

DES FONCTIONS OVARIENNES

*Docteur Florence LESOURD
Pôle de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction
CHU Paule de Viguier Toulouse*

Au cours de chaque cycle menstruel les ovaires assurent la croissance folliculaire et l'ovulation. En parallèle ils synthétisent deux hormones stéroïdes le 17β estradiol et la progestérone. L'ovaire assure donc une double fonction de la puberté à la ménopause: d'une part une fonction gamétogène par laquelle il assure la croissance, la maturation et l'expulsion de l'ovocyte, d'autre part une fonction endocrine par laquelle il synthétise les hormones stéroïdes indispensables à la reproduction.

Les fonctions ovariennes sont régulées par la FSH et la LH sécrétées par l'hypophyse sous contrôle du GnRH hypothalamique et agissant sur un mode endocrine. La FSH et la LH sont toutes deux indispensables au développement folliculaire et à la stéroïdogénèse ovarienne. Au niveau ovarien des facteurs locaux modulent l'effet de ces gonadotrophines en permettant une interaction entre les cellules folliculaires et l'ovocyte. Ils interviennent sur un mode auto ou paracrine.

1. RAPPEL DE PHYSIOLOGIE

L'ovogénèse commence pendant la vie fœtale au cours du quatrième mois de grossesse où se constitue le stock des follicules primordiaux. Environ sept millions de cellules germinales sont présentes dans l'ovaire fœtal. L'ovogénèse comporte 2 phases (fig.1): une phase de multiplication caractérisée par une succession de mitoses affectant les ovogonies et aboutissant à la formation de l'ovocyte primaire dans l'ovaire fœtal, une phase de maturation qui correspond à la fois à une maturation nucléaire et cytoplasmique de l'ovocyte. Cette deuxième phase présentera un arrêt prolongé en prophase de deuxième division de la première méiose jusqu'à la puberté. L'ovocyte primaire fournira un ovocyte secondaire et un globule polaire. La deuxième division méiotique ne se terminera pas au cours de l'ovogénèse. L'ovocyte secondaire bloqué en métaphase de la deuxième division ne reprendra sa division que lors de la rencontre avec le spermatozoïde. Pendant la phase de maturation l'ovocyte est lié à des cellules venant du stroma ovarien et formant avec lui un follicule.

A partir du stock des follicules primordiaux se réalisera la folliculogénèse (fig.2), c'est à dire l'ensemble des phénomènes aboutissant soit à l'ovulation pour une minorité de follicules, environ 400, soit à l'atréisie par apoptose pour la majorité d'entre eux. L'apoptose commence pendant la vie fœtale, elle est massive à partir du 7^{ième} mois de la grossesse, très forte pendant l'enfance et l'adolescence.

