

Folliculogenèse et Régulations intra-ovariennes

Florence LESOURD
Pôle d'Obstétrique-Gynécologie et Médecine de La Reproduction
CHU Paule de Viguiier-Toulouse

DESC Médecine de la Reproduction Toulouse 29/03/2010

Physiologie de l'ovaire

Double fonction

- Fonction gamétogène (folliculogenèse-ovogenèse)
- Fonction endocrine

Double régulation

- Endocrine: FSH, LH sous GnRH
- Autocrine et paracrine intra-ovarienne

Folliculogenèse

Ensemble des processus par lesquels un follicule primordial va évoluer vers un follicule mûr.

Se fait à partir du stock des follicules primordiaux constitué pendant la vie intra utérine.

Associée à l'ovogenèse

Evolution du stock des follicules primordiaux

La plupart évoluent vers l'atrésie, peu vers l'ovulation

1 à 2 Millions de follicules primordiaux à la naissance

100 000 à 20 ans

100 à 50 ans

400 ovulations

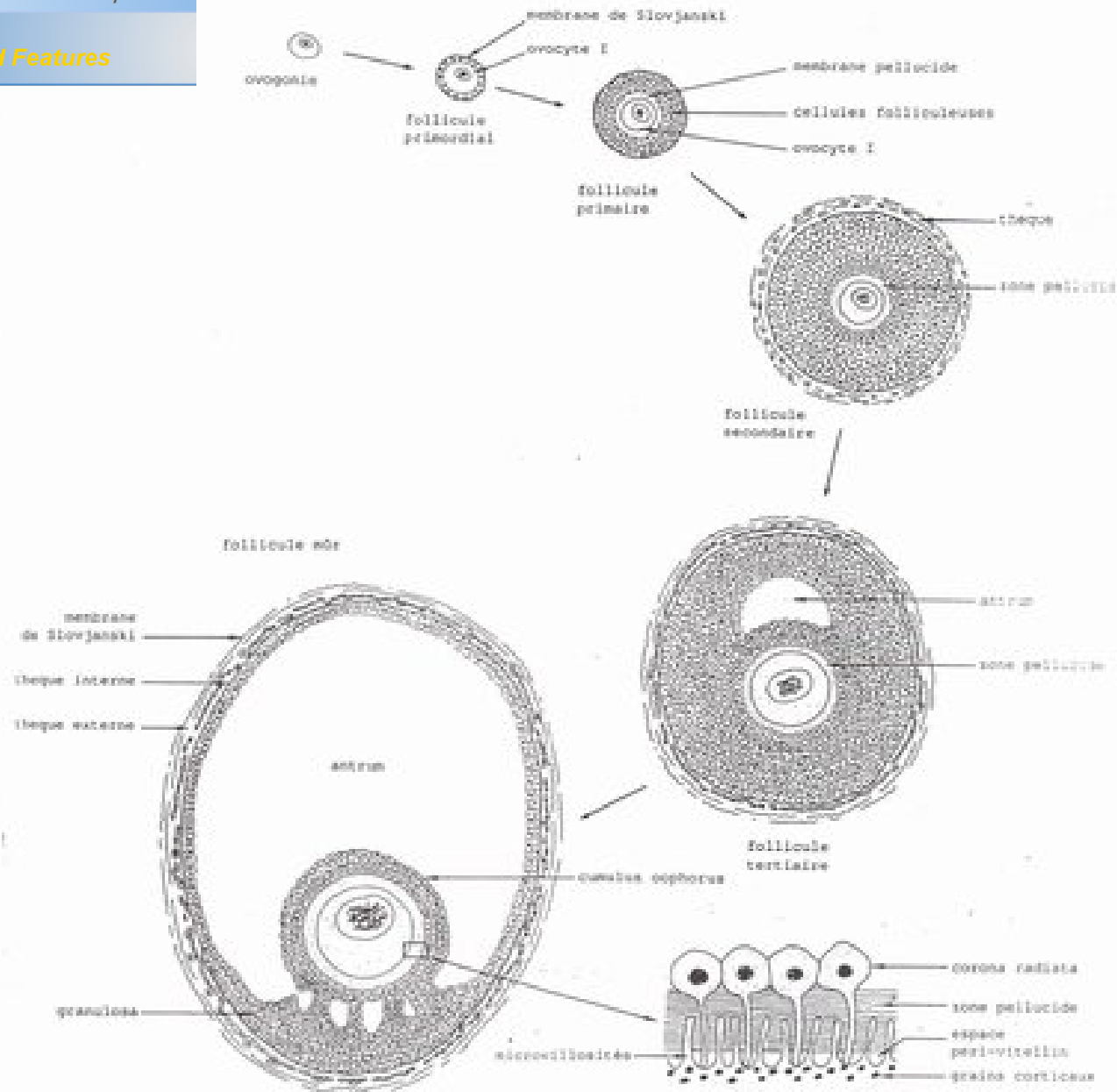
tion Morphologique du follicule

Follicule primordial: petit follicule composé d'un ovocyte I bloqué en prophase de 1^{ère} division méiotique + 1 assise cellulaire.

Follicule primaire et secondaire = follicule pré antral: Augmentation de taille par multiplication des cellules de la granulosa, apparition de la thèque interne support de la vascularisation propre du follicule. En parallèle augmentation de la taille ovocytaire.

Follicule antral: follicule cavitaire (antrum)
formation de la corona radiata, de la thèque
interne et externe

Follicule mûr = follicule pré ovulatoire: augmentation
de la taille du follicule essentiellement par
augmentation du volume de liquide folliculaire



Croissance folliculaire

Chez la femme le temps nécessaire pour passer du stade de follicule primordial au stade de follicule mûr est de 85 jours.

La croissance du follicule s'accompagne d'une croissance de l'ovocyte et de modifications fonctionnelles des cellules folliculaires

