

UE7- Cours 7: La folliculogénèse

I. Description morphologique des follicules

1) Les différents types de follicules

Toute cette partie là a été traitée en cours le vendredi 14 octobre.

2) Les corps jaunes

C'est ce qu'il reste de l'ovocyte après ovulation. Caractérisé par :

- **Disparition** de la membrane de **Slavjansky**
- Pénétration des **capillaires** de la thèque dans la granulosa
- **Lutéinisation** des cellules de la granulosa → **grandes cellules lutéales** stéroïdogènes → **progestérone**
- Les cellules de la thèque → **cellules para-lutéales** ou **petites cellules lutéales** → **oestradiol**
- Cavité antrale → **coagulum**
- Richement **vascularisé** par le tissu conjonctif environnant

Il existe deux types de corps jaunes : - **périodique** qui dégénère à chaque fin de cycle par **lutéolyse**.

- **gestatif** assure le maintien de la grossesse par sécrétion de **progestérone**

Corpus Albicans= cicatrices de corps jaunes qui ont dégénéré par absence de grossesse

II. Evolution du stock folliculaire en fonction de l'âge

A la naissance, on a entre **260 000 et 475 000** puis il y a **diminution de la réserve** folliculaire avec l'âge amenant le stock à moins de **1000** follicules à la **ménaopause**. La diminution de la réserve **s'accélère à 35 ans**. Cette diminution concerne **tous les stades** de follicules.

1) L'atrésie

Concerne plus de **99,9%** des follicules, commence dès la vie intra-utérine, **varie selon l'âge** et s'accélère à 35 ans. Elle concerne **tous les follicules**.

- Si **avant la formation de l'antrum** → dégénérescence de l'ovocyte puis des cellules de la granulosa
- Si **après la formation de l'antrum** → dégénérescence des cellules de la granulosa puis de l'ovocyte

L'atrésie est l'objet d'une balance entre facteurs pro et anti apoptotique (mis en évidence par des KO de ces facteurs chez les souris) : **BCL2** est anti-apoptotique, **BAX** est pro-apoptotique, la voie **Fas/TNF α** est pro apoptotique.

2) En pratique

Pour un couple qui consulte pour infertilité, on tente **d'apprécier la réserve ovarienne** :

- ⇒ **Dosages hormonaux** à J3 (FSH, LH, E2, AMH)
- ⇒ **Décompte des follicules antraux**

L'insuffisance de réserve ovarienne prématurée touche **2%** des femmes : **aménorrhée** primaire ou secondaire, avec un taux de FSH très élevé et un taux d'E2 très bas. Les causes peuvent être **toxiques** (chimio- et radiothérapie) et **dysimmunitaire ou génétiques** (prémutation de FMR1)

III. Dynamique de la croissance folliculaire

Elle dure entre **4 et 5 mois** et comporte trois étapes. C'est un phénomène **continu et irréversible, variable** en fonction de l'âge *Plus on est jeune, plus on a de follicules primordiaux qui vont entrer dans le processus de folliculogénèse.*

1) La phase d'initiation

= le **follicule primordial** quitte le pool de follicules quiescents et se transforme en **follicule secondaire préantral de classe I**.

Durée indéterminée, **supérieure à 120 jours**. L'initiation peut être due :

- ➔ Facteurs inhibiteurs liés à la **taille** du follicule
- ➔ L'action des **gonadotrophines**
- ➔ Certains **gènes** (TSH, erbA, stell codant pour kit ligand, myc, prB...)

2) La croissance basale

Passage d'un pool de follicules pré-antraux en follicules recrutables. Durée =70 jours, début en phase lutéale de 3 cycles avant.

- ➔ **Index mitotique** élevé des **cellules de la granulosa** et des **cellules de la thèque interne TI**
- ➔ Vitesse de croissance faible
- ➔ Apparition de **récepteurs à la LH** sur les cellules de la TI
- ➔ Faible activité stéroïdogénique
- ➔ **Absence d'aromatase** dans les cellules de la granulosa (taille < 2mm)

Ne dépend pas des gonadotrophines FSH et LH mais des **facteurs de croissance à action paracrine** EGF, TGF α et IGF-1.

