

UE7 Gynécologie et endocrinologie

Pr. Patrat

Le 17/10/16 de 16h30 à 17h30

Ronéotypeuse : Emma Finidori

Ronéoelectrice : Blandine Jousset

### **Cours n°7 : La Folliculogénèse**

*Les deux premières parties de ce cours ont été traitées le vendredi 14/10/16, cette ronéo concerne donc seulement la suite du cours (à partir des corps jaunes).*

## **Sommaire**

### **I) Descriptions morphologiques des follicules**

#### **1) Les différents types de follicules**

- (A) Le follicule primordial
- (B) Le follicule primaire
- (C) Le follicule secondaire
- (D) Le follicule tertiaire
- (E) Le follicule pré ovulatoire (de De Graff)

#### **2) Les corps jaunes**

### **II) Evolution du stock folliculaire en fonction de l'âge (réserve ovarienne)**

#### **1) L'atrésie**

#### **2) En pratique**

### **III) Dynamique de la croissance folliculaire**

#### **1) Phase d'initiation**

#### **2) Croissance folliculaire basale**

#### **3) Croissance folliculaire terminale**

- (A) Recrutement
- (B) Sélection
- (C) Maturation

#### **Résumé**

### **IV) Régulation hormonale de la folliculogénèse**

## **I) Descriptions morphologiques des follicules**

### 1) Les différents types de follicules

(A) Le follicule primordial

*Cf ronéo vendredi 14*

(B) Le follicule primaire

*Cf ronéo vendredi 14*

(C) Le follicule secondaire

*Cf ronéo vendredi 14*

(D) Le follicule tertiaire

*Cf ronéo vendredi 14*

(E) Le follicule pré ovulatoire (de De Graff)

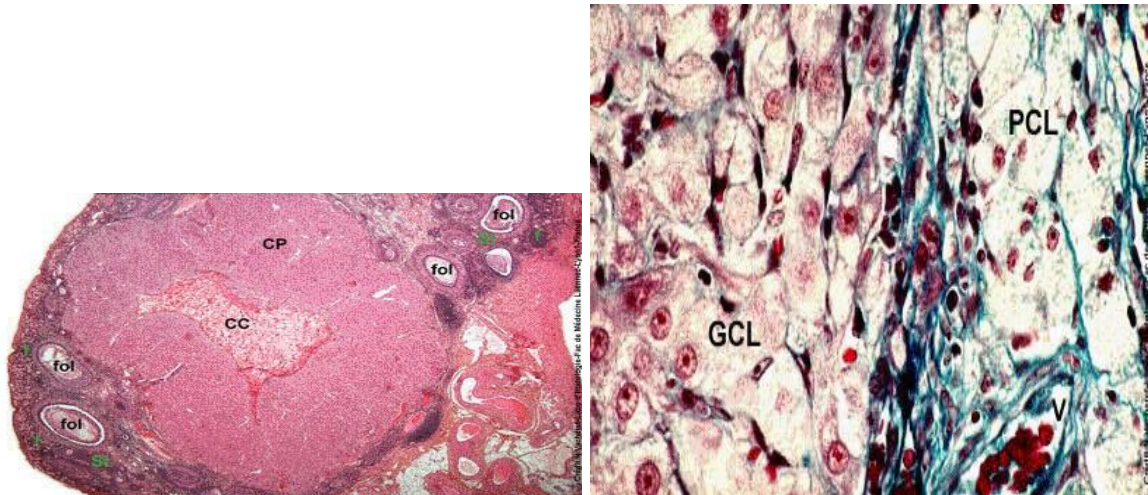
*Cf ronéo vendredi 14*

## 2) Les corps jaunes

Le **corps jaune** est ce qu'il reste de l'ovocyte après ovulation. Il est caractérisé par :

- La disparition de la membrane de **Slavjansky**.
- La pénétration des **capillaires** de thèque dans la granulosa.
- La **lutéinisation** des cellules de la granulosa : augmentation de volume car elles vont s'enrichir en graisses → on pourra observer des vacuoles lipidiques dans leur cytoplasme devenu très clair. Elles sécrètent également le **lipochrome** et deviennent alors les **grandes cellules luthéales** qui vont synthétiser, de façon importante, la **progestérone** → **stéroïdogénèse**.
- La transformation des cellules de la thèque interne en cellules **para-luthéales** ou **petites cellules luthéales** (en amas ou en périphérie) qui vont synthétiser l'**oestradiol**.
- Le **coagulum** central qui résulte de l'évolution de la **cavité antrale**.

Le tout est richement **vascularisé**, notamment par le **tissu conjonctif** présent autour du corps jaune qui est riche en vaisseaux sanguins.



