

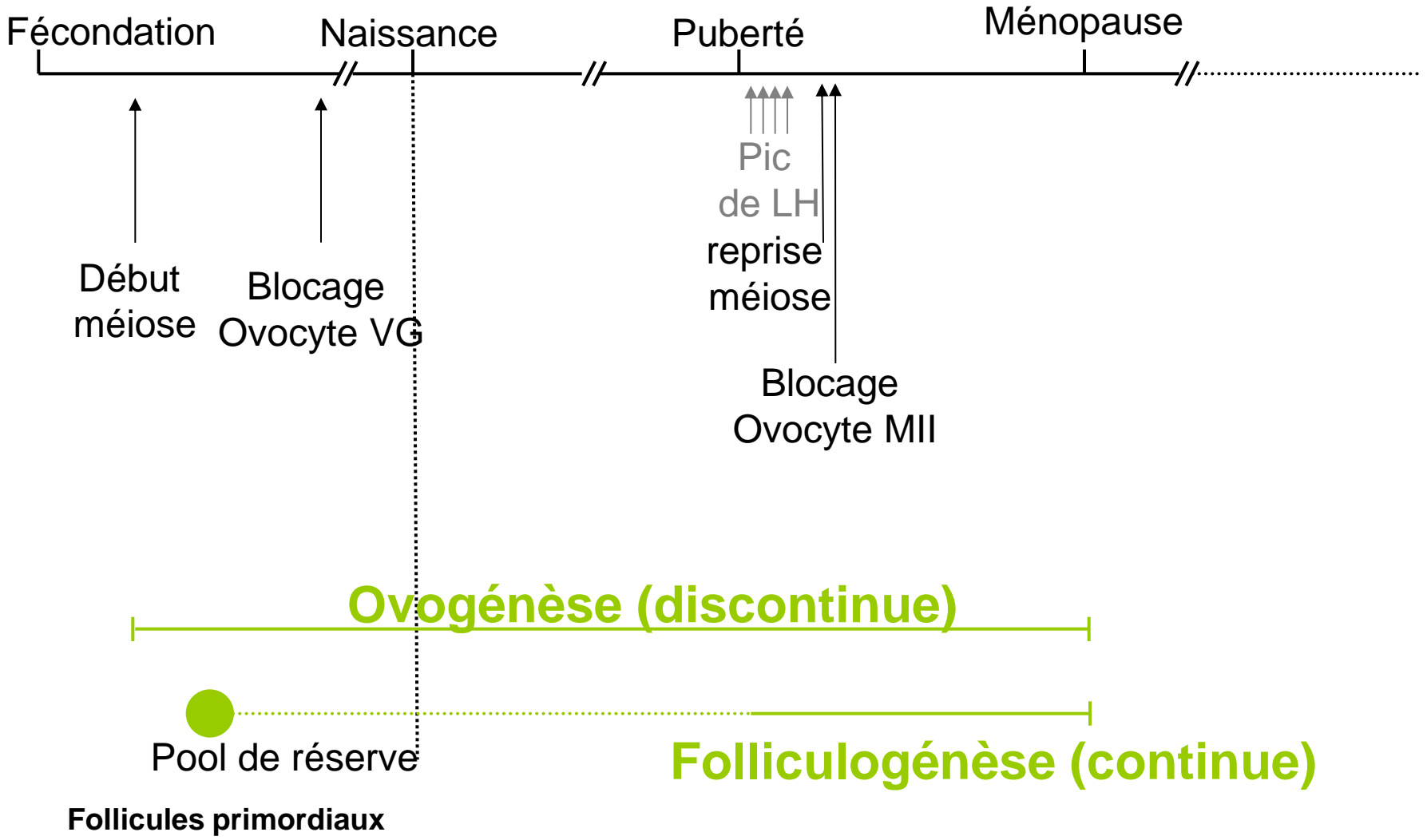
Folliculogénèse Ovogénèse

Pr Catherine Patrat

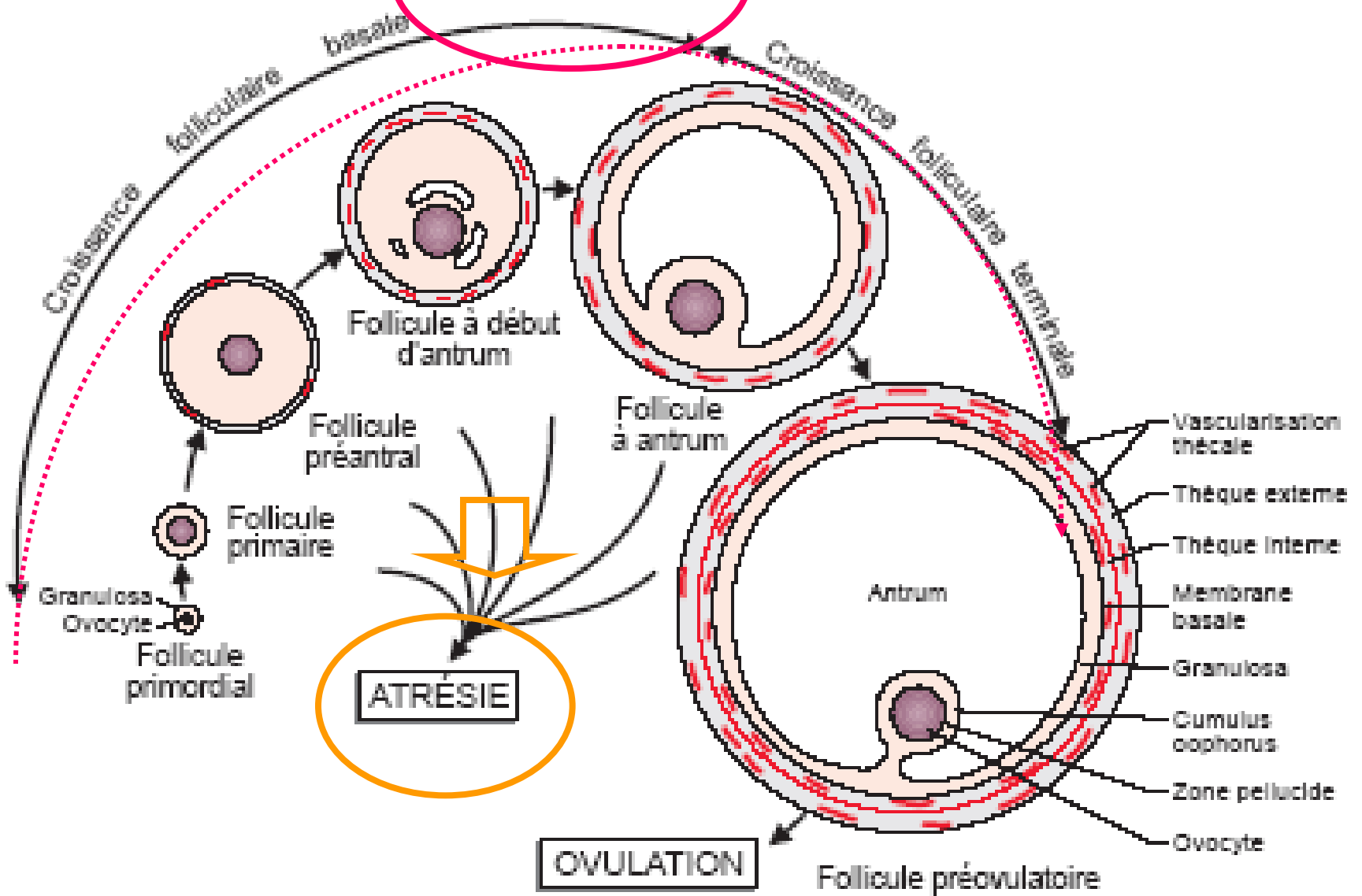
**UE7 Gyneco-Endocrinologie
2016-2017**

FOLLICULOGENESE

- Définition: succession des différentes étapes du développement du follicule primordial depuis la moment où il sort de sa réserve jusqu'à sa rupture (ovulation 0,1%) ou involution (99,9%)
- Phénomène continu
- Lieu: cortex ovarien
- Double fonction:
 - Support de croissance, maturation et expulsion de l'ovocyte
 - Production de stéroïdes