EGF & TGF α ➔ **action mitotique** directe sur les cellules de la **TI**, **favorisation** de l'effet mitotique de la **FSH** sur les cellules de la **granulosa**

- ➔ **effet négatif de la stéroïdogénèse**

3) Croissance folliculaire terminale

Passage d'un follicule antral à un follicule pré-ovulatoire, les follicules sont alors gonado-dépendant, le follicule dominant va devoir développer un système pour subsister dans un environnement pauvre en FSH.

<p>1. <u>Recrutement</u> (fin de phase lutéale)</p> <p>Entrée en croissance d'un groupe de follicule gonado-dépendant</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Caractéristiques</u> - Critère de taille : les follicules recrutés sont ceux ayant atteint une certaine taille en l'absence de gonadotrophines (pendant la croissance basale). - Récepteurs : à LH et IGF1 important mais le nombre de récepteur à FSH n'a pas changé. - Activité aromatasase faible. - Activine : prolifération des cellules de la granulosa +++ (amplification de l'action de FSH) - Production d'androgènes aromatisables. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dualité entre</u> : IGF1/LH (= Action promotrice sur la formation d'androgènes grâce aux récepteurs sur la thèque interne) et EGF/TGFα (=Action négative sur l'activité aromatasase).
<p>2. <u>Sélection</u></p> <p>Emergence d'un follicule ovulatoire</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Caractéristiques</u> - Diamètre : 5 à 8 mm. - Nombre élevé de récepteurs à LH. - Activité aromatasase importante (stimulée par production IGF2) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 20px;"> Production œstradiol ++ </div> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mécanisme de sélection</u> <p>Le follicule dominant va développer un mécanisme (aromatase+++) lui permettant de subsister dans un environnement pauvre en FSH (baisse de FSH vers J10). Il redevient indépendant à la FSH. (Les autres follicules s'atrécient).</p>
<p>3. <u>Maturation</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Caractéristiques</u> - Augmente de volume. - Différenciation des cellules de la granulosa (prolifération terminée). - Vascularisation thécale (angiotensine, VEGF, βFGF). <ul style="list-style-type: none"> • <u>Maturation</u> - Activité aromatasase +++ - Acquisition récepteurs LH sur les cellules de la granulosa. - Récepteur à l'œstradiol dans le follicule pré-ovulatoire. - Dominance : atrésie et blocage de recrutement folliculaire <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dominance régulée</u> - Survivre dans un milieu pauvre en FSH. - Beaucoup de récepteurs à FSH et LH (granulosa). - Mécanismes autocrines (IGF1 amplifie FSH et LH). - Activité aromatase (avant la décharge ovulante). - Levée de l'effet inhibiteur de l'activine sur la production d'androgènes. - Inhibine +++ : production d'androgènes.

Résumé :

Du follicule pré-antral au petit follicule à antrum	<ul style="list-style-type: none"> - Multiplication cellulaire importante - Dépendance à l'EGF - Synthèse de FSH - Stéroïdogénèse
Follicule moyen à antrum	<ul style="list-style-type: none"> - Dépendance à la FSH - Différenciation cellulaire importante - Amplification de la FSH par E2 et IGF1
Du gros follicule à antrum au follicule pré-ovulatoire	Dépendance à E2 et LH

IV. Régulation hormonale de la folliculogénèse

FSH	<ul style="list-style-type: none"> - Action sur les cellules de la granulosa. - Augmente l'activité aromatasé. - Augmente la synthèse d'oestradiol et de progestérone. - Augmente la synthèse de l'inhibine (rétrocontrôle négatif). - Augmente l'expression des récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa et donc permet une amplification de la réponse (production d'oestradiol). - Augmente la synthèse de IGF1. ➔ Croissance et différenciation des cellules de la granulosa
LH	<ul style="list-style-type: none"> - Action sur les cellules de la thèque interne principalement (production d'androgènes). - Action également sur les cellules de la granulosa: environ même rôle que FSH. ➔ Rôle atrésiant.
EGF	modulation négative de FSH (action paracrine).
IGF-1	<ul style="list-style-type: none"> - IGF-1: modulation positive de FSH (action paracrine) - augmente l'activité aromatasé
Inhibine	<ul style="list-style-type: none"> - Selon mode autocrine et paracrine : effet négatif sur action de FSH et effet positif sur différenciation de théque. - Selon un mode endocrine : diminution de la sécrétion de FSH.
Activine	Selon mode autocrine et paracrine : effet positif sur action de FSH et effet négatif sur différenciation de théque .