Croissance du follicule

Quatre phases:

- Initiation = recrutement
- Croissance basale
- Sélection
- Dominance

Croissance du follicule

Initiation = recrutement

Le follicule primordial quiescent débute son développement pour évoluer en quelques mois vers un follicule secondaire

Régulation intra ovarienne autocrine et paracrine indépendante des gonadotrophines

- Couple C-kit-KL
- FGF, TNF

Croissance du follicule

Croissance basale:

Le follicule secondaire évolue vers le follicule pré antral vascularisé

Régulation intra ovarienne autocrine et paracrine indépendante des gonadotrophines

- C-Kit-KL

Croissance du follicule

Sélection:

A partir de cette phase les follicules deviennent sensibles aux gonadotrophines

- augmentation de taille du follicule
- sécrétion d'androgènes par les cellules de thèque sous l'effet de la LH

Croissance du follicule

Dominance:

Un des follicules sélectionnés devient dominant,
le développement des autres s'arrête.

Augmentation de taille jusqu'à la phase pré
ovulatoire

Acquisition des récepteurs à la LH sur les cellules
de le granulosa

Régulation endocrine

Niveau hypothalamique: GnRH

sécrétion pulsatile sous contrôle de
neuromodulateurs du SNC

Niveau hypophysaire:

sécrétion cyclique de FSH et LH

Niveau ovarien:

Follicule: estrogènes

Corps jaune: progestérone

Stroma: androgènes

hormone endocrine: effets des hormones gonadotropes FSH

- récepteurs sur la granulosa uniquement
- induit la synthèse de ses propres récepteurs
- induit la synthèse de l'aromatase:
transformation en estrogènes des androgènes
synthétisés par la thèque
- effet mitogène: augmentation de la taille du
follicule
- stimule la synthèse d'inhibine
- induit la synthèse des récepteurs à la LH en fin
de phase folliculaire