CROISSANCE



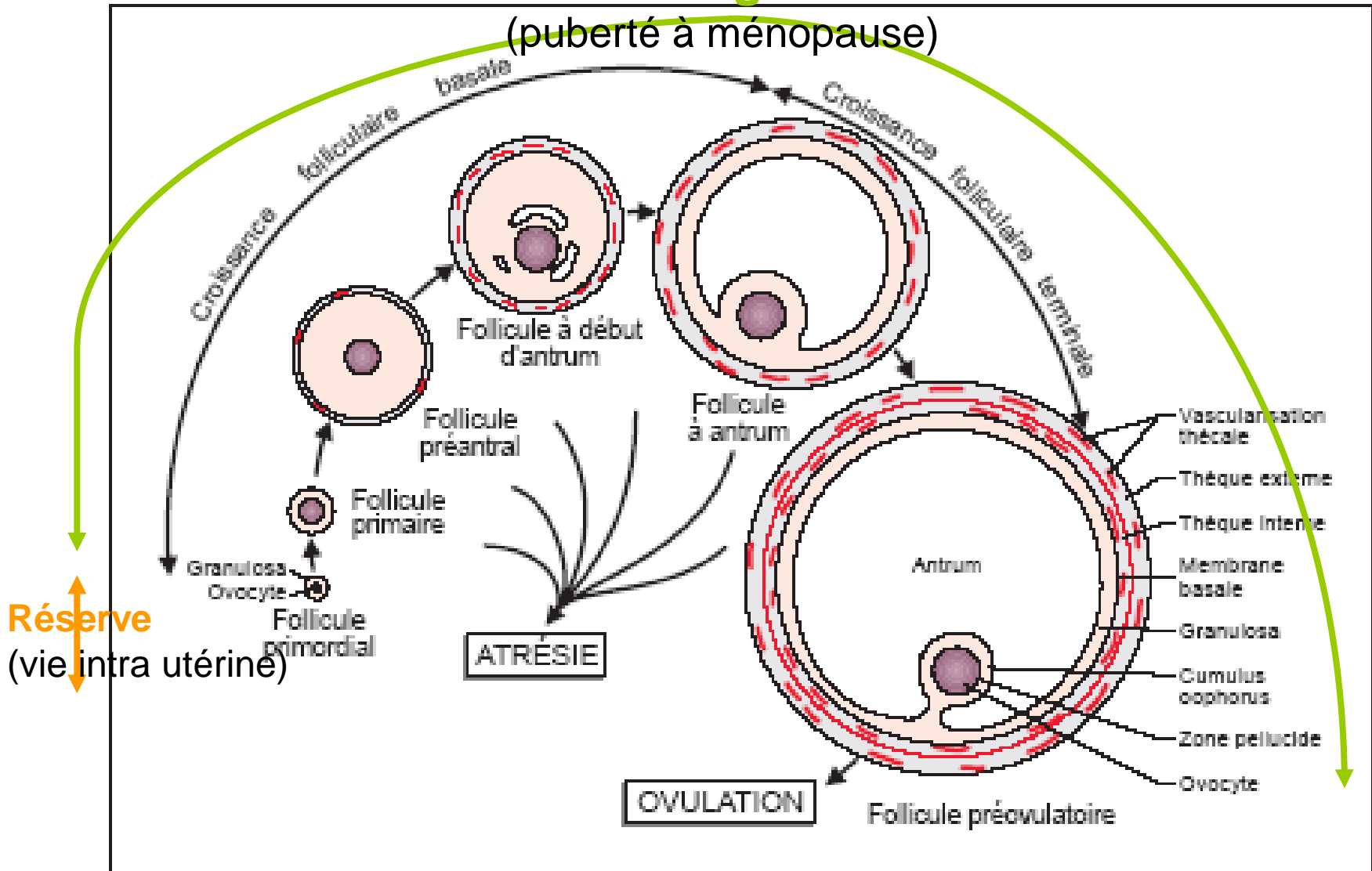
PLAN

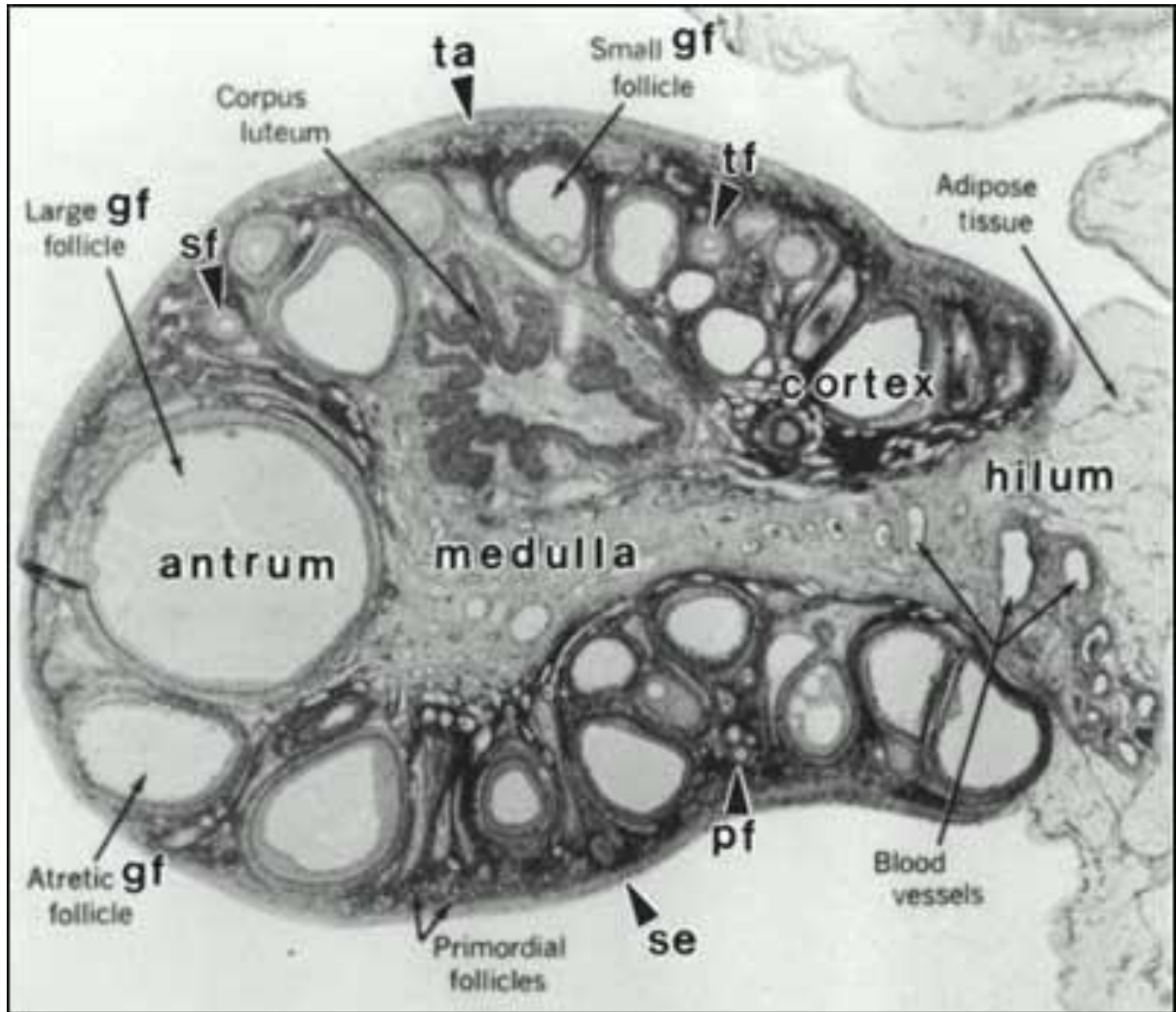
- I. Description morphologique des follicules
 - I. Les différents types de follicules
 - II. Le corps jaune
- II. Évolution du stock folliculaire en fonction de l'âge
- III. Dynamique de la croissance folliculaire
 - I. Initiation
 - II. Croissance folliculaire basale
 - III. Croissance folliculaire terminale
- IV. Régulation hormonale du cycle ovarien

I- Description morphologique des follicules

Folliculogénèse

(puberté à ménopause)

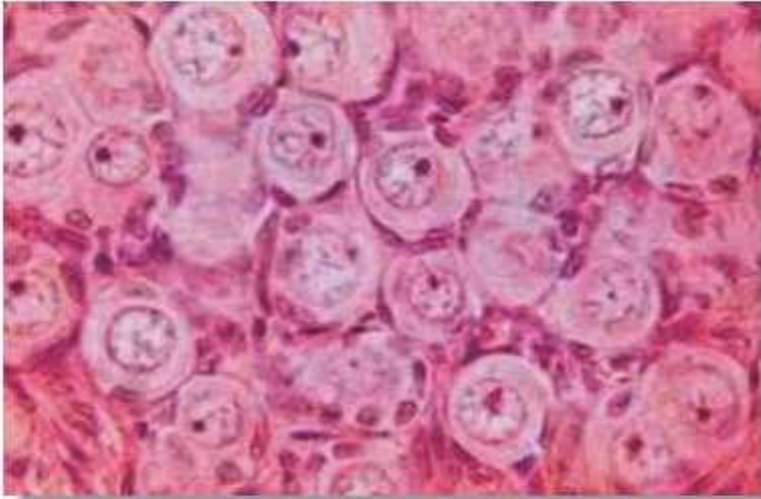




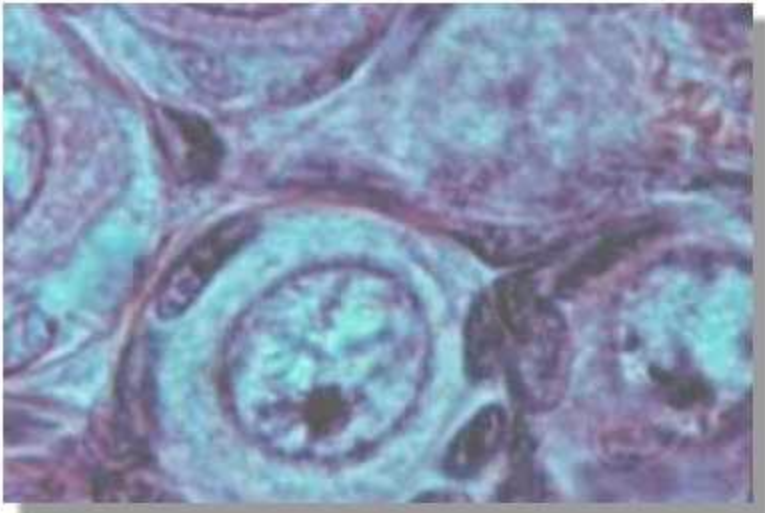
Coupe histologique d'ovaire de femme adulte

IA- Les différents types de follicules

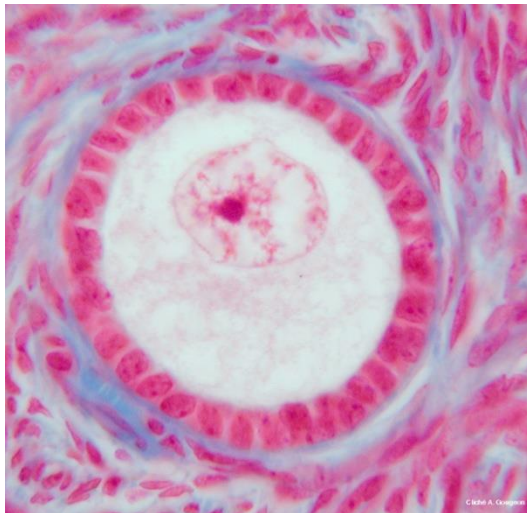
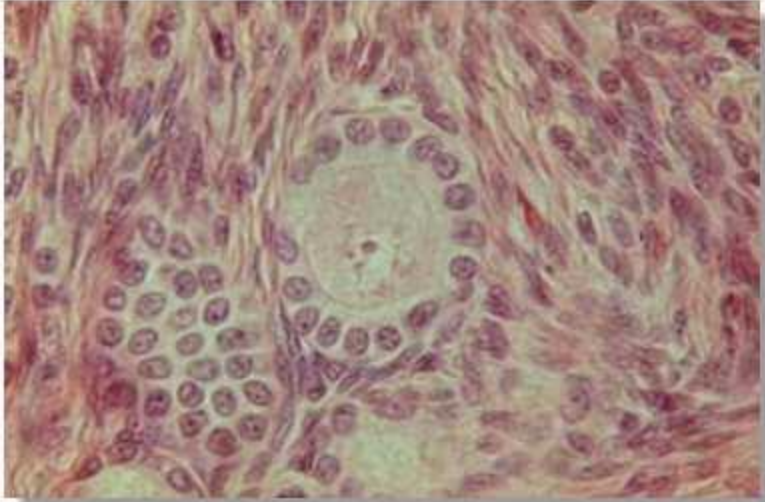
1- Le follicule primordial



- Diamètre : 60 μ
- Comporte :
 - un ovocyte I (25 à 40 μ) avec un nucléole visible, un cytoplasme finement granuleux et une polarisation des organites (noyau vitellin de Balbiani)
 - une couche de 2 à 3 cellules folliculeuses aplaties
 - une fine membrane de Slavjansky
- En périphérie de l'ovaire
- Stock



2- Le follicule primaire



- Diamètre : 60 à 70 μ
- Zone pellucide (membrane hyaline PAS+)
- Couche de cellules granulosa cubiques entourées de la membrane de Slavjansky

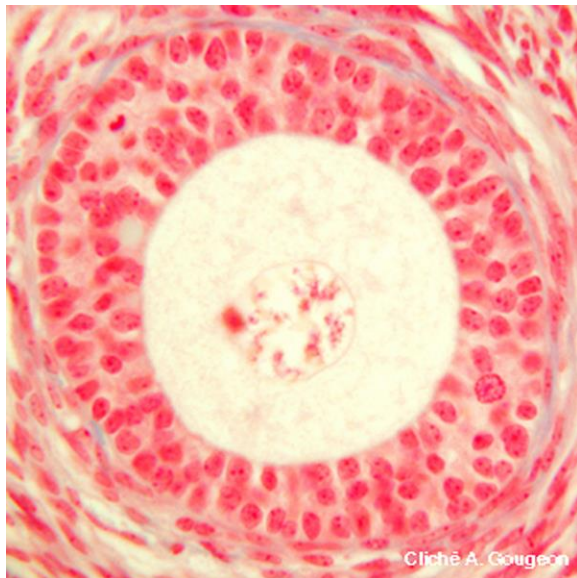
3- Le follicule secondaire



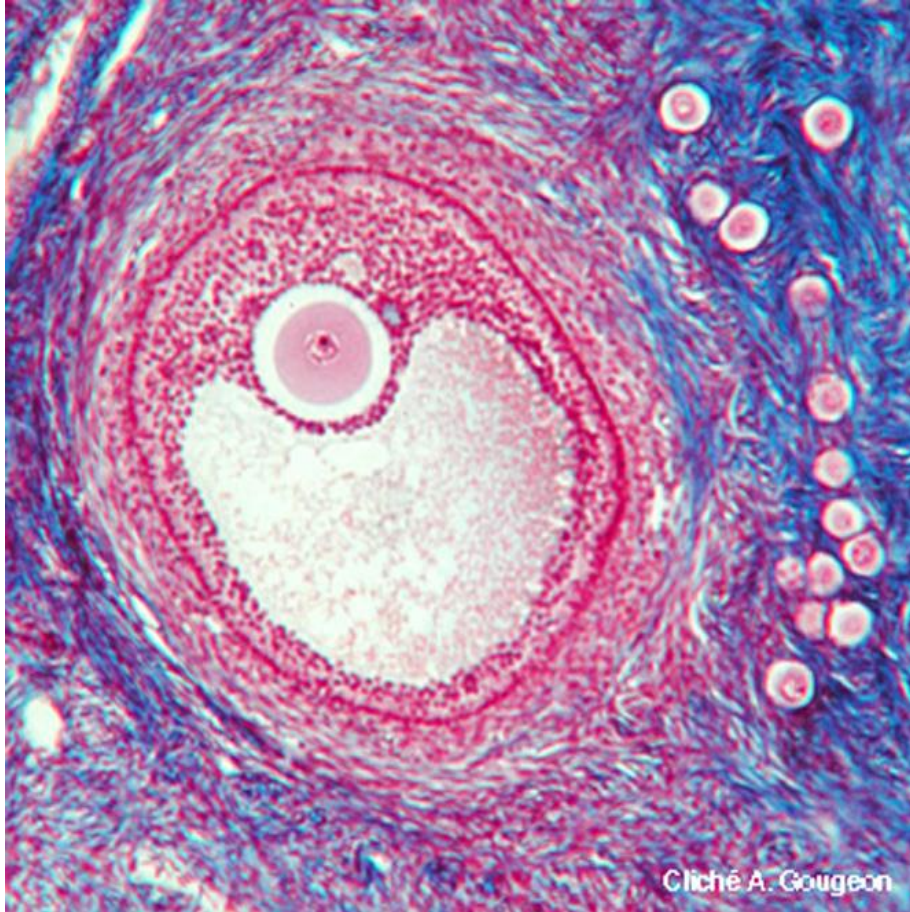
- Diamètre 0.2mm
- Ovocyte central, entrant en croissance, + ZP
- Granulosa
 - cellules folliculaires en couches concentriques – mitoses)
 - jonctions communicantes entre elles et avec l'ovocyte
- Début de formation de thèque interne: TC de voisinage (cellules épithélioïdes différenciées à partir des fibroblastes du stroma - vascularisé)



