

# 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

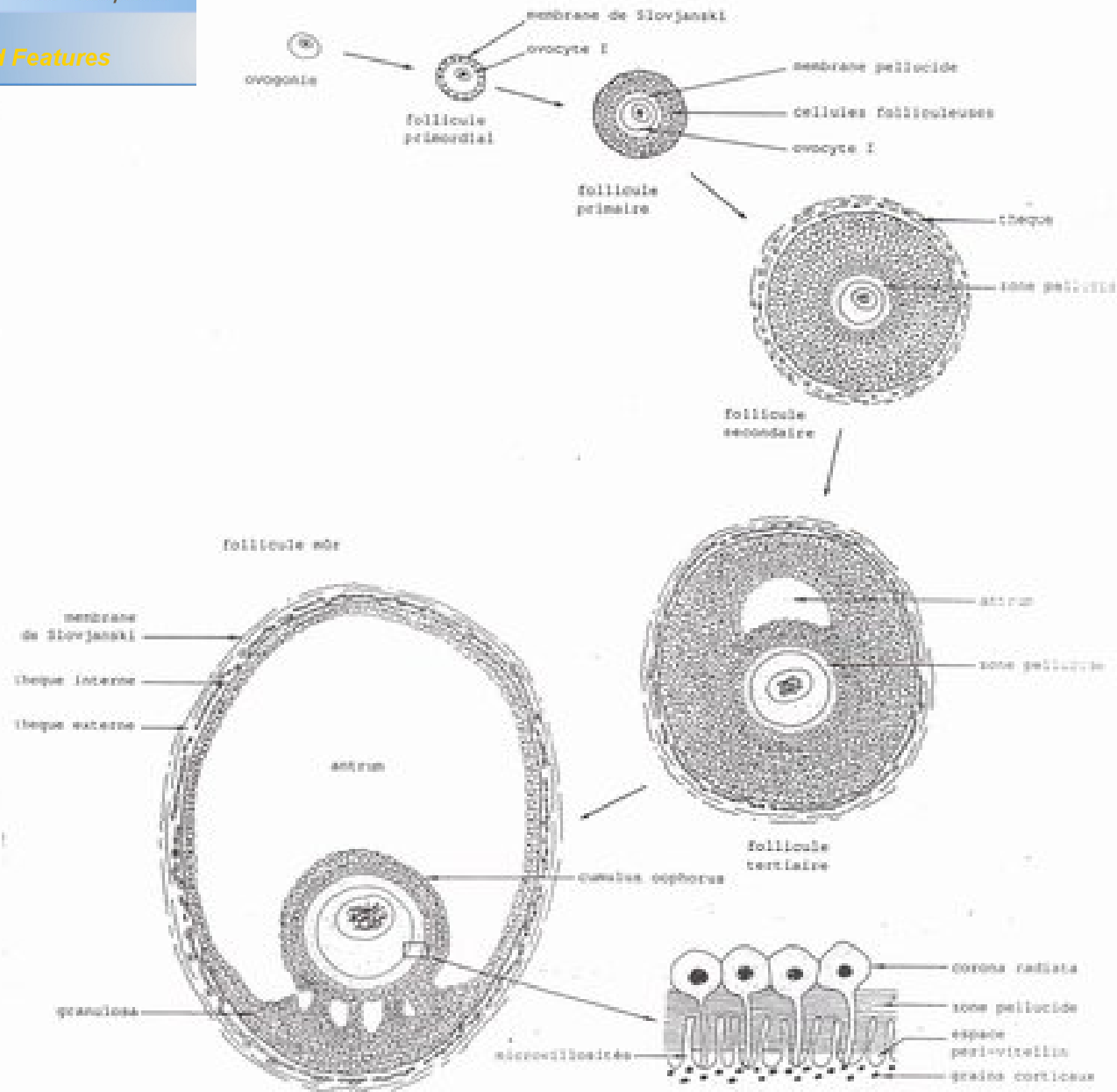
## tion Morphologique du follicule

**Follicule primordial:** petit follicule composé d'un ovocyte I bloqué en prophase de 1<sup>ère</sup> 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