hormone endocrine: effets des hormones gonadotropes LH

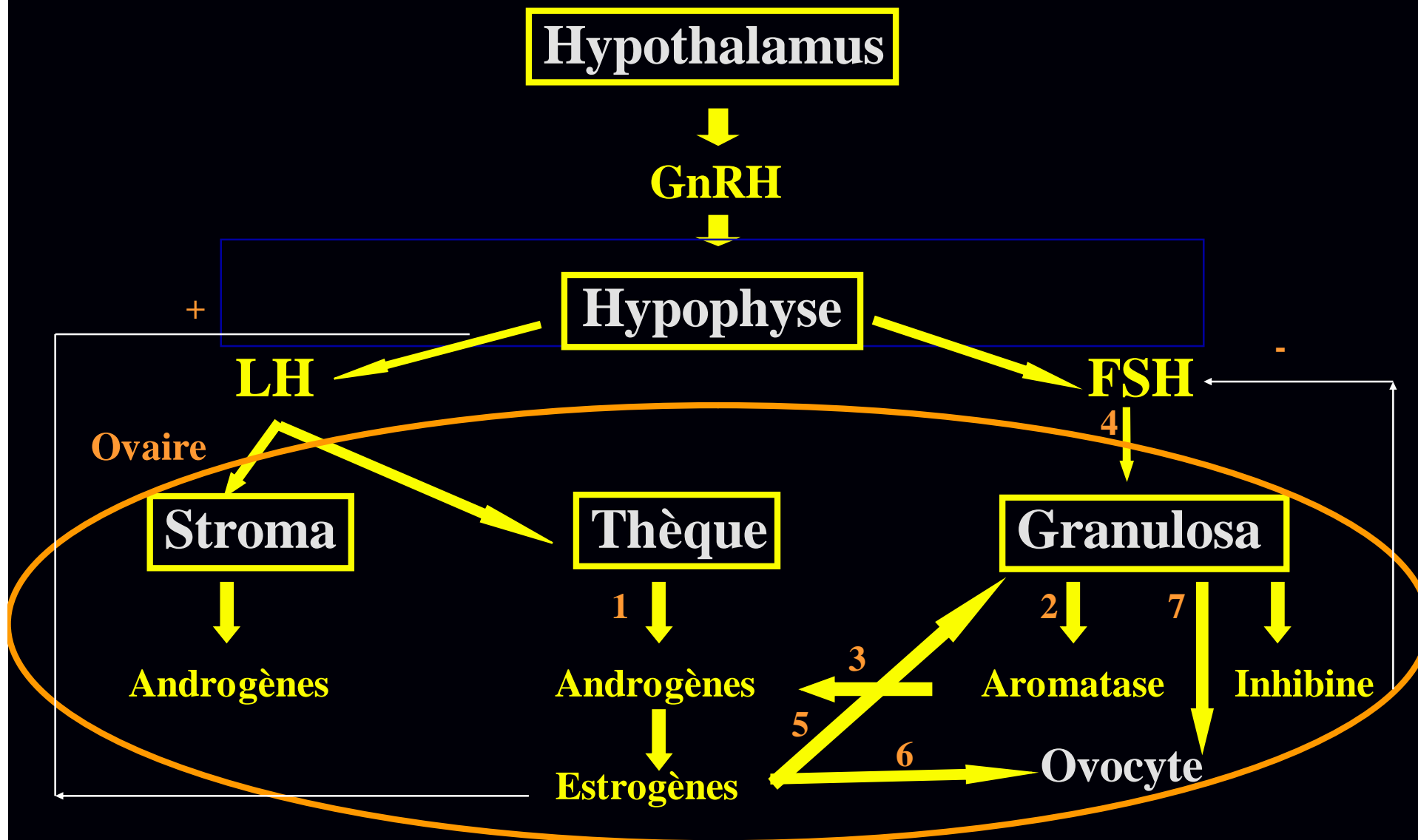
- récepteurs sur les cellules de la thèque: synthèse d'androgènes
- récepteurs sur les cellules de la granulosa en fin de phase folliculaire: ovulation
- récepteurs sur les cellules lutéales pendant la phase lutéale: synthèse de progestérone