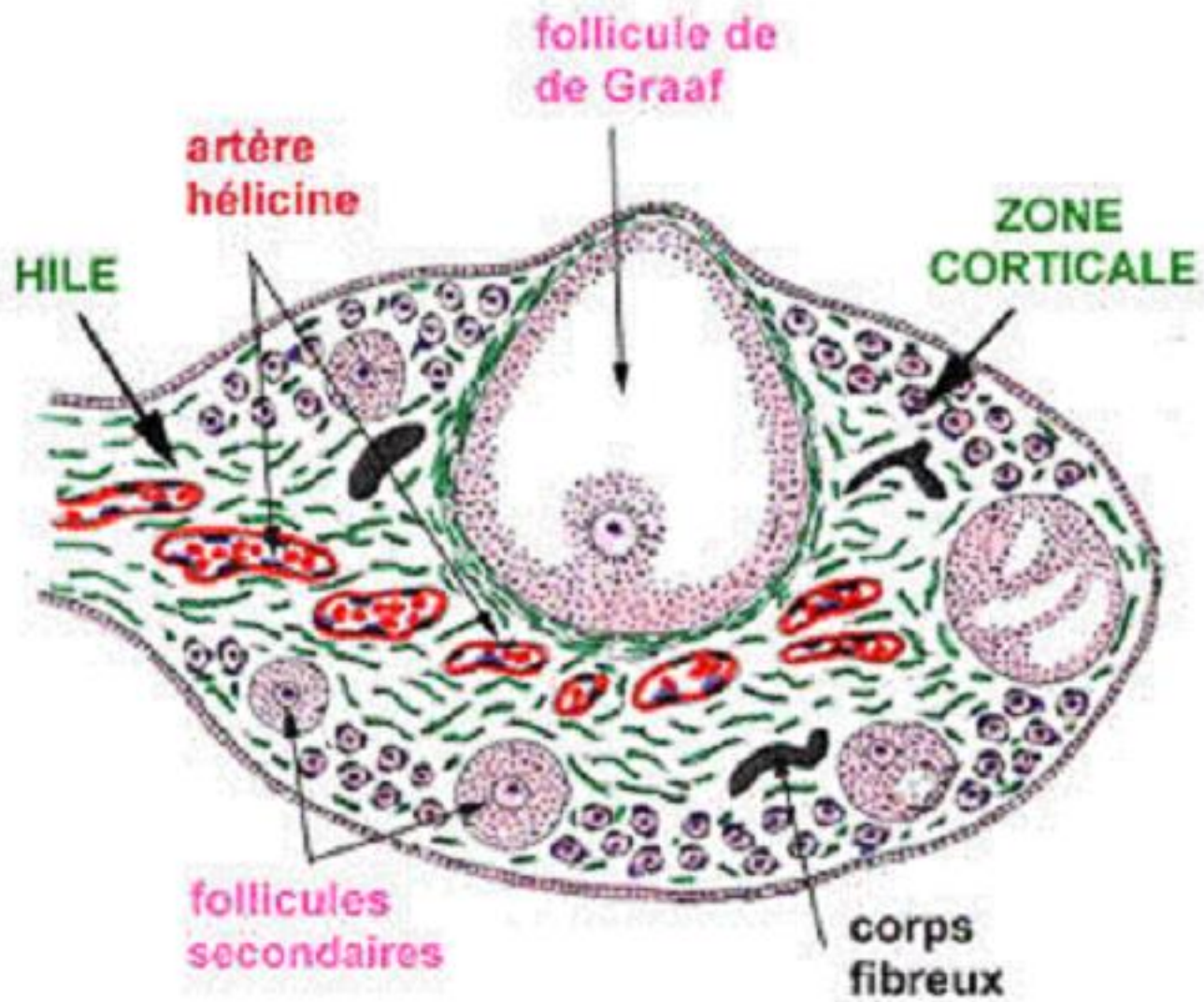
- = follicule pré-antral quand app. thèque interne
- R à LH dans thèque interne et R à FSH sur granulosa: capable de répondre à une stimulation gonadotrope



4- Le follicule tertiaire (antral)

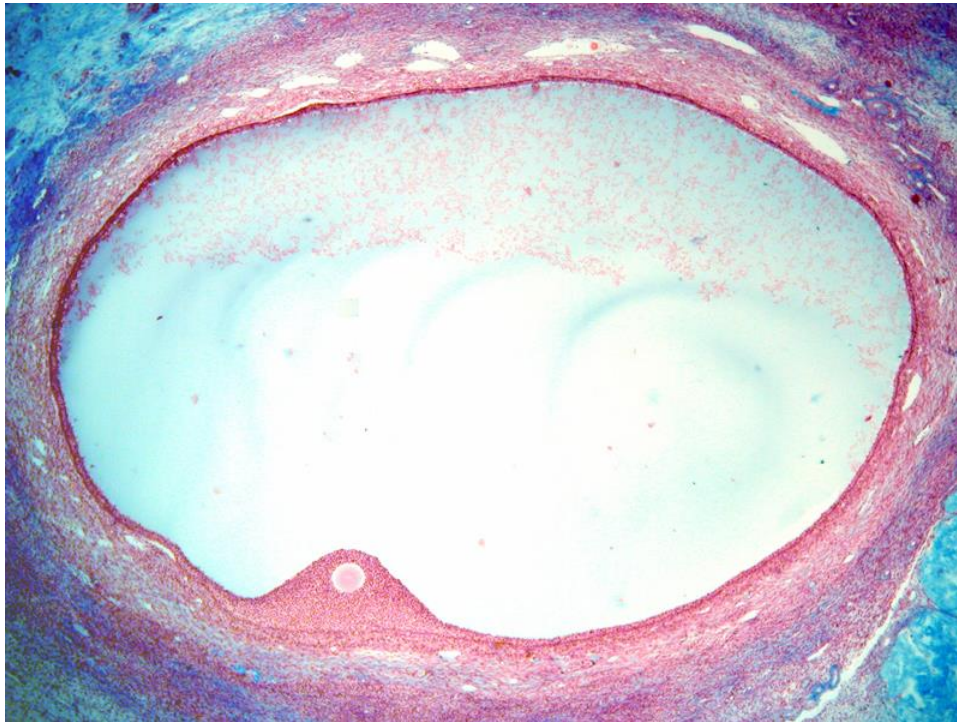


- Diamètre: 0.2 à 0.5 mm
- Granulosa épaisse
- Antrum
- Cumulus oophorus
- Thèque:
 - Interne
 - Externe (couche fibreuse autour de thèque externe)
- Communication entre thèque et granulosa (gap+++)



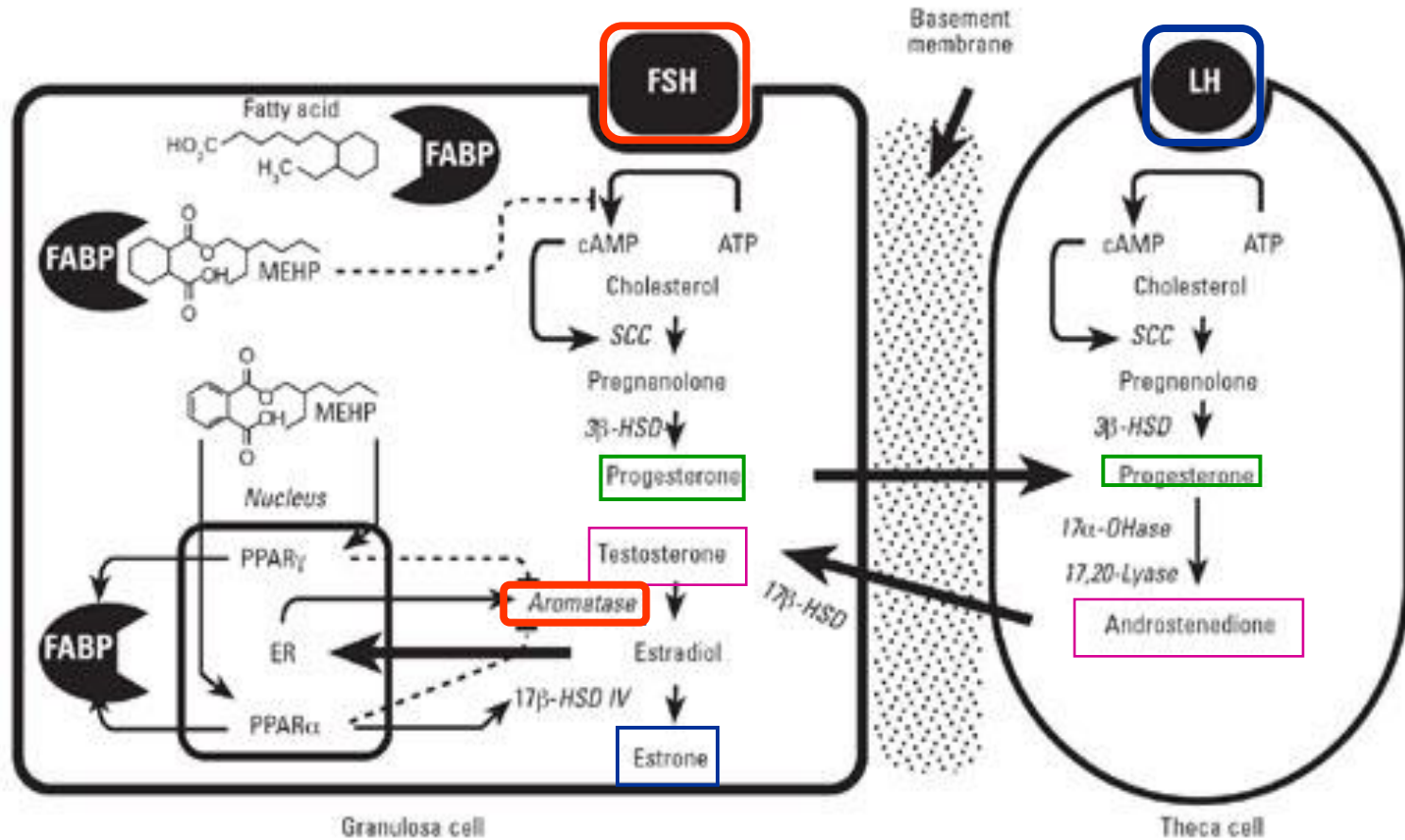
5- Le follicule pré ovulatoire (de De Graaf)