MULTIPLICATIO

CROISSANCE ET

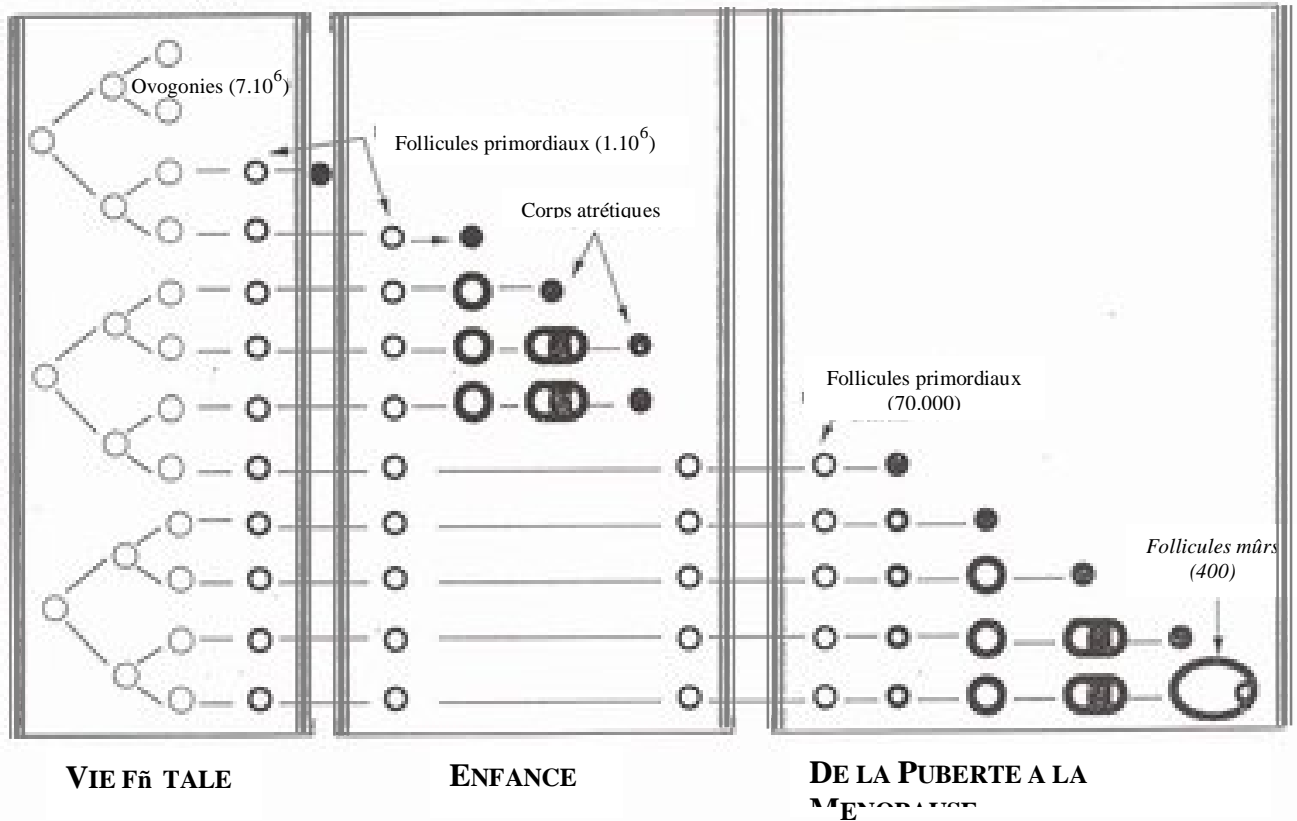


Figure 1 : La gamétogenèse

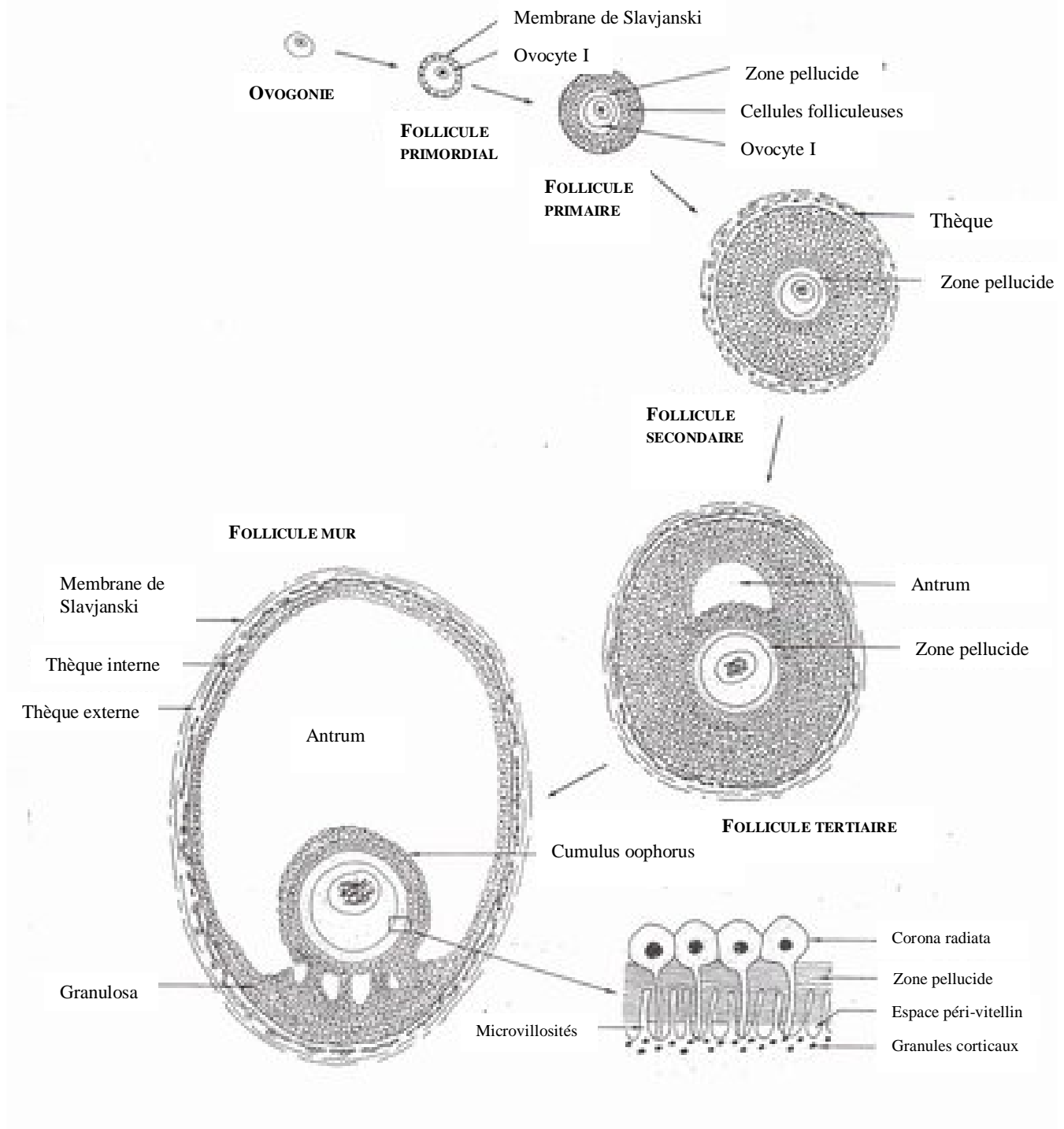


Figure 2 : La folliculogénèse

Sur le plan morphologique, les follicules primordiaux sont constitués d'un ovocyte de petite taille entouré d'un nombre variable de cellules de la granulosa. L'évolution du follicule passe par une phase de follicule préantral, structure pleine, puis antral se caractérisant par l'apparition d'une cavité

la phase préantrale, l'ovocyte grossit, les cellules de la thèque interne se forme. Elle supporte la vascularisation propre du

follicule. Pendant la phase antrale, l'index mitotique élevé des cellules de la granulosa et de la thèque assure la croissance du follicule puis cet index diminue et c'est l'accumulation du liquide folliculaire qui assure l'augmentation rapide de taille du follicule.

La fonctionnalité des follicules évolue au cours de leur croissance. Elle se traduit par l'acquisition de la réceptivité aux facteurs régulateurs que sont les gonadotrophines et les stéroïdes, l'aptitude à produire des facteurs locaux modulant la fonction gonadique et l'acquisition d'une stéroïdogenèse fonctionnelle.

2. ACQUISITION DE LA RECEPTIVITE AUX FACTEURS REGULATEURS Ó REGULATION ENDOCRINE

La première étape de la folliculogenèse est peu ou pas dépendante des gonadotrophines. Elle correspond à la croissance des follicules préantraux et des petits follicules de moins de 2mm de diamètre. A ce stade des taux très faibles de gonadotrophines suffisent à maintenir la croissance folliculaire.

