989) .

Les études réalisées chez la brebis sont encore peu nombreuses. Celles basées sur des observations histologiques ou réalisées *in vivo* par laparotomie ont identifié deux ou trois phases de croissance folliculaire au cours du cycle (Smeaton et Robertson, 1971 ; Brand et de Jong, 1973). Deux études échographiques ont démontré l'émergence et la croissance de follicules de diamètre supérieur à 2 mm au cours de la plupart des jours du cycle sexuel naturel (Ravindra *et al.*, 1994) ou induit par une prostaglandine (Schrick *et al.*, 1993), ce nombre étant plus élevé au 2^e et 11^e jour du cycle. Cependant, l'absence d'identification réelle d'une dominance aussi forte que celle observée dans l'espèce bovine, à l'exception de celle exercée par le follicule préovulatoire, n'autorise pas à parler chez la brebis de vagues de croissance folliculaire proprement dites (Ravindra *et al.*, 1994). Cette conclusion est également supportée par le fait qu'au cours de la phase lutéale du cycle, aucune variation significative de la concentration en œstradiol n'a été observée chez la brebis (Baird *et al.*, 1976 ; Ravindra *et al.*, 1994). Une fois recruté dans la réserve des follicules de diamètre supérieur à 2 mm, le follicule ovulatoire entame sa croissance vers le 11^e jour du cycle c'est-à-dire au moment du début de la lutéolyse (Ravindra *et al.*, 1994 ; Mc Natty *et al.*, 1982 ; Driancourt *et al.*, 1986). Cette croissance se poursuit ensuite pendant 4 jours au rythme de 1,2 à 1,4 mm par jour (Ravindra *et al.*, 1994 ; Driancourt

et Cahill, 1984) . Le rythme de croissance dépend cependant de la race de l'animal (Driancourt *et al.*, 1986 ; Castonguay *et al.*, 1990).

Chez la vache, une à quatre vagues par cycle ont été décrites. Habituellement cependant, un cycle ne comporte que 2 ou 3 vagues, le follicule préovulatoire étant issu de la dernière vague (Savio *et al.*, 1988 ; Sirois et Fortune, 1988 ; Ginther *et al.*, 1989a ; Knopf *et al.*, 1989 ; Driancourt *et al.*, 1991a ; Ko *et al.*, 1991 ; Taylor et Rajamahendran, 1991 ; Lucy *et al.*, 1992 ; Fortune, 1993 ; Adams, 1994). Si trois vagues sont observées, elles débutent habituellement aux jours 2, 9 et 16 du cycle. Si celui-ci n'en comporte que deux, elles apparaissent aux jours 2 et 11 du cycle (Figure 3). (Sirois et Fortune, 1988 ; Savio *et al.*, 1988 ; Taylor et Rajamahendran, 1991 ; Ginther *et al.*, 1989a ; Ginther *et al.*, 1989b, Lucy *et al.*, 1992). La présence de 2 ou 3 vagues de croissance folliculaire entraîne des différences cliniquement décelables. Le cycle (21,5 vs 19,7 jours) et la phase lutéale (18,0 vs 16,7 jours) sont allongés si trois vagues de croissance folliculaire sont observées. De même dans ce cas la deuxième vague de croissance folliculaire apparaît plus précocément (9,4 vs 10,7 jour), le diamètre du follicule dominant de la première vague est moindre (12,8 vs 14,4 mm) et l'intervalle entre le moment où émerge le follicule dominant de la troisième vague et l'ovulation est plus court (7 vs 11 jours) (Lavoie *et al.*, 1990 ; Ginther *et al.*, 1989a). Pendant la période prépubertaire et pubertaire

A la naissance le stock d'ovogonies est dans l'espèce bovine d'environ 250.000. Macroscopiquement, les ovaires ne présentent aucun follicule cavitaire. Leur nombre augmente progressivement de la 2^e à la 14^e semaine puis demeure constant jusqu'aux environs de la 34^e semaine (Erickson, 1966b).

Au cours de la période prépubertaire et plus spécialement entre 7 et 12 mois, la croissance folliculaire se manifeste qualitativement, comme chez les animaux pubères, sous la forme de vagues, le follicule dominant exerçant par ailleurs de la même manière ses effets sur les autres follicules (Evans *et al.*, 1994 ; Adams *et al.*, 1994). Quantitativement cependant, plusieurs différences ont été observées par rapport aux caractéristiques décrites à l'encontre des animaux pubères (Savio *et al.*, 1988 ; Ginther *et al.*, 1989b ; Ginther *et al.*, 1989a). Au cours de cette période, tous les follicules sont anovulatoires. La phase de croissance et de plateau du follicule dominant est plus courte que chez les animaux pubères (4,7 jours vs 6,1 jours et 5,1 vs 5,8 jours). Le diamètre maximal moyen du follicule dominant est inférieur (11,2 mm vs 15,8 mm) et l'intervalle entre deux vagues de croissance folliculaire est plus court (8 vs 9,7 jours) (Adams *et al.*, 1994 ; Evans *et al.*, 1994). Ces différences morphologiques de la croissance folliculaire ont été imputées à une insuffisance de l'hormone LH malgré la présence d'une faible concentration en progestérone. Sur le plan fonctionnel, la croissance folliculaire des animaux prépubères s'accompagne, le cas échéant, d'un cycle de durée habituellement plus courte, d'un corps jaune de taille inférieure (19,9 mm en moyenne vs 25,8 mm) et d'une progestéronémie plus faible (2,8 ng vs 10,15 ng) (Evans *et al.*, 1994). Semblables altérations de la longueur du cycle ont également été observées par d'autres auteurs chez la génisse (Gonzalez-Padilla *et al.*, 1975 ; Berardinelli *et al.*, 1979 ; Dodson *et al.*, 1988) et au cours du postpartum (Perry *et al.*, 1991). La raison en est à ce jour inconnue.