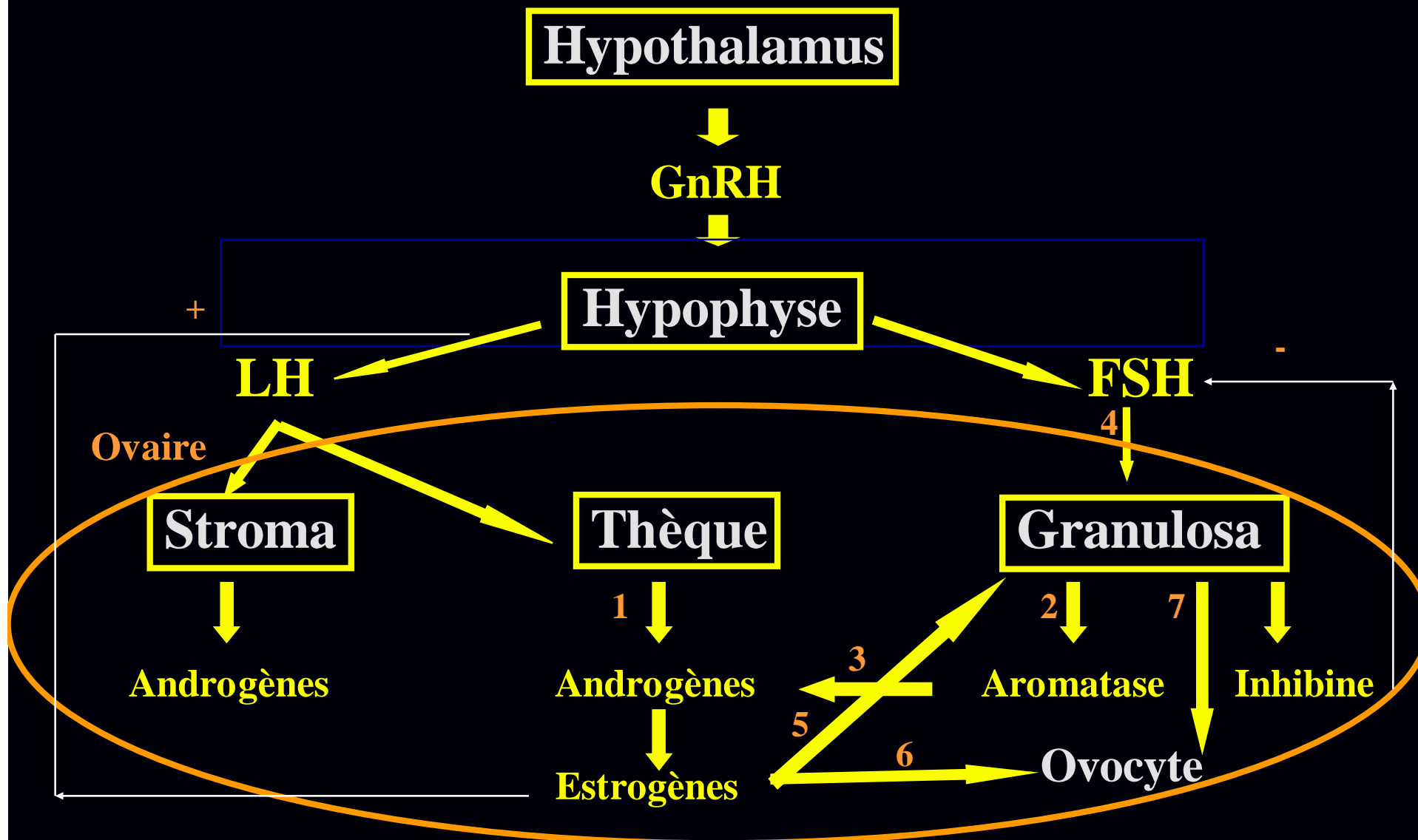


## Régulation endocrine: systèmes de rétrocontrôle

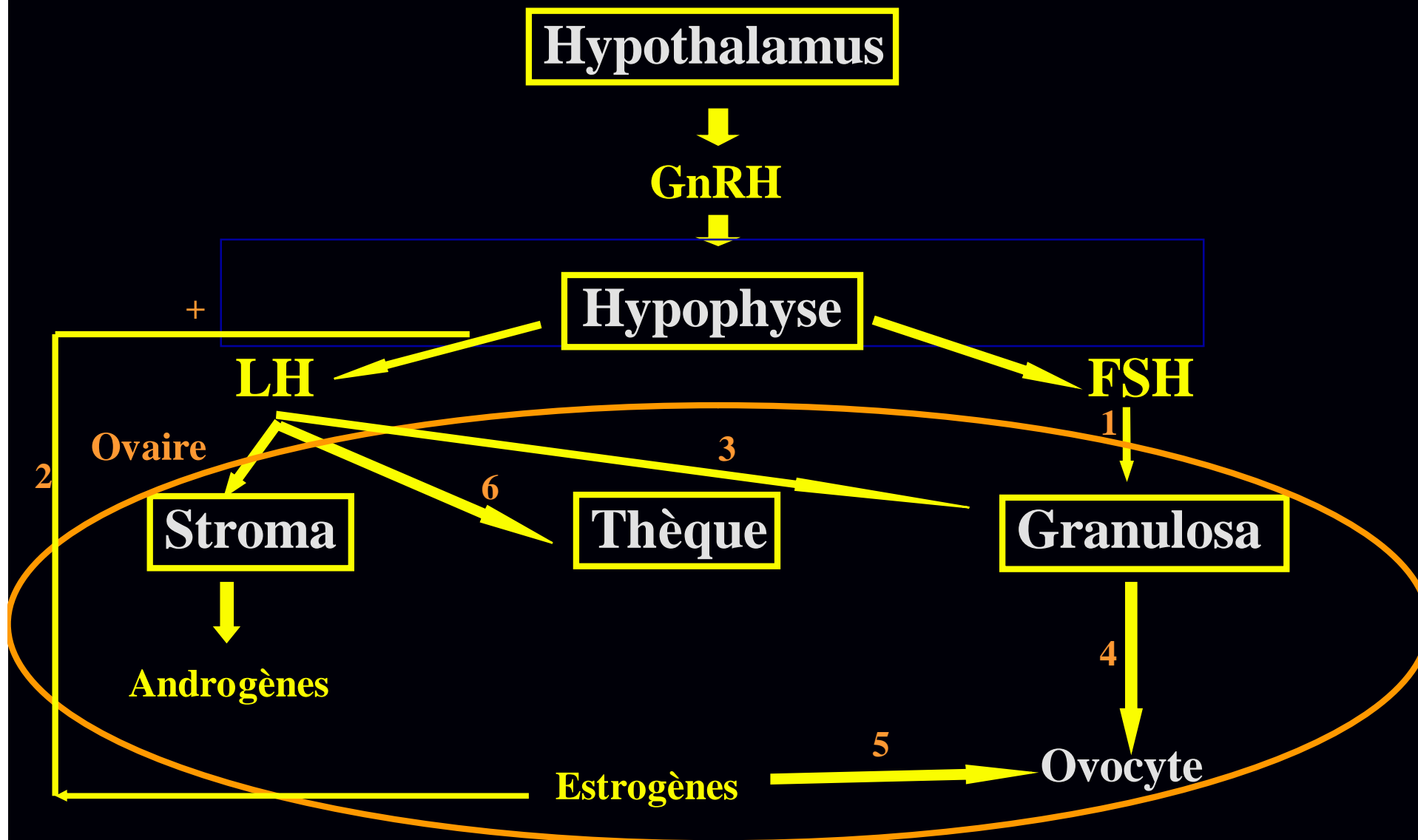
- Estrogènes: rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, positif de LH
- Progestérone: rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH
- Inhibine: rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH

# Endocrine: systèmes de rétrocontrôle

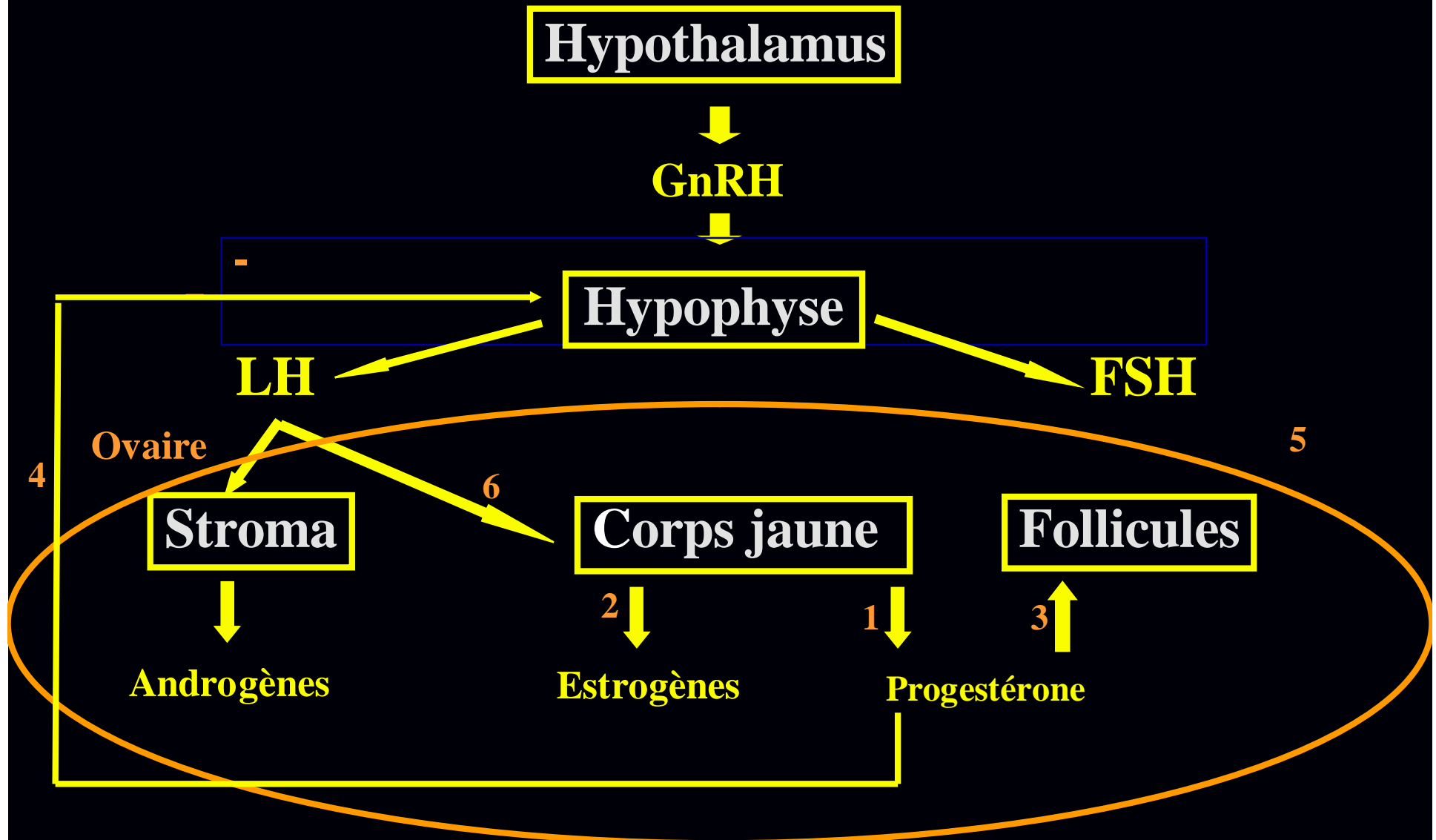
## Phase folliculaire



# 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.

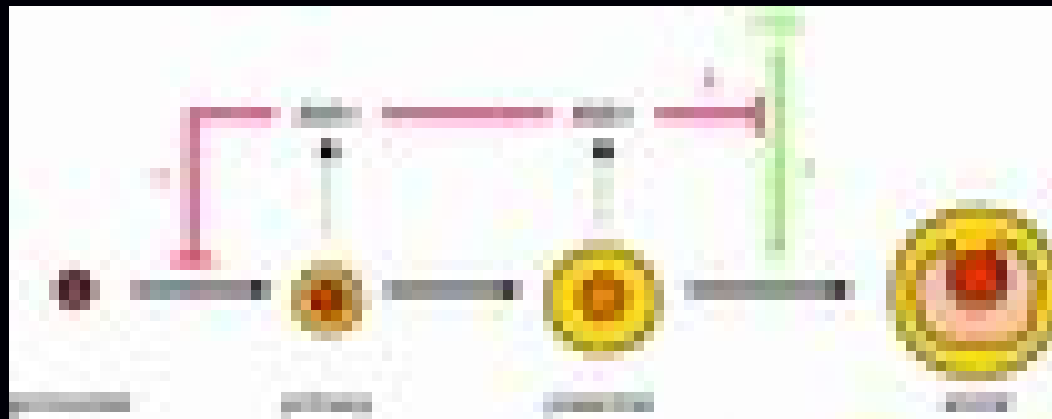
Effets positifs sur la croissance du follicule et la synthèse des stéroïdes.

## AMH

Glycoprotéine dimérique de la famille du TGF $\beta$   
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  $\beta$  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  $\alpha$ , IGF 1, TGF  $\beta$

# 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 $\alpha$

- 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  $\alpha$** : 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 $\beta$