Régulation endocrine: systèmes de rétrocontrôle

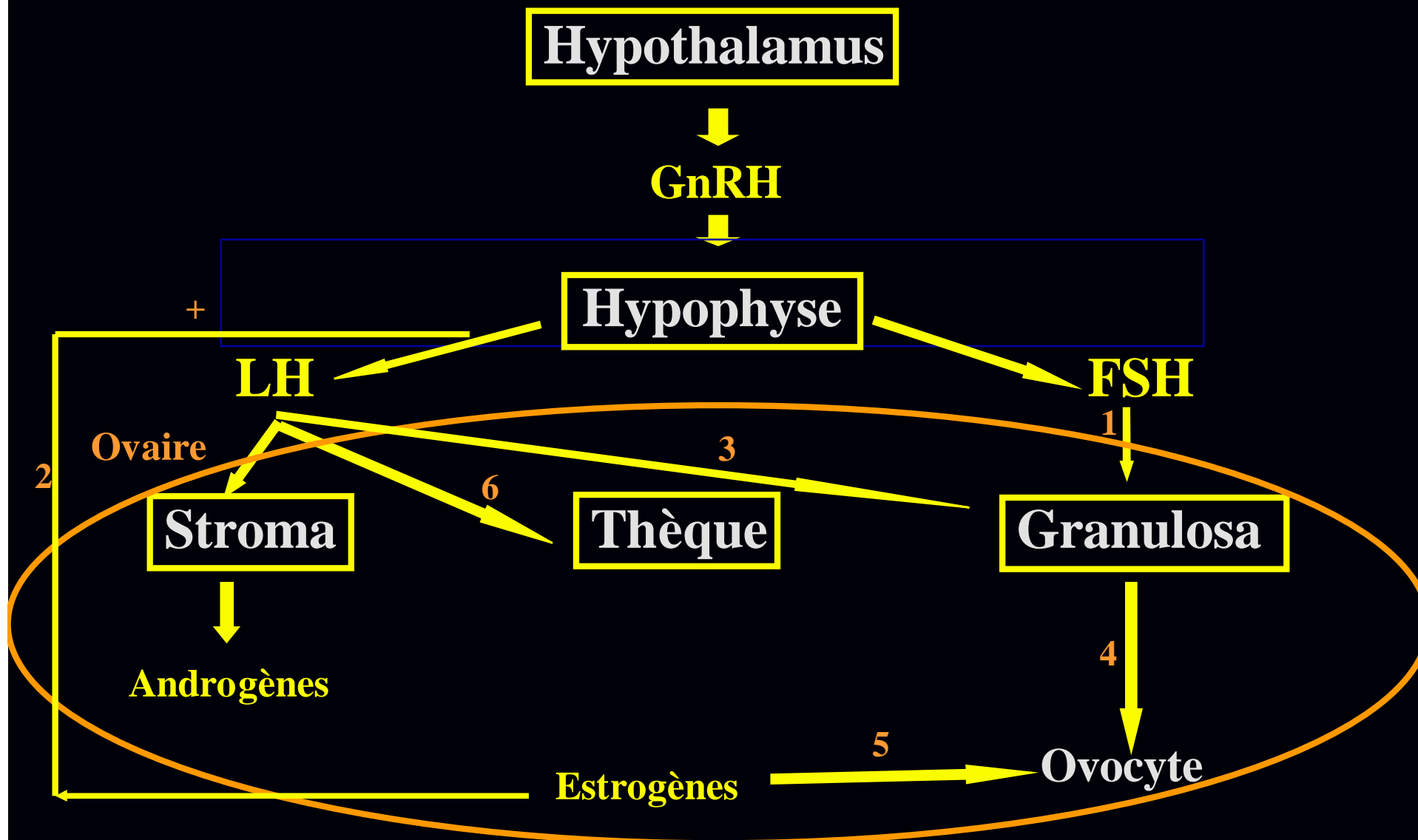
- Estrogènes: rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, positif de LH
- Progestérone: rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH
- Inhibine: rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH

Endocrine: systèmes de rétrocontrôle

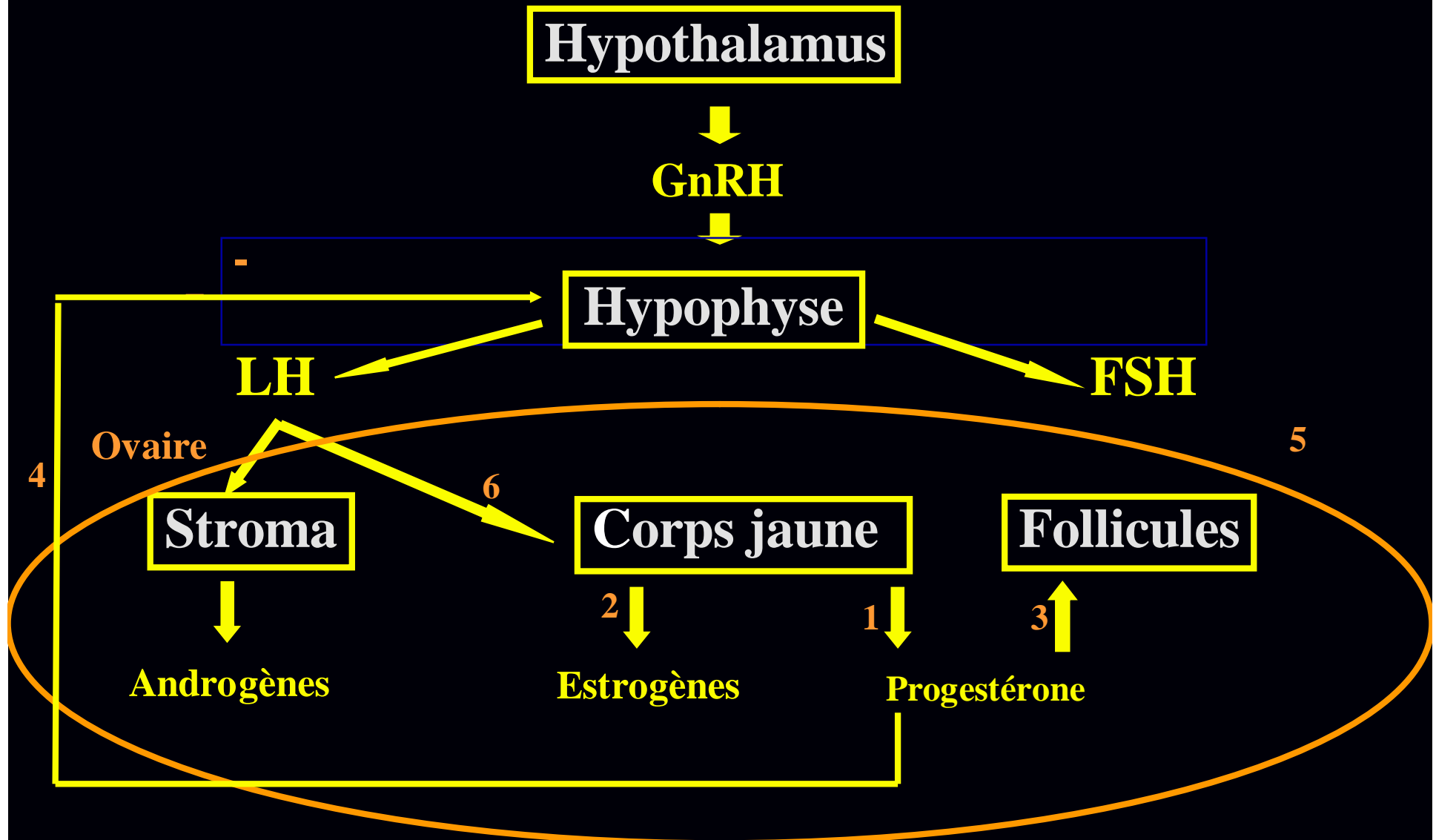
Phase folliculaire



Endocrine: systèmes de rétrocontrôle ovulation



Endocrine: systèmes de rétrocontrôle phase lutéale



Régulation endocrine Résumé

FSH: seule gonadotrophine impliquée ds le recrutement, croissance folliculaire

Estradiol et inhibine rétrocontrôlent négativement la FSH (seuil): dominance/atrésie

Estradiol déclenche le pic de LH

LH déclenche l'ovulation et la synthèse de progestérone

Progestérone inhibe la LH

Régulation autocrine et paracrine

Régulation intra - ovarienne par des facteurs synthétisés sur place par les cellules de la granulosa ou celles de la thèque interne.