4.1.2. *Au cours du post-partum*

Les études échographiques de la croissance folliculaire au cours du postpartum (PP) sont encore peu nombreuses et ne concernent qu'un nombre limité d'animaux. Elles ont néanmoins permis de caractériser de manière plus précise la croissance folliculaire au cours des premières semaines du postpartum chez la vache laitière et allaitante.

Chez la vache laitière, au cours de la première semaine du postpartum, la population folliculaire est essentiellement constituée de follicules de diamètre inférieur à 4 mm.

Selon Savio, les premiers signes de croissance folliculaire apparaissent 5 jours environ après le vêlage (Savio *et al.*, 1990b). Entre ce moment et la présence du premier follicule dominant, ils

observent la croissance et la régression de follicules pouvant atteindre 8 mm de diamètre (Savio *et al.*, 1990a). Le premier follicule dominant (unique et de taille supérieure à 10 mm) apparaît en moyenne 12 jours (5 à 39) après l'accouchement (Savio *et al.*, 1990a). Ce premier follicule dominant ovule dans 74 % des 19 cas étudiés, devient kystique dans 21 % des cas et après régression est suivi de l'apparition d'un nouveau follicule dominant dans 5 % des cas. D'autres études ont décrit chez la vache laitière trois types de développement folliculaire basés sur le devenir du follicule dominant de la première vague de croissance folliculaire (Savio *et al.* 1990a, Rajamahendran et Taylor 1990, Beam et Butler 1997). Dans 46 % des cas il y a ovulation, 20 jours en moyenne après le vêlage. Cette croissance folliculaire s'accompagne d'une synthèse d'oestrogènes par le follicule. Dans 31% cette première vague ne s'accompagne pas d'ovulation mais est suivie d'au moins deux autres vagues. Cette première croissance folliculaire ne s'accompagne pas d'une synthèse d'oestrogènes, le follicule s'atrophie. Dans 23 % des cas enfin, le follicule dominant de la première vague devient kystique. Il sécrète des oestrogènes. Dans ces deux derniers cas, l'intervalle entre le vêlage et la première ovulation est respectivement de 51 et 48 jours (Beam et Butler 1997,1998). Ces divers schémas de croissance folliculaire ne sont pas sans relation avec la durée variable des premiers cycles au cours du postpartum. Ainsi, après la première ovulation, on observe un cycle de durée normale (22 jours environ avec 2 à 3 follicules dominants) dans 30 % des cas (Savio *et al.*, 1990b). Le cycle est raccourci (9 à 13 jours : 1 follicule dominant) dans 30 % des cas. Il est allongé (45 jours en moyenne : 3 à 4 follicules dominants) dans 40 % des cas. La précocité d'apparition du follicule dominant influence la durée du cycle subséquent. Plus précoce est la détection du follicule dominant (< 9 jours PP), plus élevée sera la proportion de cycles d'une durée supérieure à 25 jours. A l'inverse, une détection tardive (> 20 jours PP) s'accompagne habituellement d'un raccourcissement du cycle (9 à 13 jours). Enfin, il a été observé que l'intervalle moyen entre le vêlage et l'identification du premier follicule dominant est plus court lorsque l'accouchement est observé en automne (6,8 jours) par rapport au printemps (20 jours) (Savio *et al.*, 1990b).

A l'inverse de la vache laitière, la vache allaitante présente avant le moment de la première ovulation davantage de follicules de taille moyenne (4 à 9 mm) au cours des deux premières semaines du postpartum (Murphy *et al.*, 1990 ; Dimmick *et al.*, 1991). D'autres auteurs ont également observé une augmentation du nombre de follicules de diamètre compris entre 4 et 8 mm entre le 7^e et le 42^e jour postpartum (Spicer *et al.*, 1986).

Le premier follicule dominant est présent 10 jours en moyenne après le vêlage mais celui-ci n'aboutit à une ovulation que dans 20 % des cas (2 sur 18) soit 3,5 fois moins souvent que chez la vache laitière. L'intervalle entre le vêlage et la première ovulation est de 36 jours en moyenne (20 à 61 jours). Il est donc pratiquement deux fois plus long que chez la vache laitière. L'intervalle entre la détection d'un follicule de diamètre supérieur à 14 mm et l'ovulation est plus long chez les primipares (42,7 jours) que chez les pluripares (13,5 jours). La détection d'un tel follicule ne revêt donc une valeur pronostique d'un œstrus que chez les pluripares. L'anoestrus caractéristique de cette spéculation résulte donc davantage d'une absence d'ovulation que d'une insuffisance de développement du follicule dominant.

Le plus souvent le premier cycle est de courte durée (12 jours en moyenne) (7 à 23 jours selon Murphy (Murphy *et al.*, 1990) et 8 à 15 jours selon Perry et Corah (1989).