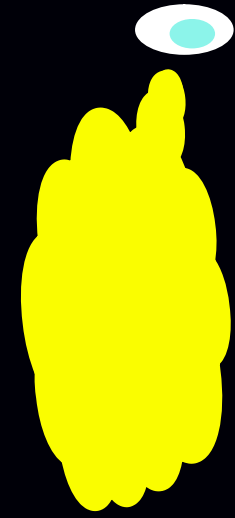
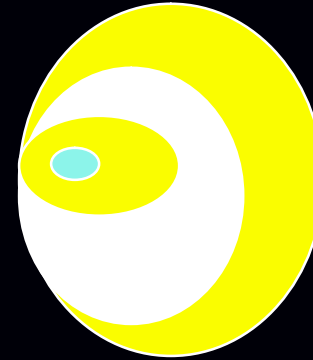
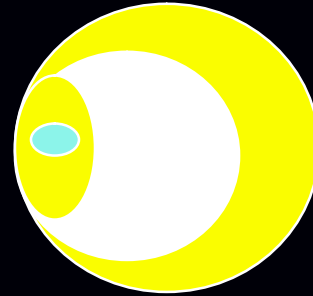
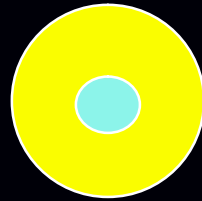
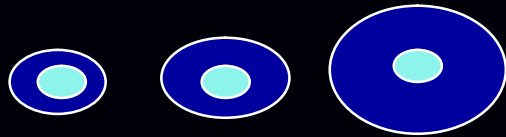
- Produit par les cellules de la thèque et de la granulosa
- Inhibe la prolifération des cellules de la granulosa
- Freine la synthèse des androgènes
- Favorise la synthèse de progestérone

## 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 $\alpha$**   
**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.