Plusieurs systèmes:

- système des IGFs
- AMH
- système inhibine - activine
- système des interleukines
- systèmes EGF, TGF et VEGF

IGFs (Insulin-like-growth factors) - insuline

- IGF 1 , IGF 2
- Protéines de liaison: IGF BPs
- Protéases spécifiques des IGF BPs
- Récepteurs spécifiques ou liaison croisée avec récepteur de l'insuline pour IGF 1

IGFs (Insulin-like-growth factors) - insuline

IGF 1:

- stimule la production d'androgènes par la TI
- stimule l'aromatase: augmente la production d'estradiol
- effet mitogène sur la granulosa

IGF 2:

- stimule la production d'androgènes

Insuline:

- augmente la synthèse des androgènes par la TI, stimule l'aromatase, potentialise l'effet de la FSH

Système des IGFs-insuline

En résumé,

Le système des IGFs - insuline amplifie les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et de la LH sur les cellules de la thèque.

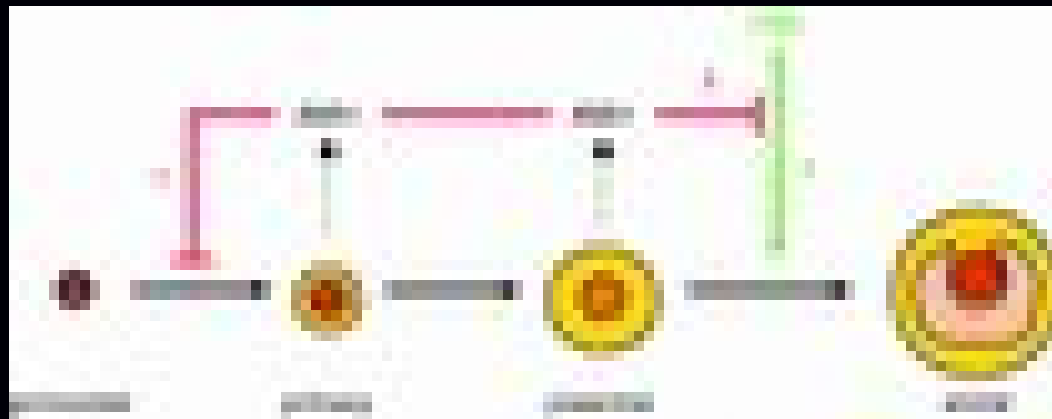
Effets positifs sur la croissance du follicule et la synthèse des stéroïdes.

AMH

Glycoprotéine dimérique de la famille du TGF β
Sécrétée par les cellules de la granulosa des petits
follicules antraux.

Sa sécrétion par le follicule s'arrête dès qu'il est
sélectionné.

Inhibe le recrutement des follicules primordiaux
Contrôle le pool des follicules recrutables



AMH

Indépendante des gonadotrophines: varie peu ou pas pendant le cycle

Probablement le meilleur marqueur biologique du pool des follicules recrutables

Système Inhibine-activine

- Inhibine A, inhibine B, activine A, activine AB, follistatine
- Peptides dimériques sauf follistatine
- Même famille que TGF β et AMH

Inhibine-Activine-Follistatine Inhibine

- **Inhibine B**: cohorte de follicules primaires et de petits follicules antraux.
- **Inhibine A**: cellules de la granulosa du follicule dominant et cellules lutéales.
- Inhibine stimule la production d'androgènes par la TI en présence de LH en fin de phase folliculaire
- Production régulée par LH et FSH mais aussi par EGF, TGF α , IGF 1, TGF β

e Inhibine-Activine-Follistatine

Activine-Follistatine

- Produite par les cellules de la granulosa des follicules immatures
- Sensibilise les cellules de la granulosa des follicules matures (activité aromatasase +) à la FSH
- Inhibe la production d'androgènes par les cellules thécales
- Inhibe la lutéinisation des follicules matures

Systeme Inhibine-Activine-Follistatine

En résumé,

Le système inhibine -activine régule les taux de FSH et l'activité aromatasase.