Il semblerait donc que le processus de la croissance folliculaire soit semblable dans les deux types de spéculation, la vache allaitante se caractérisant par un défaut d'ovulation du follicule dominant présent sur l'ovaire.

4.1.3. Pendant la gestation

Les deux études consacrées à la cinétique de la croissance folliculaire pendant les premières semaines de la gestation (Ginther *et al.*, 1989c ; Savio *et al.*, 1990a) ont identifié, comme pendant le cycle sexuel et malgré la présence continue d'une imprégnation progestéronique, des vagues de croissance folliculaire tous les 8 à 10 jours avec néanmoins des variations entre individus. L'une d'entre elles observe une réduction de la croissance folliculaire sur l'ovaire ipsilatéral au corps jaune 17 à 24 jours après l'insémination (Savio *et al.*, 1990a). D'aucuns ont rendu l'embryon responsable de cet effet (Driancourt *et al.*, 1991a ; Thatcher *et al.*, 1991). Il serait médié par la bPL (bovine Placental Lactogen) sécrétée par les cellules binuclées trophoblastiques et dont l'effet inhibiteur sur la croissance folliculaire préovulatoire a été démontré (Lucy *et al.*, 1994). Plus récemment, une étude a confirmé la persistance de vagues de croissance folliculaire entre le 4^e et le 9^e mois de gestation chez la vache. Progressivement cependant, la taille du follicule dominant diminue au cours de cette période et le plus souvent aucun follicule de diamètre supérieur à 6 mm n'est détecté sur les ovaires au cours des trois dernières semaines de gestation (Ginther *et al.*, 1996a).

4.2. Notion de recrutement, sélection et dominance

C'est en 1980 que Di Zerega et Hodgen ont, pour les primates, proposé les concepts de "recrutement, sélection et dominance" (Figure 4). Leurs études histologiques *in vitro* ont par la suite été confirmées *in vivo* chez la vache par échographie et chez la brebis par marquage à l'encre des follicules (Driancourt et Cahill, 1984).

Le terme "recrutement" s'applique à tout follicule qui a dépassé le stade auquel habituellement la plupart des follicules deviennent atrétiques (Fortune, 1994). Il concerne donc tout un ensemble de follicules entamant dans un environnement d'influence gonadotrope une maturation susceptible de les conduire à l'ovulation. Ce n'est pas un phénomène isolé ou lié au hasard. Habituellement, il concerne chez les ruminants 2 à 5 follicules de taille comprise entre 3 et 6 mm (Driancourt *et al.*, 1991a). Le recrutement d'un nombre de follicules supérieur à celui nécessaire constituerait une garantie qu'au moins un follicule se trouve dans les conditions optimales de développement et de sensibilité à l'action de concentrations minimales de FSH (Fortune, 1994). Il a en effet été démontré que la destruction d'un follicule dominant au début ou en fin d'une vague de croissance folliculaire retardait dans le premier cas la régression des follicules de taille directement inférieure et entraînait dans le second cas un recrutement plus précoce des follicules lors de la vague suivante (Ko *et al.*, 1991). La disparition du follicule dominant se traduirait par une réaugmentation de l'hormone FSH qui permettrait au second follicule de devenir dominant à son tour (Fortune, 1994).

La sélection fait référence au processus par lequel parmi les nombreux follicules en croissance, seuls arriveront au stade préovulatoire des follicules en nombre caractéristique de l'espèce ou de la race. Cette notion trouve sa confirmation dans la constance du nombre d'ovulations malgré la diversité quantitative et qualitative de la population folliculaire entre individus. L'atrésie joue un rôle essentiel dans cette sélection.

La notion de dominance a été particulièrement bien décrite dans l'espèce bovine. Elle est tout à la fois morphologique et fonctionnelle (Lavoit et Fortune, 1990). Elle est qualifiée de morphologique (DM) parce qu'elle est exercée par le plus gros follicule présent sur l'un ou l'autre ovaire. Le follicule dominant a été défini comme une structure folliculaire qui croît à au moins 11 mm de diamètre et excède le diamètre des autres follicules au sein d'une même vague de croissance (Ginther *et al.* 1989a, 1989d). Il peut se définir également comme une structure folliculaire dont le diamètre est supérieur de 2 mm à celui des autres follicules (Sirois et Fortune 1990). Elle est également fonctionnelle (DF) parce que le follicule dominant est le seul qui soit capable de provoquer la régression de follicules en croissance ou d'inhiber la croissance d'autres follicules (Sirois et Fortune, 1990 ; Ko *et al.*, 1991) et d'ovuler dans un environnement hormonal approprié (Rouiller *et al.*, 1989 ; Gong *et al.*, 1993).