Au terme du développement du foll. tertiaire



- Diamètre: 16 à 20mm
- Ovocyte de diamètre de 120 μm , riche en organites intracellulaires (mito.)– présence des granules corticaux (Golgi)
- Cavité antrale ++
- Granulosa: R à FSH (AMPc \rightarrow aromatasase \rightarrow E2)
- Thèque: R à LH \rightarrow (androgènes \rightarrow aromatasase par cellules de granulosa)
- E2/And et E2/P4 élevés

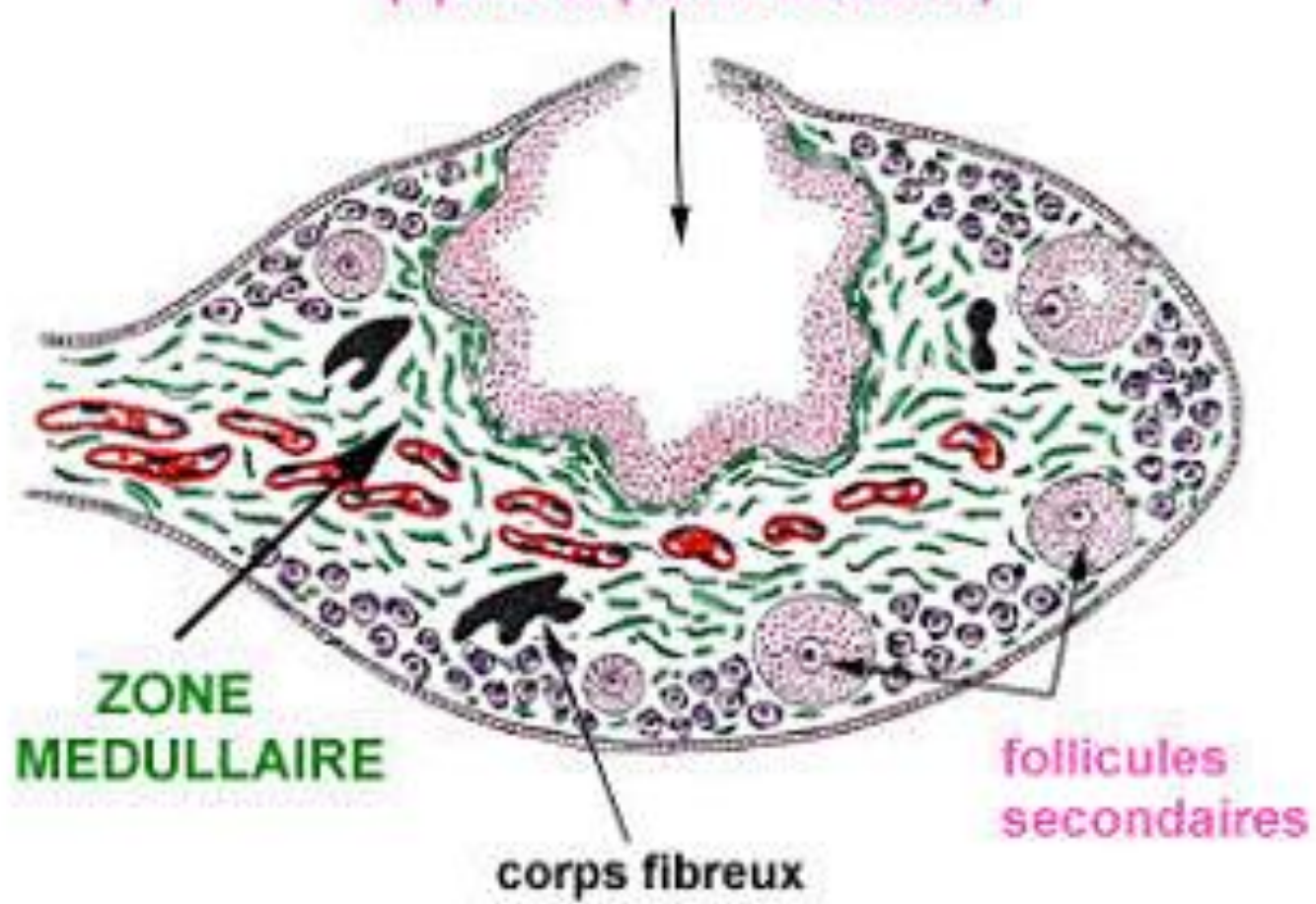
Coopération granulosa - thèque



IB- Corps jaune

- **Transformation du follicule déhiscent après l'ovulation:**
 - disparition de mb de Slavjansky
 - pénétration des capillaires de thèque dans granulosa
 - lutéinisation des cellules de granulosa (augmentation de volume, sécrétion du lipochrome, enrichissement en graisses) = grandes cellules lutéales (synthèse de progestérone - stéroïdogénèse)
 - transformation des cellules de thèque en cellules para-lutéales (petites - en amas ou en périphérie - synthèse d'estradiol)
 - coagulum central
- **2 types de corps jaune:**
 - corps jaune périodique: dégénère en fin de cycle (lutéolyse)
 - corps jaune gestatif
- **Corpus Albicans:** cicatrice fibreuse des corps jaunes (TC dense)

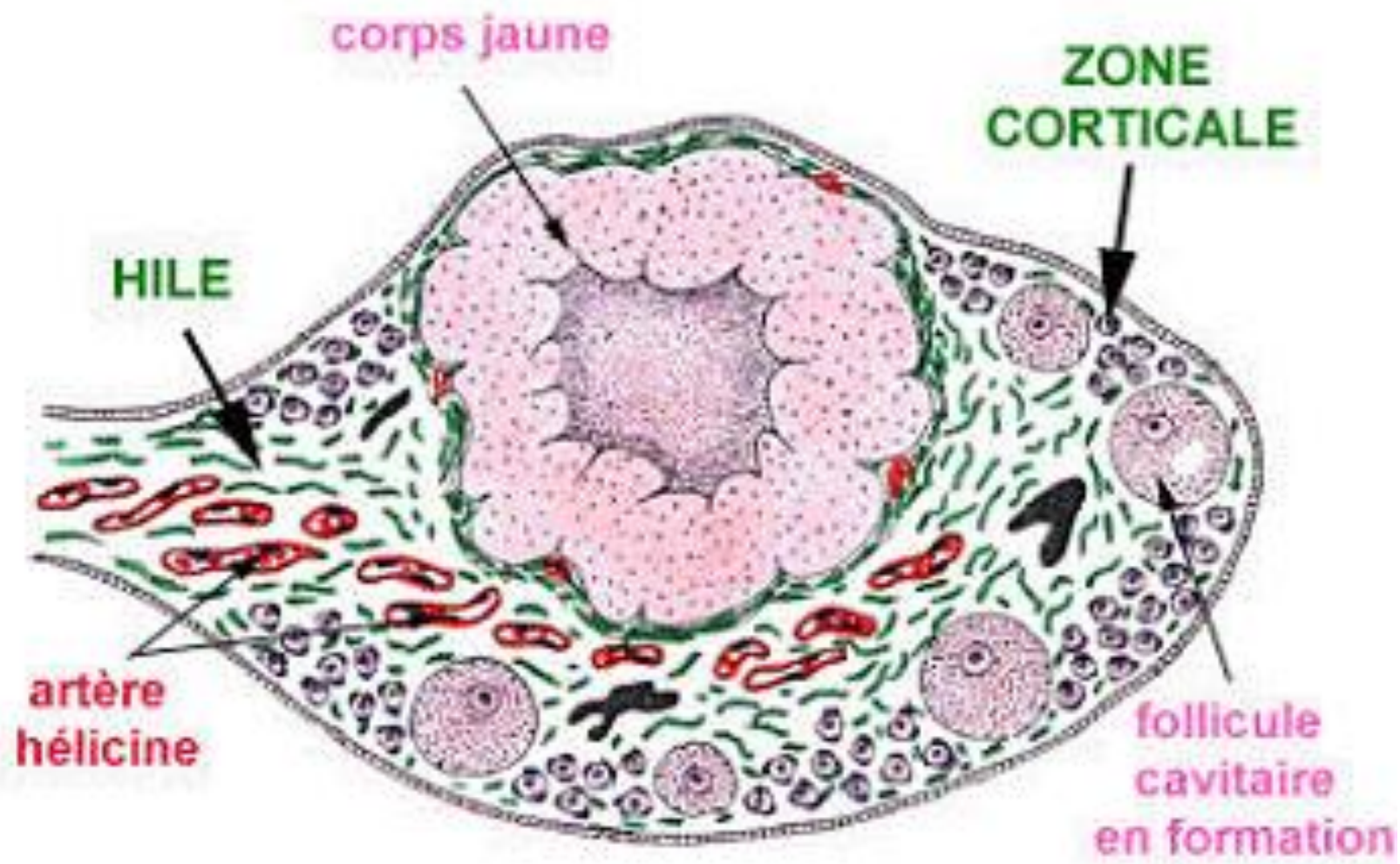
follicule déhiscent
(après la ponte ovulaire)