La deuxième étape est dépendante des gonadotrophines, elle correspond à la croissance des follicules de 5 à 20 mm de diamètre. En première partie, la FSH agit seule, elle permet d'une part la croissance folliculaire grâce à son effet mitogène important sur les cellules de la granulosa, d'autre part la maturation folliculaire en induisant la différenciation de ces cellules, l'acquisition de l'activité aromatasase et l'expression des récepteurs à la LH. En deuxième partie, la LH intervient pour l'initiation de la stéroïdogenèse thécale, la dominance d'un follicule unique et l'ovulation.

Les gonadotrophines agissent sur les cellules folliculaires en se liant à des récepteurs de surface. Les récepteurs pour la FSH (FSH R) sont situés sur les cellules de la granulosa dès le stade de follicule primaire. Leur nombre varie peu au cours du développement folliculaire mais la sensibilité des follicules à la FSH augmente au cours de leur développement. Les récepteurs pour la LH (LH R) sont situés sur les cellules de la thèque interne à partir du stade préantral leur nombre augmente avec la taille du follicule. Ils apparaissent sur les cellules de la granulosa du follicule préovulatoire en milieu de phase folliculaire. Sous l'effet des gonadotrophines le follicule produit des hormones stéroïdes selon la théorie « deux cellules, deux gonadotrophines » : sous le contrôle de la FSH les cellules de la granulosa aromatisent en estrogènes les androgènes produits par la thèque interne sous l'effet de la LH.

La FSH est la seule gonadotrophine impliquée dans le recrutement. La réponse folliculaire dépend de seuils de sensibilité à la FSH variant avec la taille du follicule, les plus gros follicules étant les plus sensibles. Le développement de la cohorte de follicules recrutés s'accompagne d'une élévation de l'œstradiol et de l'inhibine qui rétrocontrôlent négativement la production de FSH. Les taux de FSH

arrêtent leur développement et partent en atresie alors que le (ut) se maintient. La sécrétion d'œstradiol par le follicule

dominant résulte de la coopération entre les cellules de la thèque qui sous l'effet de la LH sécrètent de la delta 4 Androstène Dione et de la testostérone et les cellules de la granulosa qui sous l'effet de la FSH aromatisent les androgènes en œstradiol et en estrone. Les taux croissants d'œstradiol déclenchent le pic ovulatoire de LH. La LH agit sur les cellules de la granulosa pour entraîner leur dissociation et la rupture des liens entre corona radiata et ovocyte. Elle induit la reprise de la méiose ovocytaire et l'ovulation.

En phase lutéale les cellules de la granulosa ne synthétisent plus d'œstrogènes. La LH provoque la synthèse de progestérone par les cellules du corps jaune qui produisent aussi de faibles quantités d'œstrogènes. La progestérone inhibe par rétrocontrôle la synthèse de LH et stimule la production de FSH provoquant le démarrage d'un nouveau cycle.

Cette fonction endocrine est régulée à l'intérieur de l'ovaire par des facteurs paracrines synthétisés par les cellules de la granulosa (IGF II, IGF-BPs, inhibine, activine, follistatine, EGF, TGF- β 1 et le 17 β œstradiol) et les cellules de la thèque interne (IGF I, EGF, TGF- β 2 et les androgènes).

3. REGULATION AUTOCRINE PARACRINE DE LA FONCTION OVARIENNE

Elle repose sur l'intervention de plusieurs systèmes :

3.1. Le système des IGFs (Insulin-like growth factors)

Les IGF I et II sont des peptides dont la structure est proche de celle de la proinsuline. Ils se lient à des protéines de liaison et à des récepteurs spécifiques. Ils peuvent se lier également au récepteur de l'insuline dont la structure est proche de celui de l'IGF I. Les IGFs régulent les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et les effets de la LH sur les cellules de la thèque. Le système IGF comporte six protéines de liaison (IGF-BP 1 à 6). Les IGFs circulants sont liés à ces protéines, liaison qui entraîne une diminution de l'activité des IGFs. La production de ces protéines de liaison est inhibée in vitro et in vivo par la FSH.