Au cours de la phase de sélection, le follicule dominant croît de manière linéaire pendant plusieurs jours jusqu'à atteindre la taille de 9 mm environ (Ginther *et al.*, 1989a ; Pierson et Ginther

,1988 ; Sirois et Fortune, 1988 ; Guilbault *et al.*, 1991). Cette première phase de croissance dépend du stade du cycle auquel elle est observée. Elle est plus courte pour les follicules dominant ayant initié leur croissance aux jours 4 et 16 du cycle (2 jours) que pour les follicules dont la croissance a débuté au 12^{ème} jour du cycle (4 jours) (Savio *et al.*, 1988). Une fois ce diamètre atteint par le follicule, celui-ci est à ce moment à même d'exercer sa dominance morphologique et fonctionnelle. C'est au cours de la phase de plateau (6 jours) (Ginther *et al.*, 1989a) alors atteinte par le follicule en croissance que ce dernier perd progressivement sa dominance fonctionnelle. Lors de la dernière vague de croissance folliculaire, le follicule dominant poursuit sa croissance en réponse aux facteurs hormonaux responsables de l'ovulation (Webb *et al.*, 1992). Lors des premières vagues de croissance folliculaire, le follicule dominant ne pourra ovuler que si la régression du corps jaune est induite par une injection de prostaglandines. Si cette injection est réalisée après la fin de dominance fonctionnelle, le follicule morphologiquement dominant subira l'atrésie et une nouvelle phase de recrutement s'initiera (Kastelic *et al.*, 1990 ; Savio *et al.*, 1990a ; Driancourt *et al.*, 1991b). Le plus gros follicule présent sur les ovaires n'est donc pas nécessairement d'un point de vue fonctionnel le follicule dominant. Cliniquement, la présence sur les ovaires de plus de 10 follicules de diamètre compris entre 3 et 8 mm permet d'exclure celle d'un follicule fonctionnellement dominant (Bungartz et Niemann, 1994). Plusieurs expériences ont démontré que la dominance morphologique est plus longue que la dominance fonctionnelle (Lavoit et Fortune, 1990 ; Fortune *et al.*, 1991 ; Sirois et Fortune, 1988 ; Savio *et al.*, 1990b ; Kastelic *et al.*, 1990 ; Kastelic et Ginther, 1991). Cette dernière s'exercera donc surtout au cours de la phase de croissance du follicule dominant et pendant les deux premiers jours suivant. Cependant, les informations relatives à la durée de la dominance fonctionnelle sont relativement peu nombreuses. Il semblerait que le futur follicule dominant puisse déjà être identifié au sein de l'ensemble des follicules recrutés sur base de son diamètre déjà légèrement supérieur à ce moment. Le terme « deviation » a été proposé pour déterminer cette différence (Ginther et al. 1996b). Cette « deviation » prend place vers le 3^{ème} jour du cycle lorsque le futur follicule dominant et le plus large follicule dominé ont respectivement un diamètre de 8 et 7 mm. Le follicule dominant poursuivra sa croissance et l'autre follicule entamera sa régression (Ginther et al. 1996b, Garcia et Salaheddine 1998). Les diverses études relatives aux vagues de croissance folliculaire permettent de faire les observations suivantes : il n'y a pas de nouvelle vague de croissance tant que le follicule dominant est dans sa phase de développement voire au début de sa phase de plateau, l'intervalle moyen entre le début d'une vague et la fin de la croissance du plus gros follicule dominé est de 3 jours environ et enfin, la phase statique de développement du follicule dominant ne prend fin que 3 jours environ après le début d'une nouvelle vague (Ginther et al. 1989b). L'apparition d'une nouvelle vague de croissance folliculaire est respectivement accélérée ou retardée si on pratique l'ablation (Adams et al. 1992b, 1993) ou si on prolonge expérimentalement l'activité du follicule dominant (Sirois et Fortune 1990).

La phase de dominance morphologique et fonctionnelle peut être artificiellement prolongée par l'administration de progestagènes (Sirois et Fortune, 1990 ; Adams *et al.*, 1992a ; Savio *et al.*, 1993). Cet effet dépend néanmoins de la dose de progestagène administrée. A la différence d'une dose élevée, une faible dose entraînera la persistance du follicule et l'augmentation de son diamètre. Elle n'empêchera pas l'ovulation mais sera responsable ce faisant d'une réduction de la fertilité.

L'intégration des notions de recrutement, sélection et dominance à celle de vagues de croissance folliculaire permet de répartir les follicules d'une même vague de croissance folliculaire en 4 classes (Figure 4) (Lucy *et al.*, 1991). La première concerne les follicules recrutés : leur taille comprise entre 3 et 5 mm est inférieure à la taille minimale requise pour observer une ovulation (Matton *et al.*, 1981). Pendant les 2 au 3 premiers jours d'une vague, le nombre de ces follicules diminue tandis que celui des follicules de la classe 2 augmente. Les follicules de la classe 2 peuvent potentiellement devenir le follicule ovulatoire. Leurs cellules granuleuses ne possèdent cependant pas encore de récepteurs à l'hormone LH (Ireland et Roche, 1982). Leur taille est comprise entre 6 et 10 mm. Vers le 4^{ème} jour de la vague, apparaît le follicule dominant (classe 3). Sa taille est comprise entre 10 et 15

mm. Sa granuleuse possède des récepteurs à l'hormone LH (Ireland et Roche, 1982) : il est virtuellement capable d'ovuler. Sa présence s'accompagne au cours des jours suivants d'une diminution du nombre des follicules de la classe 2 et vers le 6e-7e jour de la vague d'une augmentation du nombre de follicules de la classe 1. Progressivement apparaît le follicule préovulatoire de la classe 4 de taille supérieure à 15 mm qui persistera sur l'ovaire pendant 5 à 7 jours avant d'ovuler ou de s'atrophier.

5. Bibliographie

ADAMS G.P., MATTERI R.L., GINTHER O.J. The effect of progesterone on ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating follicle-stimulating hormone in heifers. *J.Reprod.Fert.*,1992a, **96**, 627-640.