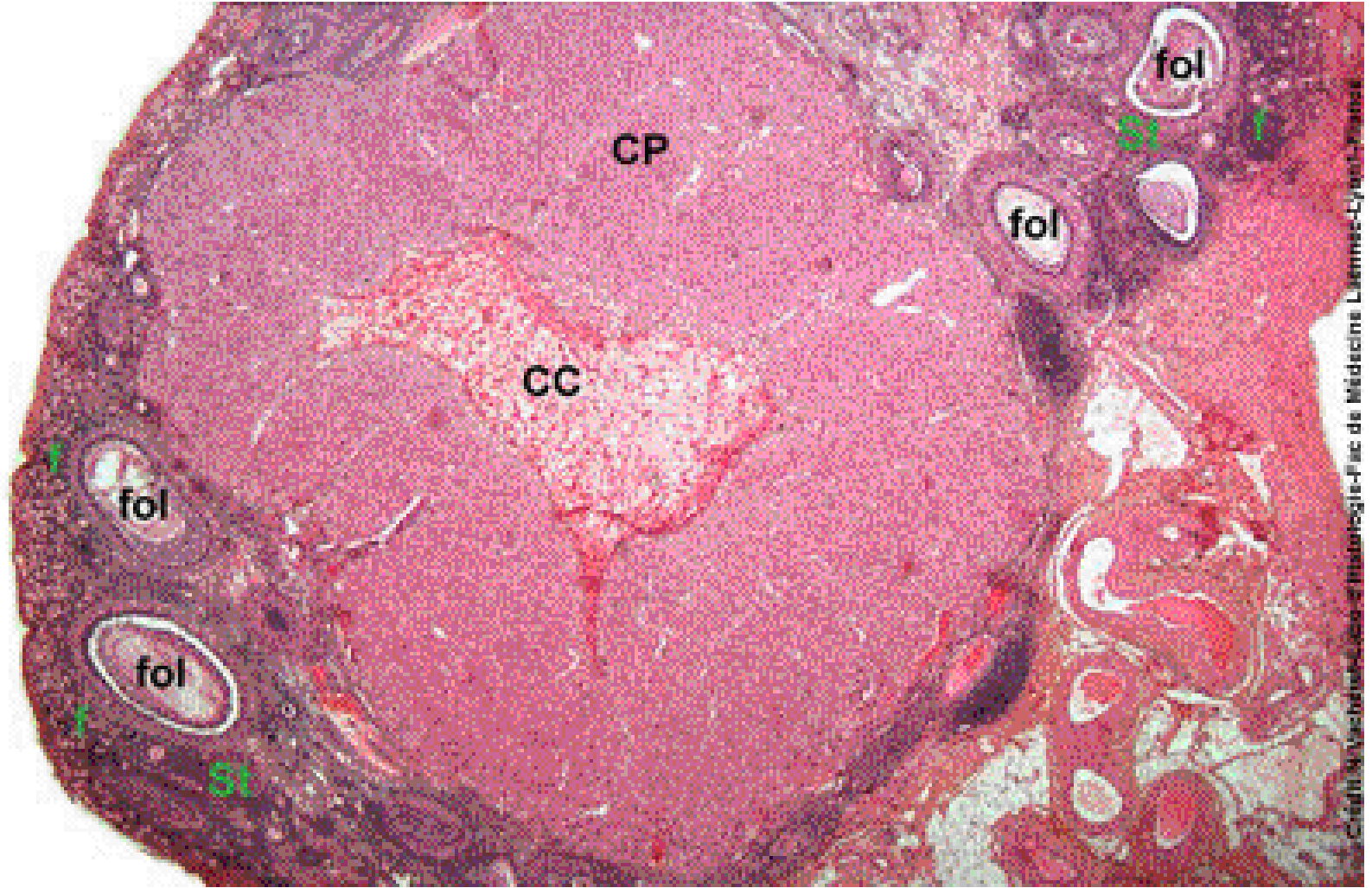


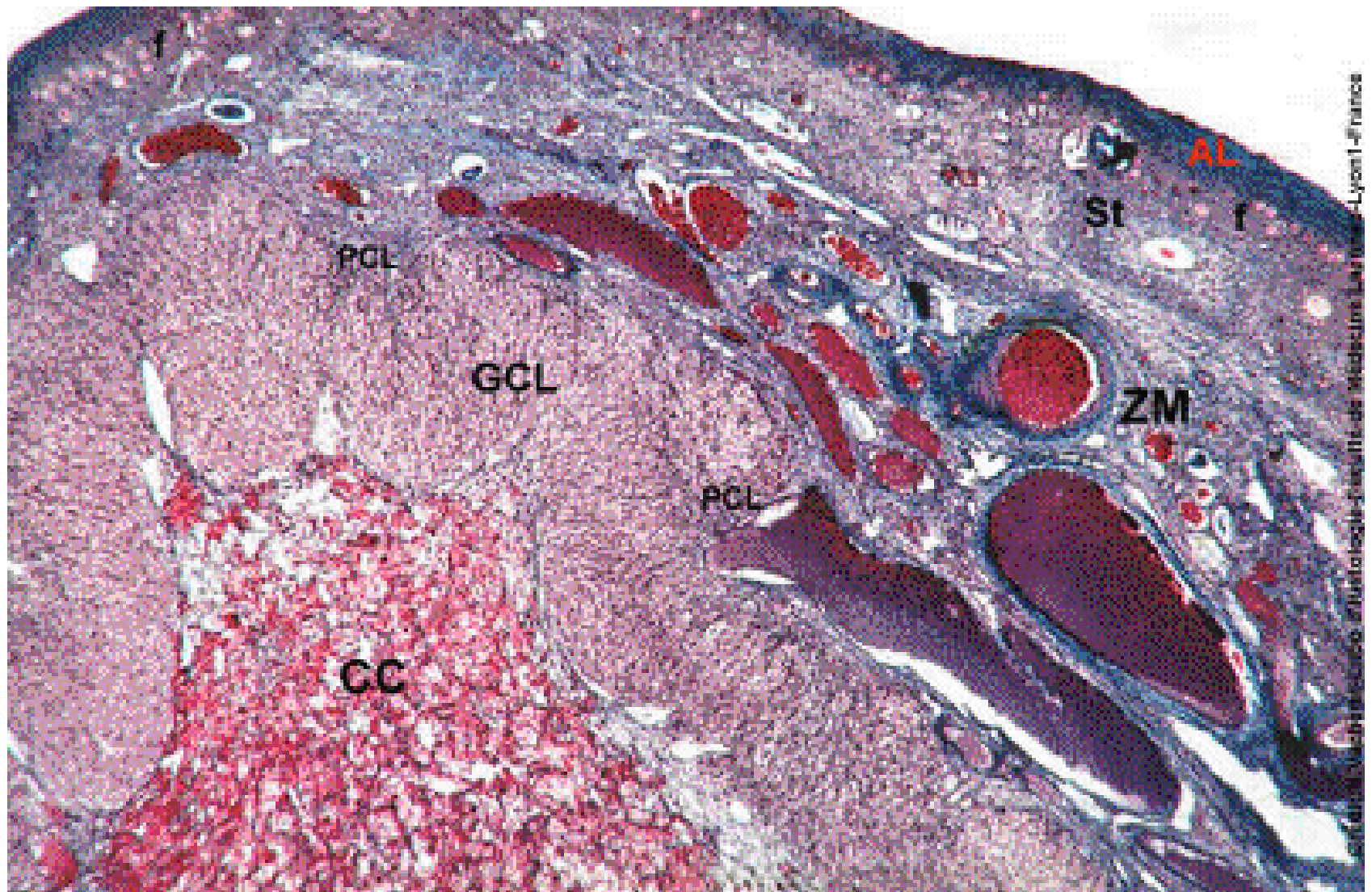
ZONE
MEDULLAIRE

corps fibreux

follicules
secondaires

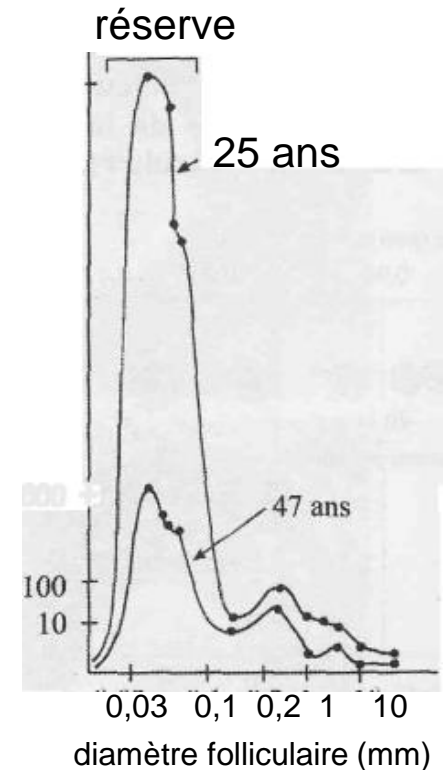




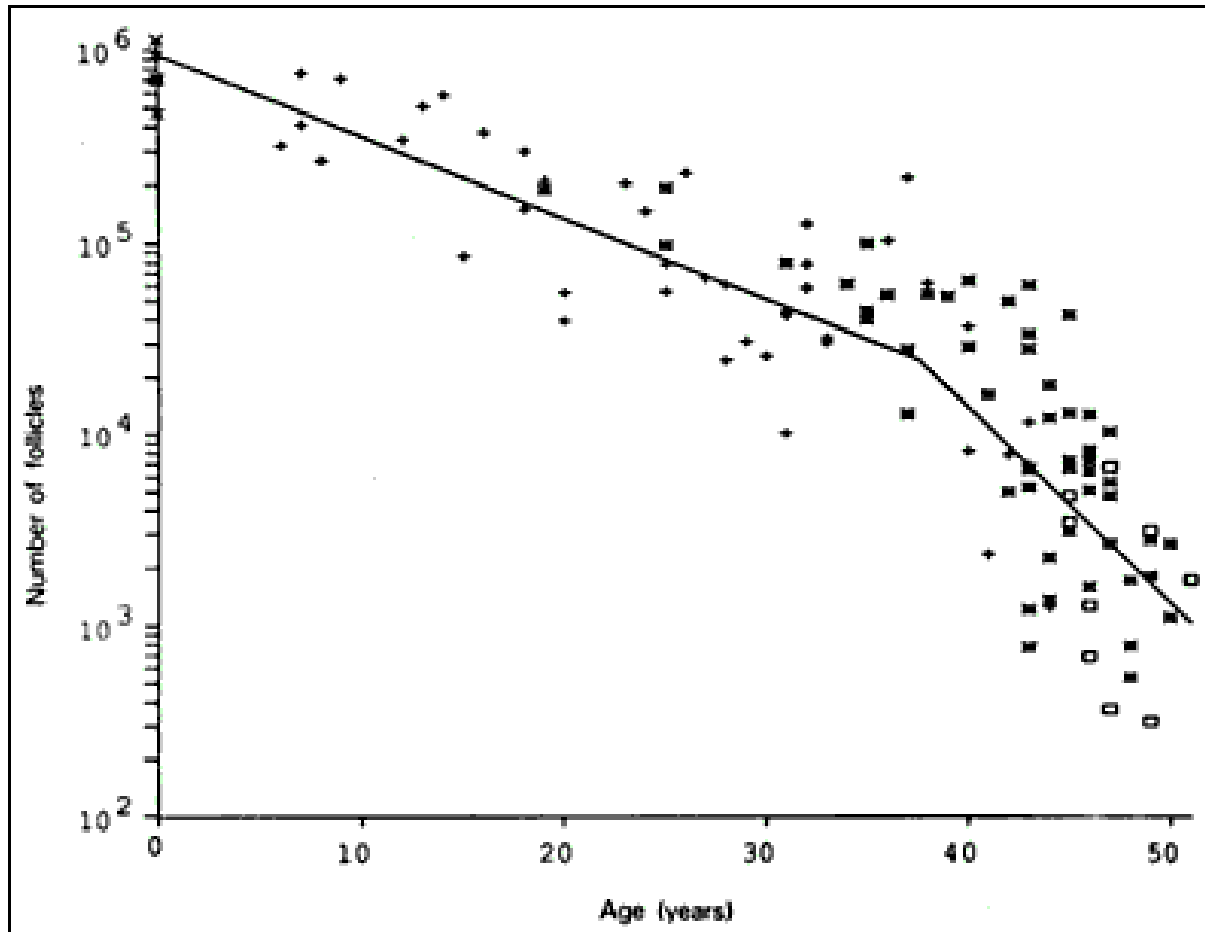


II- EVOLUTION DU STOCK FOLLICULAIRE EN FONCTION DE L'AGE (réserve ovarienne)

- A la naissance:
 - 260 000 à 475000 follicules
- Avec l'âge:
 - Diminution de réserve folliculaire,
amenant le stock à la ménopause
à moins de 1000 follicules.