Des protéases spécifiques des IGF BP les dégradent, et augmentent la biodisponibilité des IGF.

L'IGF II est sécrété par les cellules de la thèque interne des petits follicules antraux et par les cellules de la granulosa du follicule dominant. Dans les petits follicules antraux IGF II agit de façon autocrine dans les cellules thécales et paracrine dans les cellules de la granulosa. Dans le follicule dominant IGF II agit de façon autocrine sur les cellules de la granulosa. Sa production est stimulée par les gonadotrophines. Il joue un rôle important dans la croissance du follicule dominant.

L'IGF I est produit par les cellules de la thèque interne et du stroma. Agissant sur des récepteurs dans les cellules de la granulosa des petits follicules antraux, il exerce un effet mitogène sur les cellules de la granulosa et, en stimulant l'aromatase, augmente la production d'œstradiol. La FSH agit en synergie avec IGF I et IGF II pour augmenter la production d'œstradiol.

sur les cellules de la granulosa et les cellules de la thèque.
de la granulosa et potentialise l'effet de la FSH. In vitro

elle augmente la production d'androgènes par les cellules de la thèque interne.

En résumé, le système IGFs-Insuline amplifie les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et ceux de la LH sur les cellules de la thèque.

3.2. Le système inhibine-activine-follistatine

L'inhibine, l'activine et la follistatine sont également des peptides intervenant dans la régulation paracrine des fonctions ovariennes. Les inhibines A et B sont composées de 2 sous-unités alpha et béta. Il existe 2 sous unités β permettant de définir l'inhibine A et l'inhibine B : l'inhibine A est formée d'une sous-unité alpha et béta A, l'inhibine B d'une sous unité alpha et béta B. L'activine A est formée de 2 sous unité béta A, l'activine AB de 2 sous unités béta A et béta B. La follistatine est monomérique, elle est capable de lier une molécule d'inhibine et 2 molécules d'activine.

Du fait d'une homologie de structure, l'inhibine, l'activine, le TGF β et l'hormone anti-mullerienne font partie de la même famille.

L'inhibine est produite par les cellules de la granulosa des follicules matures et par les cellules lutéales. La sécrétion de l'inhibine B par les cellules de la granulosa est FSH dépendante. Elle s'élève en début de phase folliculaire et décroît juste avant le pic de LH. Un pic très court est observé 48 heures après l'ovulation puis les taux restent bas pendant toute la phase lutéale. L'inhibine B est en pratique clinique, un marqueur de la fonction des cellules de la granulosa. La sécrétion d'inhibine A par le corps jaune est LH dépendante. Elle s'élève en fin de phase folliculaire pour atteindre un maximum le jour du pic de LH puis elle baisse au cours de la lutéolyse parallèlement aux taux de progestérone et d'œstradiol. L'inhibine stimule la production d'androgènes par les cellules thécales en présence de LH.

L'activine est produite par les cellules de la granulosa des follicules immatures. Son taux est maximum en milieu de cycle et pendant la période menstruelle. Elle agit sur les cellules de la granulosa de follicules plus matures qui ont acquis l'activité aromatasase en les sensibilisant à la FSH. Elle inhibe la production d'androgènes par les cellules thécales substrat de l'aromatase des cellules de la granulosa. Elle inhibe la lutéinisation dans les follicules matures.

La follistatine module les effets de l'activine.

En résumé, le système inhibine-activine régule les taux de FSH et l'activité aromatasase.

3.3. Le système EGF- TGF α

L'EGF (Epidermal growth factor) et le TGF α (Transforming growth factor) sont synthétisés par les cellules de la granulosa et de la thèque interne et agissent sur un même récepteur. L'EGF exerce un effet mitogène sur les cellules de granulosa et inhibe leur activité aromatasase.

augmentant la vascularisation thécale des petits follicules. Favoriserait l'apport au follicule de facteurs extraovariens

induisant la différenciation des cellules thécales et la synthèse de récepteurs à LH dans la thèque interne.