ADAMS G.P., MATTERI R.L., KASTELIC J.P., KO J.C.H., GINTHER O.J. Association between surges of follicle stimulating hormone and emergence of follicular waves in heifers. *Journal of Reproduction and Fertility* 1992b, 94, 177-188. ADAMS G.P., EVANS A.C.O., RAWLINGS N.C. Follicular waves and circulating gonadotrophins in 8-month-old prepubertal heifers. *J.Reprod.Fert.*,1994, **100**, 27-33.

ADAMS G.P., KOT K., SMITH C.A., GINTHER O.J. Effect of the dominant follicle on regression of its subordinates in heifers. *Can. J.Anim.Sci.*, 1993, **73**:267-275.

ARMSTRONG D.T. Recent advances in superovulation of cattle. *Theriogenology*,1993, **39**, 7-24.

BAIRD D.T., SCARAMUZI R.J., WHEELER A.G. Endocrine changes associated with luteal regression in the ewe; the secretion of ovarian oestradiol, progesterone and androstenedione and uterine prostaglandin F2a throughout the oestrous cycle. *J. Endocrinol.*,1976, **69**, 275-286.

BEAM S.W., BUTLER W.R. Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol.Reprod.*1997, **56**, 133-142.

BEAM S.W., BUTLER W.R. Energy balance, metabolic hormones and early postpartum follicular development in dairy cows fed prilled lipid. *J.Dairy Sci.*, 1998, **81**, 121-131.

BERARDINELLI J.G., DAILEY R.A., BUTCHER R.I., INSKEEP E.K. Sources of progesterone prior to puberty in beef heifers. *J.Anim.Sci.*,1979, **49**, 1276-1280.

BETTERIDGE K.J., SMITH C., STUBBINGS R.B., XU K.P., KING W.A. Potential genetic improvement of cattle by fertilization of oocytes in vitro. *J.Reprod.Fert.*,1989, **38** Suppl., 87-98.

BRAND A., DE JONG W.H.R. Qualitative and quantitative micromorphological investigations of the tertiary follicle population during the oestrous cycle in sheep. *J.Reprod.Fert.*,1973, **33**, 431-439.

BUNGARTZ L., NIEMANN H. Assessment of the presence of a dominant follicle and selection of dairy cows suitable for superovulation by a single ultrasound examination. *J.Reprod.Fert.*,1994, **101**, 583-591.

BYSKOV AG. Regulation of meiosis in mammals. *Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys.*, 1979, **19**, 1251-1261.

CAHILL L.P., MAULEON P. Influence of season, cycle and breed on follicular growth rates in sheep. *J.Reprod.Fert.*, 1980, **58**, 321-328.

CAHILL L.P. Folliculogenesis in the sheep as influenced by breed, season and oestrous cycle. *J.Reprod.Fert.*,1981,**30** Suppl., 135-142.

CASTONGUAY F., DUFOUR J.J., MINVIELLE F., ESTRADA R. Follicular dynamics and dominance in Booroola x Finish Landrace and Booroola x Suffolk ewes heterozygous for the F gene. *J.Reprod.Fert.*,1990, **89**, 193-203.

CHOUDARY J.B., GIER H.T., MARION G.B. Cyclic changes in bovine vesicular follicles. *J.Anim.Sci.*,1968, **27**, 468-471.

DI ZEREGA G.S., HODGEN G.D. Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocrin.Rev.*, 1980, **2**, 27-54.

DIMMINCK M.A., GIMENEZ T., SPITZER J.C. Ovarian endocrine activity and development of ovarian follicles during the postpartum interval in beef cows. *Anim.Reprod.Sci.*, 1991, **24**, 173-183.

DODSON S.E., MC LEOD B.J., HARESIGN W., PETERS A.R., LAMMING G.E. Endocrine changes from birth to puberty in the heifer. *J.Reprod.Fert.*, 1988, **82**, 527-538.

DONALDSON L., HANSEL W. Cystic corpora lutea en normal and cystic Graafian follicles in the cow. *Austr.Vet.J.*, 1968, **44**, 304-308

DRIANCOURT M.A., CAHILL L.P. Preovulatory follicular events in sheep. *J.Reprod.Fert.*, 1984, **71**, 205-211.

DRIANCOURT M.A., GAULD I.K., TERQUI M., WEBB R. Variations in patterns of follicle development in prolific breeds of sheep. *J.Reprod.Fert.*, 1986, **78**, 565-575.

DRIANCOURT M.A., BODIN L., BOOMAROV O., THIMONNIER J., ELSEN J.M. Number of mature follicles ovulating after a challenge of human chorionic gonadotrophin in different breeds of sheep at different physiological stages. *J.Anim.Sci.*, 1990, **68**, 719-724.

DRIANCOURT M.A., GOUGEON A., ROYERE D., THIBAUT C. La fonction ovarienne. In Thibault C, Levasseur MC. INRA (Edts), "La reproduction chez les mammifères et l'homme". INRA : 1991a, 273-298.

DRIANCOURT M.A., THATCHER W.W., TERQUI M., ANDRIEU D. Dynamics of Ovarian Follicular Development in Cattle During the Estrous Cycle, Early Pregnancy and in Response to PMSG. *Dom. Anim. Endocrinol.*, 1991b, **8**, 209-221.

DUFOUR J., GINTHER O.J., CASIDA L.E. Intraovarian relationship between corpora lutea and ovarian follicles in ewes. *Am.J.Vet.Res.*, 1972, **33**, 1445-1446.