Diminution du nombre de follicules en fonction de l'âge



EVOLUTION DU FOLLICULE



ATRESIE

CROISSANCE FOLLICULAIRE

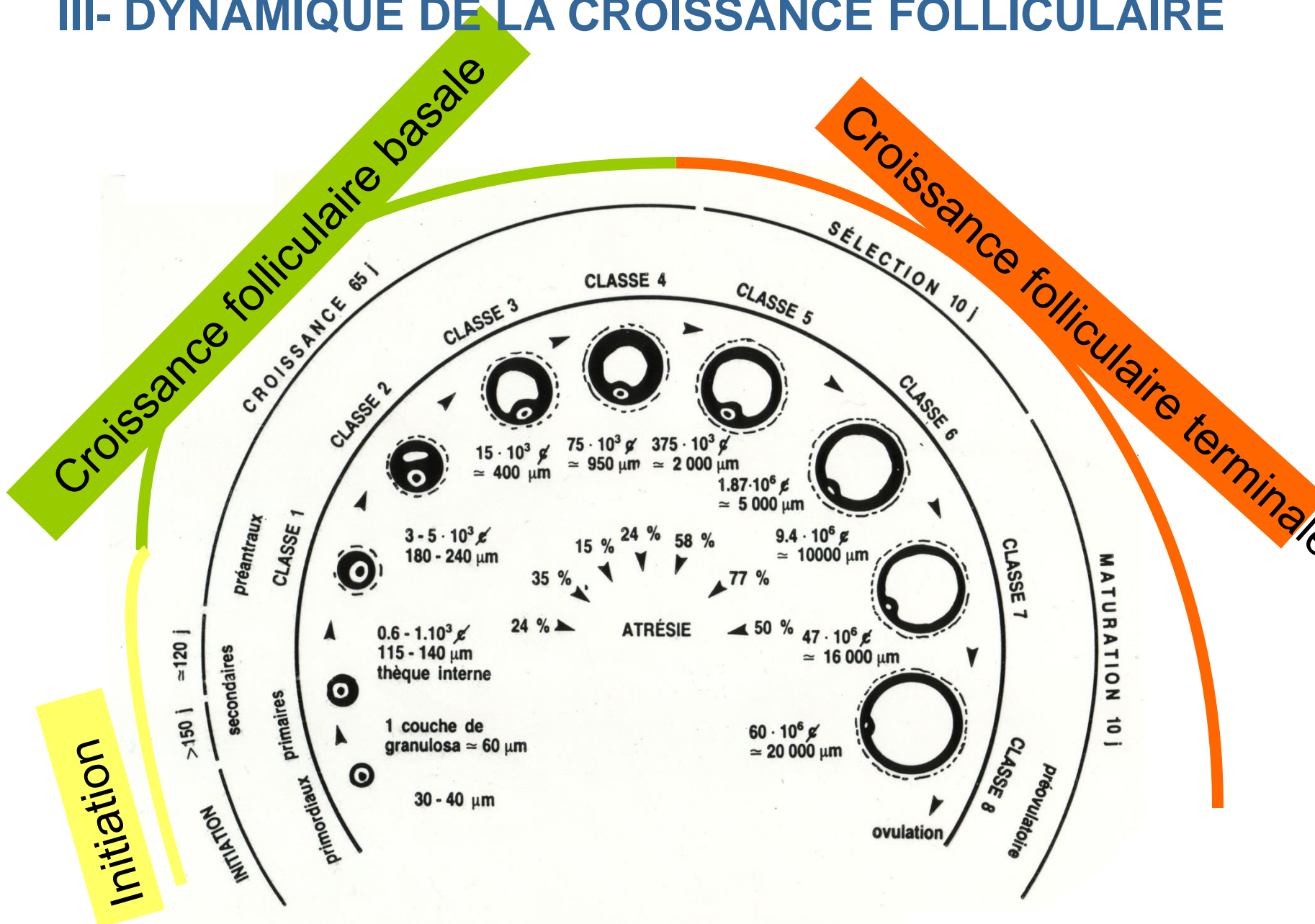
ATRESIE

- >99.9% des follicules
- Variation selon l'âge de la femme (50% à naissance puis diminution jusqu'à 30 ans puis accélération ensuite)
- $\sqrt{\text{taille du follicule}}$
- Description morphologique:
 - Avant formation de l'antrum: dégénérescence ovocyte puis cell. Granulosa
 - Après formation antrum: dégénérescence cell. Granulosa puis ovocyte
- APOPTOSE: base moléculaire
 - Survie d'un follicule: dpdt d'un équilibre entre facteurs stimulants et inhibants
 - Facteurs anti-apoptotiques:
 - Bcl-2: si KO: \searrow nb foll. primordiaux
 - Facteurs pro-apoptotiques:
 - voie Fas/récepteur TNF- α : si expression réduite: \nearrow nb foll. Pré-antraux
 - Facteur bax: si KO: \nearrow nb foll. primordiaux

En pratique

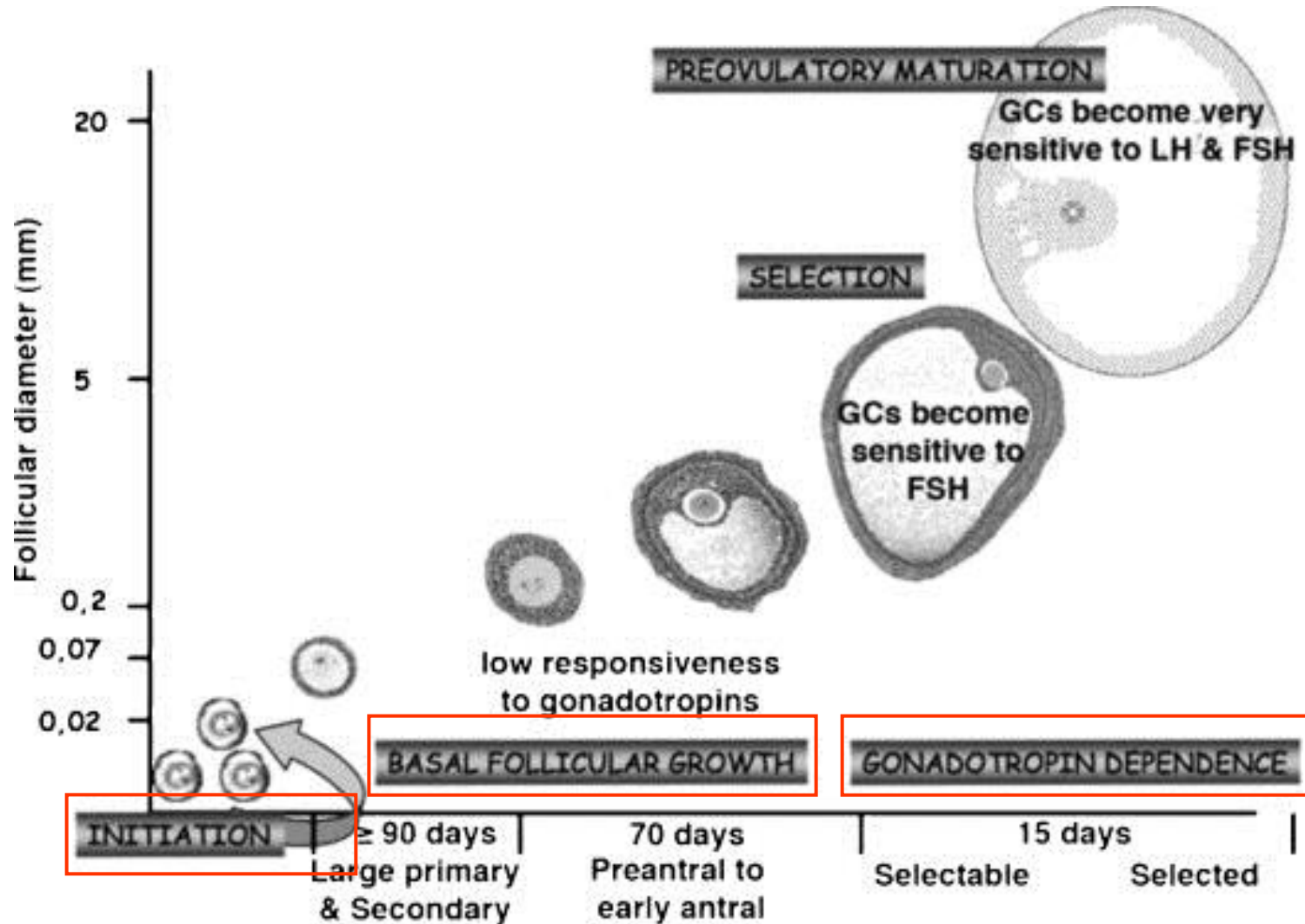
- Marqueurs de réserve ovarienne
 - Dosages hormonaux à J3 (FSH, LH, E2, AMH)
 - Compte folliculaire antral
- Insuffisance de réserve ovarienne prématurée
 - 2% de la population féminine
 - Aménorrhée primaire ou secondaire avant l'âge de 40 ans
 - FSH ↗↗↗ et E2↘↘
 - Causes: toxiques (chimio/radiothérapie), dysimmunitaires ou génétiques (exemple : prémutation du gène FMR1)

III- DYNAMIQUE DE LA CROISSANCE FOLLICULAIRE



Classification des follicules ovariens dans l'ovaire humain adulte.

III- DYNAMIQUE DE LA CROISSANCE FOLLICULAIRE

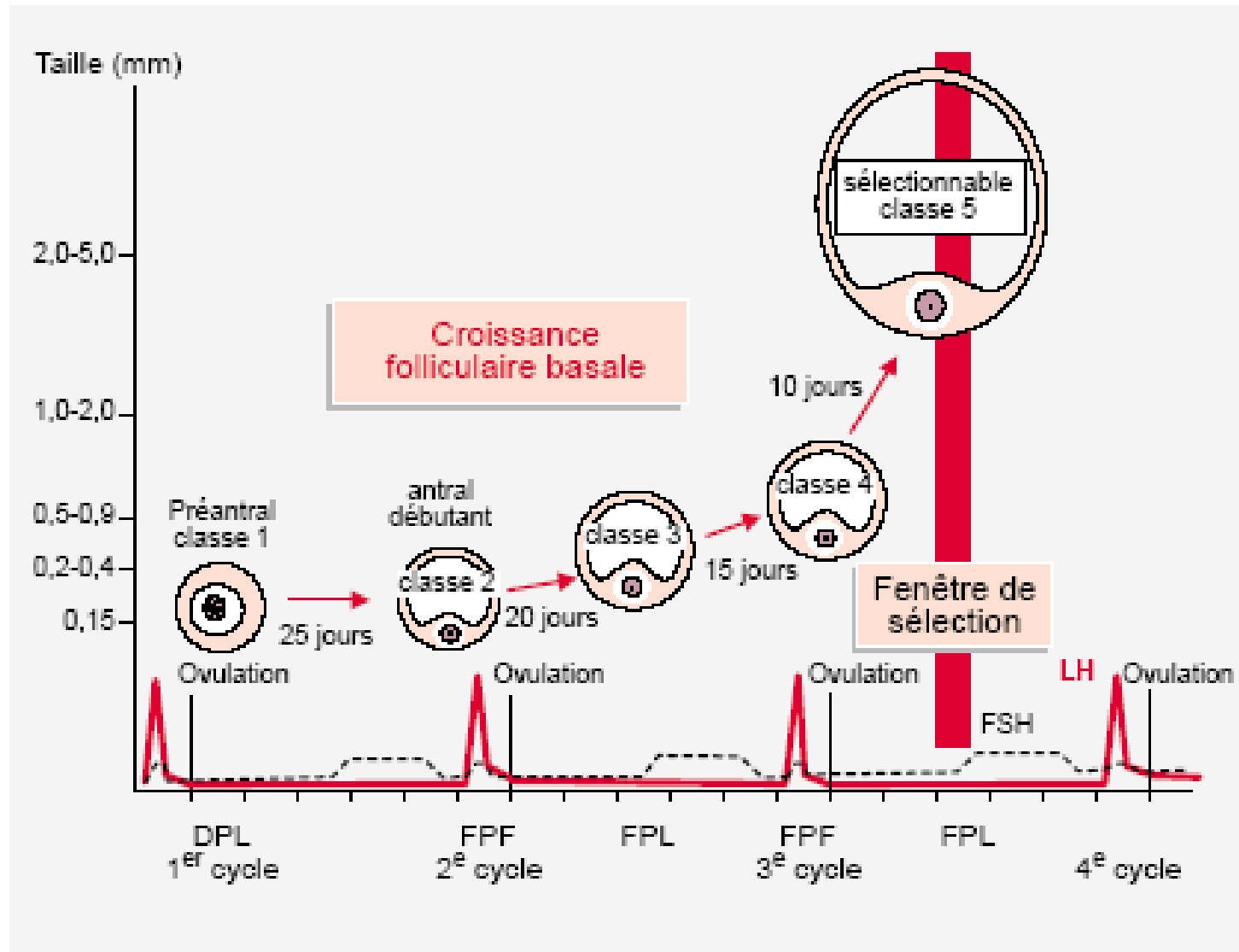


Durée totale: 4 à 5 mois

III- 1 INITIATION de la CROISSANCE FOLLICULAIRE

- Phénomène par lequel un follicule primordial quitte la pool de follicules quiescents et débute son développement puis par la par transformation des follicules secondaires en follicules pré-antraux de classe I
- Durée: non déterminée (>120 jours jusqu'au stade pré-antral)
- Entrée permanente de la vie foétale jusqu'à la ménopause
- A quoi est due l'initiation?
 - Facteur inhibiteur, lié à taille du stock folliculaire?
 - Rôle des gonadotrophines?
 - Rôle de certains gènes?
 - TSH
 - Oncogène erbA
 - Stell codant pour kit ligand
 - Protéine myc
 - prB

III- 2 CROISSANCE FOLLICULAIRE BASALE

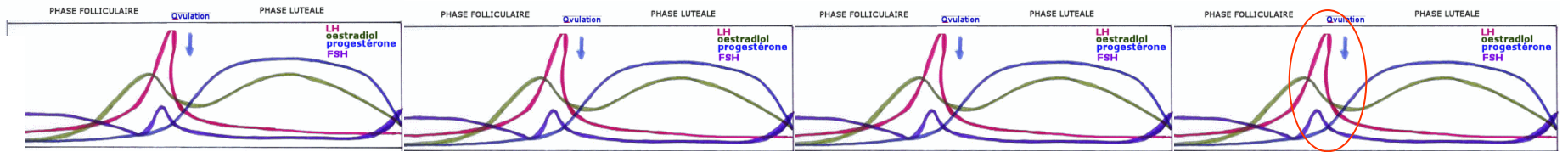


VI- 2 CROISSANCE FOLLICULAIRE BASALE

- Transformation d'un pool de follicules pré-antraux en follicule recrutables, c'est à dire pouvant être ovulés
- Durée: 70 jours (classe I jusqu'à IV)
- Débute en début de phase lutéale
- Marquée par:
 - Multiplication des cellules de granulosa et thèque interne (index mitotique)
 - Vitesse de croissance faible, augmentant avec la taille des follicules
 - Apparition et augmentation du nombre de récepteurs à LH sur cellules de thèque (pas de variation des récepteurs à FSH sur granulosa)
 - Faible activité stéroïdogénique
 - Pas d'activité aromatasase dans cell. granulosa des follicules < 2mm.