3.4. Le système des interleukines (IL)

Les IL sont des glycoprotéines sécrétées par les cellules sanguines de la lignée blanche et impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Les IL 1 et 2 sont présentes dans le liquide folliculaire et participent en stimulant la synthèse des prostaglandines au phénomène de l'ovulation.

L'IL 6, produite par les cellules de la granulosa en période préovulatoire, stimule la fragmentation de l'ADN et favorise l'apoptose des cellules de la granulosa in vitro (atresie cellulaire).

4. STEROÏDOGENESE

La stéroïdogénèse folliculaire aboutit à la synthèse d'estrogènes. C'est la théorie « 2 cellules- 2 gonadotrophines » déjà citée : sous le contrôle de la FSH les cellules de la granulosa aromatisent en estrogènes les androgènes produits par les cellules de la thèque interne sous l'effet de la LH. La thèque interne synthétise de l'androstènedione, de la testotérone et de la dihydrotestotérone (DHT). Au niveau de la granulosa la stéroïdogénèse aboutit à la production d'œstradiol avant la décharge ovulante puis à une production de progestines après.

Du début à la fin de la phase folliculaire la concentration d'œstradiol dans le liquide folliculaire s'accroît fortement. L'aromatase s'élève régulièrement avec l'augmentation de taille des follicules en cours de recrutement. L'induction de l'aromatase dans les cellules de la granulosa se fait sous l'effet de la FSH. L'activine produite à ce stade par les cellules de la granulosa stimule par voie autocrine cette production. La présence à ce stade d'une quantité importante d'IGF BP diminue la biodisponibilité de l'IGF1 et freine son effet potentialisateur sur la FSH. La stéroïdogénèse thécale est faiblement stimulée par la LH en début de phase folliculaire. L'activine inhibe par voie paracrine cette réponse thécale à la LH. Dans le follicule dominant l'aromatase n'augmente plus avec la taille folliculaire et c'est la disponibilité en androgènes thécaux qui limite la production d'œstradiol. La forte production de follistatine inhibe l'activine. L'inhibine devient la principale protéine régulatrice. Pendant la phase de sélection le follicule passe d'un statut androgénique à un statut estrogénique.

En fin de phase folliculaire la stéroïdogénèse thécale est fortement stimulée par la LH. L'inhibine produite par la granulosa renforce l'effet LH. Les IGF dont la biodisponibilité a augmentée grâce à une baisse des IGF BP renforcent également cet effet LH.

Ce contrôle de l'aromatase alors que les androgènes thécaux augmentent permet de limiter la production d'œstradiol pour qu'elle soit adaptée à une bonne maturation ovocytaire.

Après la décharge ovulante la concentration intrafolliculaire d'œstradiol diminue. Le follicule pré-ovulatoire passe d'un statut estrogénique à un statut progestatif .

de de développement précoce, l'EGF, puissant facteur le indépendamment des gonadotrophines. Au stade antral (croissance folliculaire FSH dépendante), l'activine augmente la sensibilité des cellules de la granulosa qui ont acquis l'activité aromatasase à l'action de la FSH. : la production d'œstradiol augmente pendant toute la phase folliculaire. L'activité de l'activine est en permanence modulée par la follistatine. Plus tard l'activine diminue et c'est l'inhibine qui potentialise l'action de la LH sur les cellules thécales augmentant la production d'androgènes. En phase pré-ovulatoire, le pic de LH s'accompagne d'une synthèse d'IL et de facteurs angiogéniques comme le VEGF, médiateurs de l'inflammation et accompagnant l'ovulation. L'IGF 1 et EGF stimulent la synthèse de progestérone par le corps jaune.

5. CONCLUSION

L'ensemble de ces éléments fait apparaître la complexité des mécanismes de régulation des fonctions ovariennes. La maîtrise de ces différents systèmes et de leurs interactions est indispensable à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des troubles de l'ovulation et donc à leur prise en charge thérapeutique.