ERICKSON B.H. Development and radio-response of the prenatal bovine ovary. *J.Reprod.Fert.*, 1966a, **10**, 97-105.

ERICKSON B.H. Developmental and senescence of the postnatal bovine ovary. *J.Anim.Sci.*, 1966b, **25**, 800-805.

ERICKSON B.H., REYNOLDS R.A., MURPHEE R.L. Ovarian characteristics and reproductive performance of the aged cows. *Biol.Reprod.*, 1976, **15**, 555-560.

EVANS A.C.O., ADAMS G.P., RAWLINGS N.C. Endocrine and ovarian follicular changes leading up to the first ovulation in prepubertal heifers. *J.Reprod.Fert.*, 1994, **100**, 187-194.

FORTUNE J.E., SIROIS J., QUIRK S.M. The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. *Theriogenology*, 1988, **29**, 95-109.

FORTUNE J.E., SIROIS J., TURZILLO A.M., LAVOIR M. Follicle selection in domestic ruminants. *J.Reprod.Fert.*, 1991, Suppl., **43**, 187-198.

FORTUNE J.E. Follicular Dynamics During the Bovine Estrous Cycle - A Limiting Factor in Improvement of Fertility. *Anim.Reprod. Sci.*, 1993, **33**, 111-125.

FORTUNE J.E. Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol.Reprod.*, 1994, **50**, 225-232.

FUJIMOTO T, YOSHINAGA K, KONO I. Distribution of fibronectin on the migratory pathway of primordial germ cells in mice. *Anat. Rec.*, 1985, **211**, 271-278.

GARCIA A., SALAHEDDINE M. Effect of repeated ultrasounded transvaginal follicle aspiration of bovine oocyte recovery and subsequent follicular development. *Theriogenology*, 1998, **50**, 575-587.

GERARD D, HERLANT M. Sur la persistance de phénomènes d'oogenèse chez les Lémuriens adultes. *Arch. Biol.*, 1953, **64**, 97-111.

GINTHER O.J., KASTELIC J.P., KNOFF L. Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle. *Anim.Reprod.Sci.*, 1989a, **20**, 187-200.

GINTHER O.J., KNOFF L., KASTELIC J.P. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycle with 2 or 3 follicular waves. *J.Reprod.Fert.* 1989b, **87**, 223-230.

GINTHER O.J., KNOFF L., KASTELIC J.P. Ovarian follicular dynamics in heifers during early pregnancy. *Biol. Reprod.*, 1989c, **41**, 247-254.

GINTHER O.J., KASTELIC J.P., KNOFF L. Intraovarian relationships among dominant and subordinate follicles and the corpus luteum in heifers. *Theriogenology*, 1989d, **32**, 787-795.

GINTHER O.J., KOT K., KULICK L.J., MARTIN S., WILTBANK M.C. Relationships between FSH and ovarian follicular waves during the last six months of pregnancy in cattle. *J.Reprod.Fert.*, 1996a, **108**, 271-279.

GINTHER O.J., WILTBANK M.C., FRICKE P.M., GIBBONS J.R., KOT K. Selection of the dominant follicle in cattle. *Biology of Reproduction*, 1996b, **55**, 1187-1194. GONG J.G., BRAMLEY T.A., WEBB R. The effect of recombinant bovine somatotrophin on ovarian follicular growth and development in heifers. *J.Reprod.Fert.*, 1993, **97**, 247-254.

GONZALEZ-PADILLA E., WILTBANK J.N., NISWENDER G.D. Puberty in beef heifers. I. The relationship between pituitary, hypothalamic and ovarian hormones. *J.Anim.Sci.*, 1975, **40**, 1091-1104.

GUILBAULT L.A., GRASSO F., LUSSIER J.G., ROUILLER P., MATTON P. Decreased superovulatory response in heifers superovulated in the presence of a dominant follicle. *J.Reprod.Fert.* 1991, **91**, 81-89.

HIRSHFIELD A.N., MIDGLEY A.R. Morphometric analysis of follicular development in the rat. *Biol.Reprod.*, 1978, **19**, 597-605.

HIRSHFIELD A.N. Rescue of atretic follicles in vitro and in vivo. *Biol.Reprod.*, 1989, **40**, 181-190.

HIRSHFIELD A.N. Development of follicles in the mammalian ovary. *Intern. Rev.Cytol.* 1991, **124**, 43-101.

HOPPER H.W., SILCOX R.W., BYERLEY D.J., KISER T.E. Follicular development in prepubertal heifers. *Anim.Reprod.Sci.*, 1993, **31**, 7-12.

HUGHES F.M., GOROSPE W.C. Biochemical identification of apoptosis (programmed cell death) in granulosa cells: evidence for a potential mechanism underlying follicular atresia. *Endocrinology*, 1991; **129**, 2415-2422.

HULSHOF S.C.J., FIGUEREIDO J.R., BECKERS J.F., BEVERS M.M., VEN DEN HURK R. Isolation and characterization of preantral follicles from foetal bovine ovaries. *Vet.Quartely*, 1994, **16**, 78-80.

IRELAND J.J., ROCHE J.F. Development of antral follicles in cattle after prostaglandin-induced luteolysis: changes in serum hormone, steroids in follicular fluid and gonadotrophin receptors. *Endocrinology*, 1982, **111**:2077.