III- 3 CROISSANCE FOLLICULAIRE TERMINALE

Ovulation



Début croissance basale

Antrum (60j.)

Recrutement

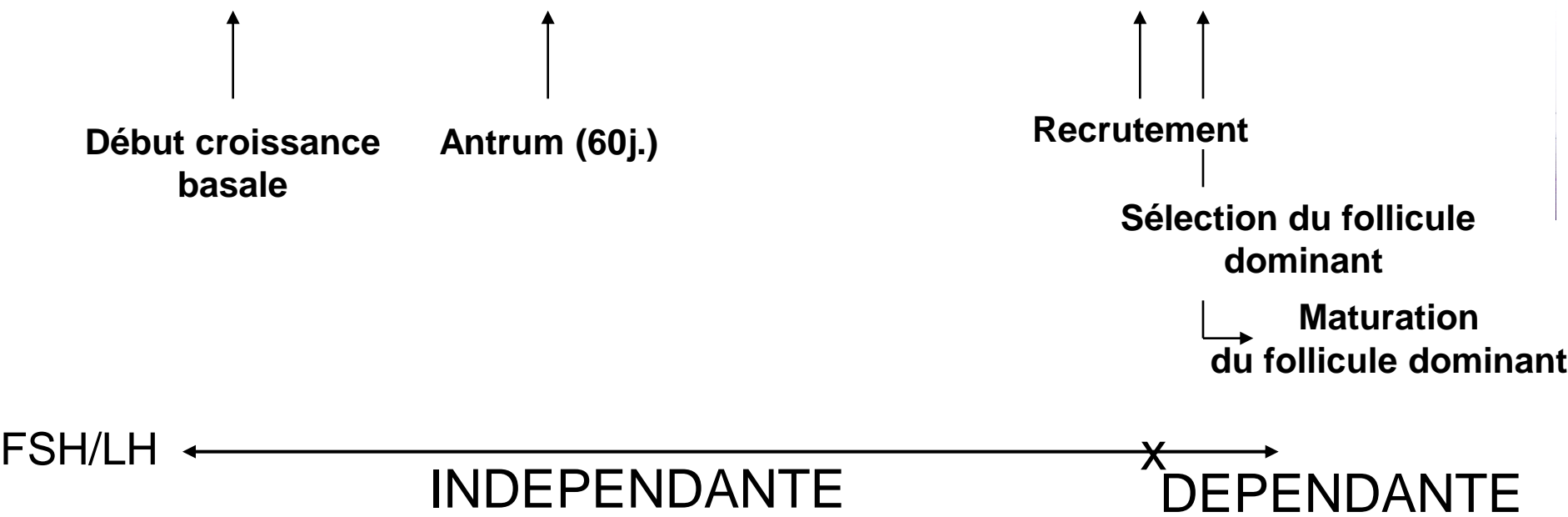
Sélection du follicule dominant

Maturation du follicule dominant

FSH/LH

INDEPENDANTE

DEPENDANTE



III- 3 CROISSANCE FOLLICULAIRE TERMINALE

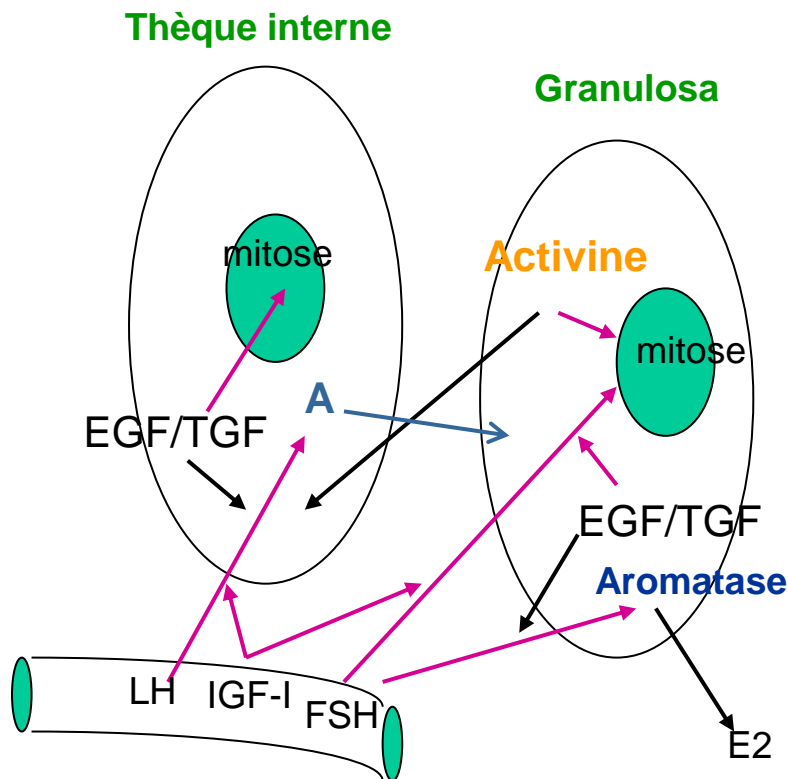
a- RECRUTEMENT (1)

- Entrée en croissance terminale d'un groupe de follicule gonado-dépendants
- Taille folliculaire au recrutement = taille maximale atteinte en absence de gonadotrophines = antral (follicule tertiaire) (classe IV)
- En fin de phase lutéale
- Caractéristiques:
 - Sensibilité à FSH exogène
 - Aromatase faiblement exprimée par CG
 - Pas de modification du nombre de R à FSH pendant développement antral.

III- 3 CROISSANCE FOLLICULAIRE TERMINALE

a- RECRUTEMENT (2)

Comment expliquer que les follicules recrutables deviennent réceptifs à FSH ?



- Sensibilité à FSH différente
- Rôle de l'activine
 - Concentrations maximales de EGF et TGF α (2-5mm)
 - Prolifération des CG +++
- Présence d'un nombre important de R à IGF-1 et LH
 - production d'A aromatisables malgré l'action inhibitrice de EGF et activine

III- 3 CROISSANCE FOLLICULAIRE TERMINALE

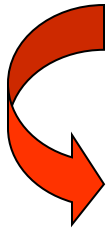
b- SELECTION

- Émergence parmi les follicules recrutés du foll. ovulatoire
- Description:
 - de 5 à 8 mm,
 - activité aromatasase importante, avec un nombre élevé de R à LH (production d'estradiol+++); mécanisme inconnu?
 - Production d'IGF-2 qui stimule l'activité aromatasase des CG
 - Faible concentration d'IGF BP -2 et -4
- Mécanisme:
 - due à une chute de FSH < valeur pour recrutement (seuil de réponse à FSH plus bas)
 - foll. recrutés: synthèse importante d' E2
 - ↗ E2 et inhibine: RC- sur FSH et donc ↘ FSH
- Atrésie des autres follicules

III- 3 CROISSANCE FOLLICULAIRE TERMINALE

c- MATURATION (1)

- Transformations morphologiques pendant la maturation pré-ovulatoire:
 - Augmentation du diamètre du foll. pré-ovulatoire +++
 - Modifications des CG avec passage d'un état prolifératif à différencié (absence de mitose après décharge ovulante)
 - Vascularisation thécale +++ (facteurs angiogéniques: angiotensine II, β FGF, VEGF)
- Transformations fonctionnelles avant la décharge ovulante:
 - Activité aromatase dans CG +++
 - Acquisition de R à LH par CG (sous l'action de FSH)
 - Existence de R à E2 dans le follicule pré-ovulatoire % femme



DOMINANCE:

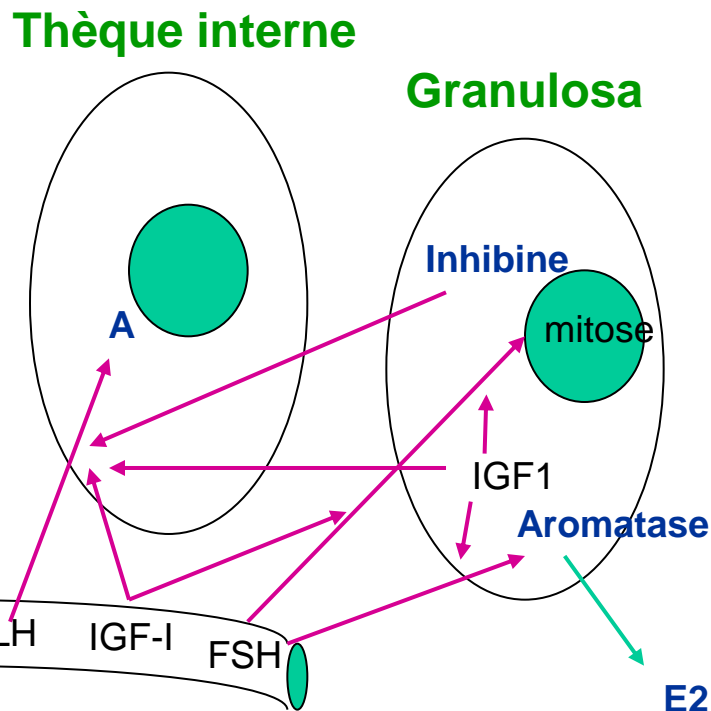
Régression des follicules recrutés

Blocage au recrutement de nouveaux follicules

III- 3 CROISSANCE FOLLICULAIRE TERMINALE

c- MATURATION (2)

Quels sont les mécanismes régulant ce phénomène de dominance?