La follistatine module les effets de l'activine.

Le système EGF - TGF α

- Synthétisés par les cellules de la granulosa et de la thèque interne
- Agissent sur un même récepteur
- **EGF**: effet mitogène sur les cellules de la granulosa. Inhibe aromatase
- **TGF α** : effet angiogénique sur thèque des petits follicules. Favorise différenciation des cellules thécales et synthèse de récepteurs à LH.

Le système des interleukines

- Glycoprotéines impliquées dans l'inflammation
- IL 1, IL 2, IL 6 sont des médiateurs de l'ovulation
- IL 6 stimule la fragmentation de l'ADN et favorise l'apoptose des cellules de la granulosa in vitro

TGF β

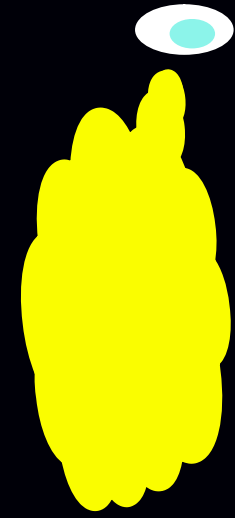
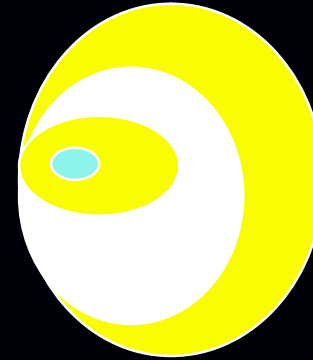
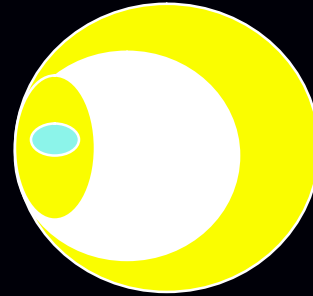
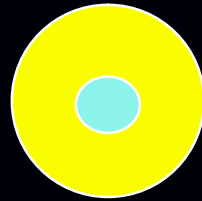
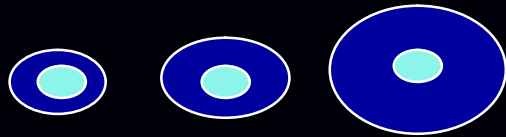
- Produit par les cellules de la thèque et de la granulosa
- Inhibe la prolifération des cellules de la granulosa
- Freine la synthèse des androgènes
- Favorise la synthèse de progestérone

VEGF

Vascular endothelium growth factor

- Facteur angiogénique
- Lors de la rupture folliculaire favorise l'envahissement de la granulosa par les vaisseaux de la thèque et la formation du corps jaune

En Résumé... et schématiquement



Croissance basale
Indépendante de FSH et de LH

Croissance et différenciation des follicules à antrum
Dépendante de FSH puis de FSH-LH

Ovulation



EGF/TGF α
C-Kit-KL
FGF, TNF

Activine

AMH

EGF - activine

**IGF - Activine -
Inhibine**

IL 1 - IL 2
IL 6 -VEGF

Contrôle de la stéroïdogénèse

Théorie « 2 Gonadotrophines - 2 cellules »:

Sous le contrôle de la FSH, les cellules de la granulosa aromatisent en estrogènes les androgènes produits par la thèque interne



Production d'estradiol avant la décharge ovulante et synthèse de progestines après.

Contrôle de la stéroïdogenèse

- FSH, stimulée par l'activine, active l'aromatase augmentation de la production d'estradiol en phase folliculaire
- En fin de phase folliculaire la LH stimule la stéroïdogenèse thécale. Effet renforcé par l'inhibine et les IGFs
- Après la décharge ovulante, la production d'estradiol diminue

Conclusion

- Les mécanismes de régulation des fonctions ovariennes sont complexes.
- Leur connaissance est indispensable à la compréhension de la physiopathologie des troubles de l'ovulation et donc à leur prise en charge thérapeutique.