IRELAND J.J., ROCHE J.F. Hypotheses regarding development of dominant follicles during a bovine estrous cycle. In: Roche J.F. and O'Callaghan (Eds). "Follicular growth and ovulation rate in farm animals. Martinus Nijhoff, Dordrecht, 1987, 1-18.

KASTELIC J.P., KNOFF L., GINTHER O.J. Effect of day of prostaglandin F-alpha treatment on selection and development of the ovulatory follicle in heifers. *Anim.Reprod.Sci.*, 1990, **23**, 169-180.

KASTELIC J.P., GINTHER O.J. Factors affecting the origin of the ovulatory follicle in heifers with induced luteolysis. *Anim. Reprod. Sci.*, 1991, **26**, 13-24.

KNOFF L. KASTELIC J.P., SCHALLENBERGER E., GINTHER O.J. Ovarian follicular dynamics in heifers: test of two waves hypothesis by ultrasonically monitoring individual follicles. *Dom.Anim.Endocrinol.* 1989, **6**, 111-119.

KO J.C.H., KASTELIC J.P., DEL CAMPO M.R., GINTHER O.J. Effects of a dominant follicle on ovarian follicular dynamics during the oestrous cycle in heifers. *J.Reprod.Fert.*, 1991, **91**, 511-519.

KRUIP TAM, DIELEMAN S.J. Macroscopic classification of bovine follicles and its validation by micromorphological and steroid biochemical procedures. *Reprod. Nutr. Develop.*, 1982, **22**, 465-473.

LAVOIR M., FORTUNE J.E. Follicular dynamics in heifers after injection of PGF2a during the first wave of follicular development. *Theriogenology*, 1990, **33**, 270 (Abstract).

LUCY M.C., STAPLES C.R., MICHEL F.M., THATCHER W.W., BOLT D.J. Effect of Feeding Calcium Soaps to Early Postpartum Dairy Cows on Plasma Prostaglandin F2-alpha Luteinizing Hormone, and Follicular Growth. *J.Dairy Sci.*, 1991, **74**, 483-489.

LUCY M.C., SAVIO J.D., BADINGA L., DE LA SOTA R.L., THATCHER W.W.. Factors that Affect Ovarian Follicular Dynamics in Cattle. *J.Anim.Sci.*, 1992, **70**, 3615-3626.

LUCY M.C., BYATT J.C., CURRAN T.L., CURRAN D.F., COLLIER R.J. Placental lactogen and somatotropin: hormone binding to the corpus luteum and effects on the growth and functions of the ovary in heifers. *Biol.Reprod.*,1994, **50**, 1136-1144.

LUSSIER J., MATTON P., DUFOUR J.J. Growth rates of follicles in the ovary of the cow. *J.Reprod.Fert.*,1987, **81**, 301-307.

MARIANA J.C., MONNIAUX D., DRIANCOURT M.A., MAULEON P. Folliculogenesis. In : Cupps P.T. (Eds.) : Reproduction in domestic animals. Academic Press, San Diego, 119-171.

MARION G.B., GIER H.T., CHOUDARY J.B. Micromorphology of the bovine ovarian follicular system. *J.Anim.Sci.*,1968, **27**, 451-465.

MATTON P. ADELAKOIJUN V., COUTURE Y., DUFOUR J.J. Growth and replacement of the bovine ovarian follicles during the estrous cycle. *J.Anim.Sci.*,1981, **52**, 813-820.

MC NATTY K.P., GIBB M., DOBSON C., BALL K., COSTER D., HEATH D., THURLEY D.C. Preovulatory follicular development in sheep treated with PMSG and/or prostaglandin. *J.Reprod.Fert.*,1982, **65**, 111-123.

MEIDAN R, ALTSTEIN M, GIRSH E. Biosynthesis and release of oxytocin by granulosa cells derived from preovulatory bovine follicles. Effects of forskolin and insulin-like growth factor-1. *Biol. Reprod.*, 1992, **46**, 715-720.

MONNIAUX D., CHUPIN D., SAUMANDE J. Superovulatory responses of cattle. *Theriogenology*, 1983, **19**, 55-64.

MURPHY M.G., BOLAND M.P., ROCHE J.F. Pattern of follicular growth and resumption of ovarian activity in post-partum beef suckler cows. *J.Reprod.Fert.*,1990, **90**, 523-533.

PERRY R.C., CORAH L.R. Endocrine changes and ultrasonography of ovarian function in postpartum suckled beef cows. *J.Anim.Sci.*, 1989, **67**, 807.

PERRY R.C., CORAH L.R., KIRACOFE G.H., STEVENSON J.S., BEAL W.E. Endocrine changes and ultrasonography of ovaries in suckled beef cows during resumption of postpartum estrous cycles. *J.Anim.Sci.*,1991, **69**, 2548-2555.

PETERS H. The development and maturation of the ovary. *Ann.Biol.Bioch.Biophys.*,1976, **16**, 271-278.

PIERSON R.A., GINTHER O.J. Follicular population during the estrous cycle in heifers. III Time of selection of the ovulatory follicle. *Anim.Reprod.Sci.*,1988, **16**, 81-95.

RAJAKOSKI E. The ovarian follicular system in sexually mature heifers with special reference to seasonal, cyclical and left-right variations. *Acta Endocrinol.*,1960,Suppl **52**:1-68.