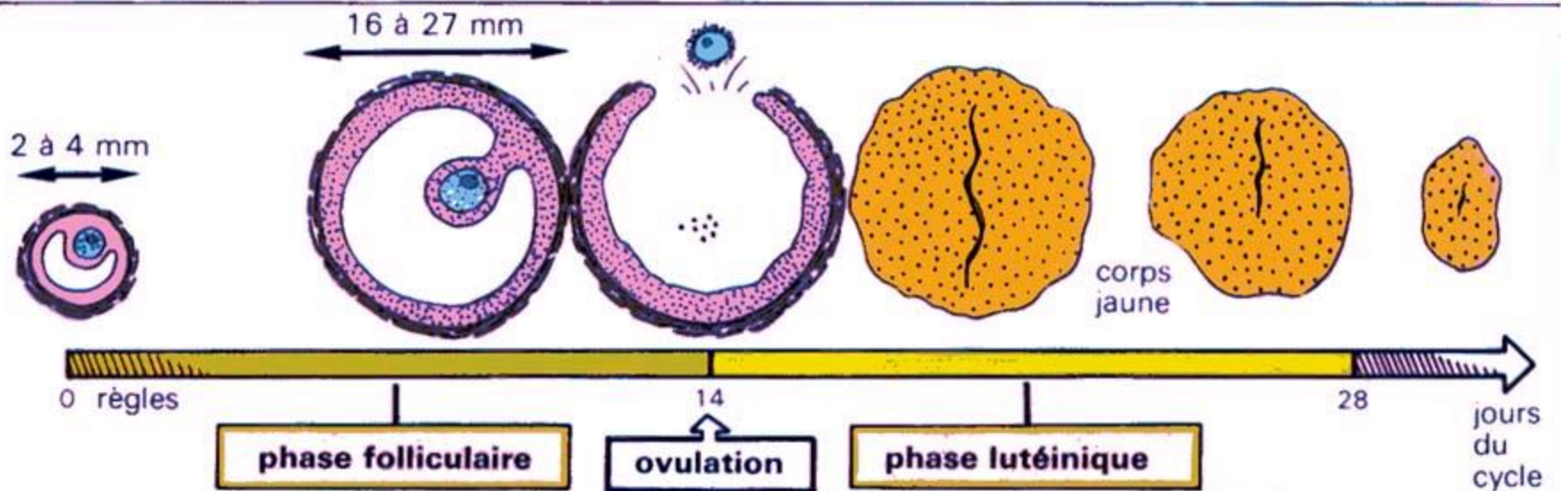
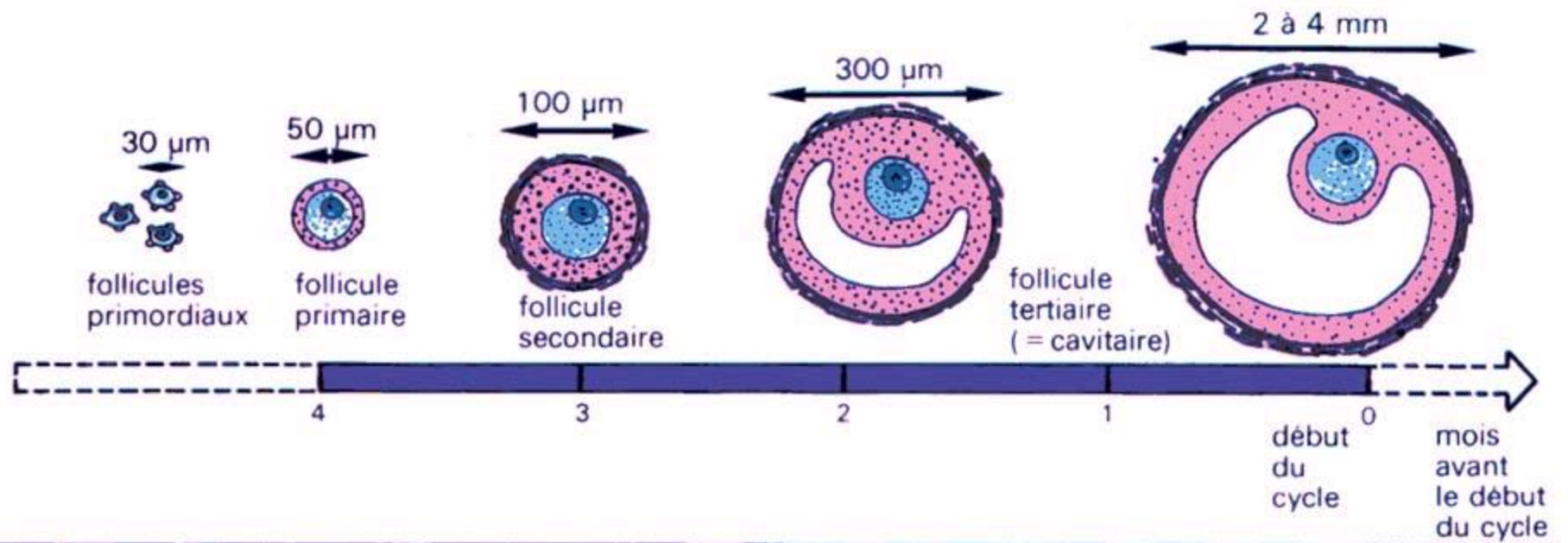


- seul le follicule dominant est capable de survivre dans un milieu pauvre en FSH car:
 - approvisionnement préférentiel en FSH et LH
 - acquisition de récepteurs à LH sur CG
 - amplification de la réponse par un mécanisme autocrine (IGF1+++), agissant en synergie avec FSH (stimulation de l'activité aromatasase)
 - augmentation de l'activité aromatasase avant la décharge ovulante:
 - diminution de production d'activine et enrichissement en follistatine
- levée de l'effet inhibiteur de l'activine sur la production d'and. aromatisables
- production d'inhibine → ↑ And.

RESUME

QUELLES sont les régulations déterminantes?

- Foll. pré-antral à petit follicule à antrum:
 - multiplication cellulaire +++
 - EGF dpdce +++
 - S à FSH???
 - Stéroïdogénèse ±
- Moyen foll. à antrum:
 - FSH dépendance
 - différenciation cellulaire importante
 - amplification action FSH par E2 et IGF1
- Gros foll. à antrum et pré-ovulatoire:
 - dépendance surtout de E2 et LH

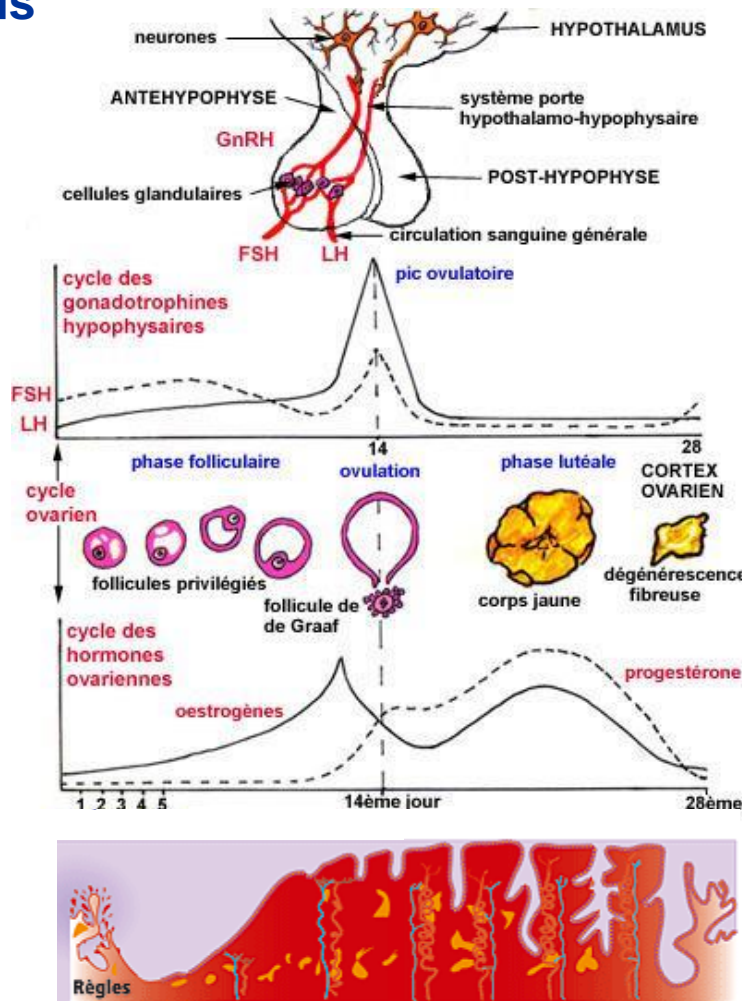


IV- REGULATION HORMONALE DE LA FOLLICULOGENESE

Hypothalamus

Hypophyse

Ovaires

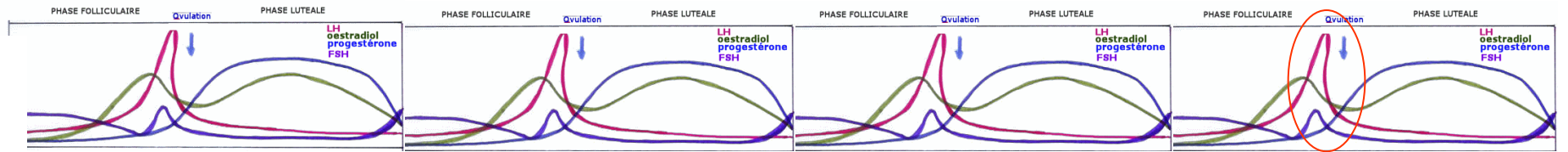


Pulsatile; GnRH
Pulsatile/cyclique;
FSH, LH

Estrogènes,
Progestérone

IV- REGULATION HORMONALE DE LA FOLLICULOGENESE

Ovulation



Début croissance basale

Antrum (60j.)

Recrutement

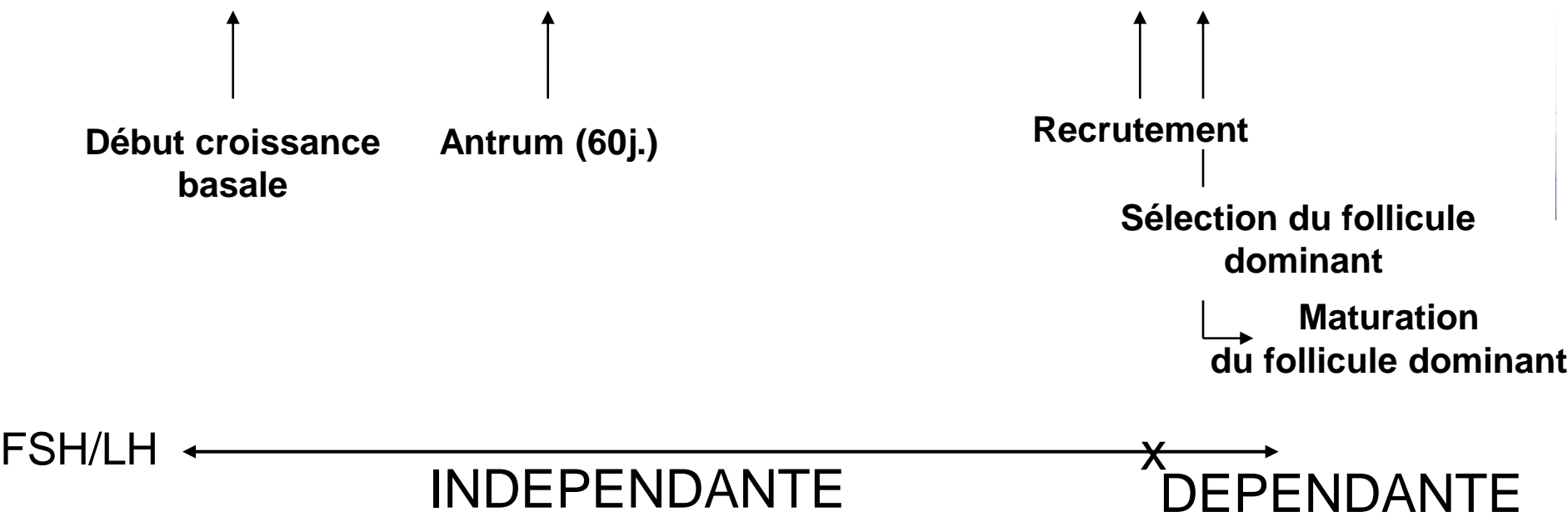
Sélection du follicule dominant

Maturation du follicule dominant

FSH/LH

INDEPENDANTE

DEPENDANTE



IV- REGULATION HORMONALE DE LA FOLLICULOGENESE

FSH et LH

- action au delà du follicule pré-antral
- rappel sur mode d 'action de FSH et de la LH
- FSH: cell. Granulosa
 - ↗ activité aromatasase
 - ↗ E2 et P4
 - ↗ inhibine
 - ↗ expression des récepteurs à LH (cell. Granulosa)
 - ↗ IGF1

Action sur croissance et différenciation granulosa

- LH:
 - cell. Thèque interne +++: ↗ androgènes
 - cell. granulosa: environ même rôle que FSH

Rôle atrésiant

IV- REGULATION HORMONALE DE LA FOLLICULOGENESE

Importance du rapport FSH/LH

FSH/LH _____ FSH/LH
petit foll. _____ Grand foll.

Progestérone

↘ fréquence des pulses de LH pdt phase lutéale

Estradiol

↘ sécrétion de FSH

IV- REGULATION HORMONALE DE LA FOLLICULOGENESE

EGF et IGF-1

- EGF: modulation négative de FSH (action paracrine)
- IGF-1:
 - modulation positive de FSH (action paracrine)
 - secrétée par cel. Granulosa
 - ↗ activité aromatase

Inhibine

- inhibine:
 - selon mode autocrine et paracrine:
 - effet négatif sur action de FSH
 - effet positif sur différenciation de thèque
 - selon un mode endocrine: diminution de la sécrétion de FSH
- activine:
 - selon mode autocrine et paracrine:
 - effet positif sur action de FSH
 - effet négatif sur différenciation de thèque