RAJAMAHENDRAN R., TAYLOR C. Characterization of ovarian activity in postpartum dairy cows using ultrasound imaging and progesterone profiles. *Anim.Reprod.Sci.*,1990, **22**, 171-180.

RAVINDRA J.P., RAWLINGS N.C., EVANS A.C.O., ADAMS G.P. Ultrasonography study of ovarian follicular dynamics in ewes during the oestrous cycle. *J.Reprod.Fert.*, 1994, **101**, 501-509.

ROUILLIER P., MATTON P., GUILBAULD L., GRASSO F., LUSSIER J.G. Influence of a dominant follicle on atresia and estradiol release by ovarian follicles during superovulation in cattle. *Theriogenology*, 1989, **33**, 313 (Abstract).

RUSSE I. Oogenesis in cattle and sheep. *Bibl.Anat.*,1983, **24**, 77-92.

SAUMANDE J. La folliculogénèse chez les ruminants. *Rec.Méd.Vét.*, 1991, **167**, 205-218.

SAVIO J.D., KEENAN L., BOLAND M.P., ROCHE J.F.. Pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle of heifers. *J.Reprod.Fert.*,1988, **83**, 663-671.

SAVIO J.D., BOLAND M.P., HYNES N., ROCHE J.F. Resumption of follicular activity in the early post-partum period of dairy cows. *J.Reprod.Fert.*,1990a, **88**, 569-579.

SAVIO J.D., BOLAND M.P., ROCHE J.F. Development of dominant follicles and length of ovarian cycles in postpartum dairy cows. *J.Reprod.Fert.*, 1990b, **88**, 581-591.

SAVIO J.D., THATCHER W.W., BADINGA L., DE LA SOTA R.L., WOLFENSON D. Regulation of dominant follicle turnover during the oestrous cycle in cows. *J.Reprod.fert.*,1993, **97**, 197-203.

SCHRICK F.N., SURFACE R.A., PRITCHARD J.Y., AILEY R.A., TOWNSEND E.C., INSKEEP E.K. Ovarian structures during the oestrous cycle and early pregnancy in ewes. *Biol.Reprod.*,1993, **49**, 1133-1140.

SIRARD M.A., FLORMAN H.M., LEIBERIED-RUTLEDGE M.L. Timing of nuclear progression and protein synthesis necessary for meiotic maturation of bovine oocytes. *Biol.Reprod.*,1989, **40**, 1257-1263.

SIROIS J., FORTUNE J.E. Ovarian follicular dynamics during the oestrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biol.of Reprod.*,1988, **39**, 308-317.

SIROIS J., BALL B.A., FORTUNE J.E. Patterns of growth and regression of ovarian follicles during the oestrous cycle and after hemiovariectomy in mares. *Equine Vet.J.*,1989, Suppl.8, 43-48.

SIROIS J., FORTUNE J.E. Lengthening the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinology*,1990, **127**, 916-925.

SMEATON T.C., ROBERTSON H.A. Studies on the growth and atresia of Graafian follicles in the ovary of the sheep. *J.Reprod.Fert.*,1971, **25**, 243-252.

SNOW MHL, MONK M. Emergence and migration of mouse primordial germ cells. In McLaren A, Wylie CC. (Eds). Cambridge University Press, 1983, 115-135.

SPICER L.J., ECHTERKAMP S.E. Ovarian follicular growth, function and turnover in cattle: a review. *J.Anim.Sci.*,1986, **62**, 428-451.

SWANSON L.V., HAFS H.D., MOROW D.A. Ovarian characteristics and serum LH, prolactin, progesterone and glucocorticoid from first estrus to breeding size in Holstein heifers. *J.Anim.Sci.*,1972, **34**, 284-293.

TAYLOR C., RAJAMAHENDRAN R. Follicular dynamics, corpus luteum growth and regression in lactating dairy cattle. *Can. J. Anim.Sci.* 1991, **71**, 61-68.

THATCHER W.W., DRIANCOURT M.A., TERQUI M., BADINGA L. Dynamics of ovarian follicular development in cattle following hysterectomy and during early pregnancy. *Dom.Anim.Endocrinol.*, 1991, **8**, 223-234.

TURNBULL K.E., BRADEN A.W.H., MATTNER P.E. The pattern of follicular growth and atresia in ovine ovary. *Austr.J.Biol.Sci.*,1977, **30**, 229-241.

VAISSAIRE J.P. Appareil génital femelle. Dans: *Sexualité et reproduction des mammifères*. Paris: Maloine éd.,1977:157-162.

WANDJI S.A., FORTIER M.A., SIURARD M.A. Differential response to gonadotropins and prostaglandins E2 in ovarian tissue during prenatal and postnatal development. *Biol.Reprod.*,1992, **46**, 1034-1041.

WEBB R., GONG J.G., LAW A.S., RUSBRIDGE A. Control of ovarian function in cattle. *J.Reprod.Fert.*,1992, Suppl.**45**, 141-156.

WESTERGAARD L, CALLESEN H, HYTTEL P. Meiosis inducing substances (MIS) in bovine prevulatory follicles. *Zuchthygiene*, 1985, **20**, 217-221.

WITSCHI E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal fold. *Contrib. Embryol.*, 1948, **32**, 67-80.

YANAGIMACHI R. Mammalian fertilization. In : Knobil E, Neill JD. (Eds). The physiology of reproduction. Second edition. Raven Press Ltd , New York, 1994, 189-317.