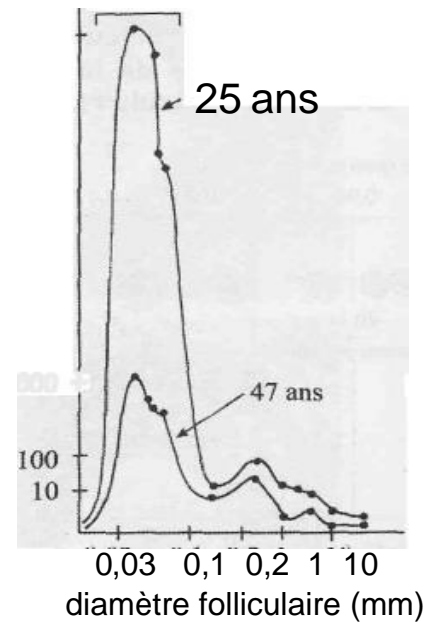
Il existe deux types de corps jaune :

- Le corps jaune **périodique** : il apparaît à chaque cycle menstruel et dégénère en fin de cycle (**lutéolyse**).
- Le corps jaune **gestatif** : s'il y a fécondation, et donc grossesse, le corps jaune périodique va persister et devenir gestatif. Il va durer plusieurs mois et assurera le maintien de la grossesse par sécrétion de **progestérone**, avant d'être remplacé dans cette fonction par le **placenta**.

Dans un ovaire de femme adulte on peut observer (en seconde partie de cycle = phase lutéale) un corps jaune périodique et des **cicatrices** de corps jaunes passés appelées **Corpus Albicans**.

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



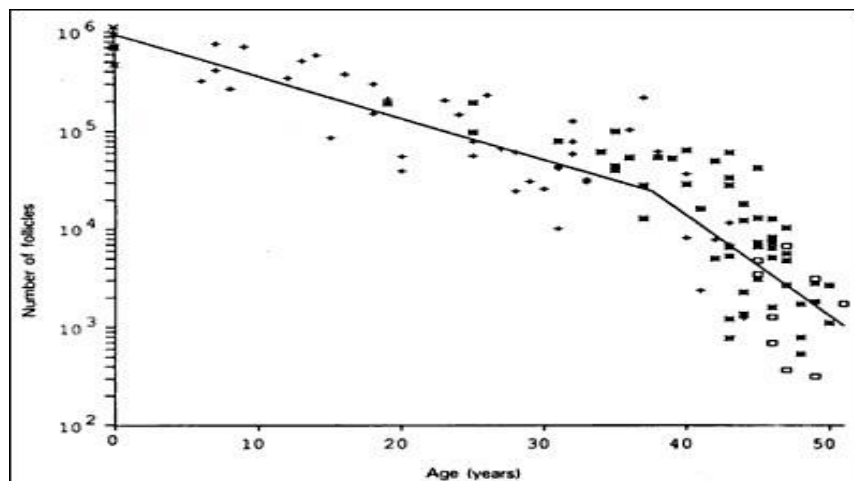
Le stock folliculaire est constitué à peu près au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse (intra-utérine) et commence immédiatement à diminuer.

Il sera beaucoup plus important chez une femme de 25 ans que chez une femme de 47 ans.

La diminution de la réserve folliculaire concerne tous les follicules, quelques soit leur stade, même si cela concerne en particulier ceux de petits diamètre (primordiaux et primaire).

A partir de 35 ans la diminution de la réserve s'accélère.

L'horloge biologique des femmes impose donc d'avoir des enfants entre 30 et 33 ans et non à 40 car cela sera beaucoup plus compliqué. Une grossesse tardive nécessite un suivi plus important.



## 1) L'atrésie

**L'atrésie concerne plus de 99,9% des follicules** et varie selon l'âge de la femme : 50% à la naissance puis diminution jusqu'à 30 ans où tout s'accélère ensuite.

Elle concerne tous les follicules peu importe leur taille.

L'atrésie procède dans un ordre spécifique suivant le stade du follicule :

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

Le follicule fait constamment l'objet d'une **balance entre facteurs pro et anti apoptotique** stimulant ou inhibant son atrésie. On a étudié ces facteurs chez les souris :

- Si on fait un KO de BCL2 on observe une diminution du nombre de follicules primordiaux → **BCL2 est donc anti apoptotique**.
- A l'inverse si l'on réalise un KO de BAX on observe une augmentation du nombre de follicules primordiaux → **BAX est donc pro apoptotique**.
- Si on inhibe l'expression de la voie Fas/récepteur TNF- $\alpha$  alors on observera une augmentation du nombre de follicules préantraux → **Fas/TNF- $\alpha$  est donc pro apoptotique**.

## 2) En pratique

Quand un couple consulte pour infertilité on procède à l'exploration des gonades chez l'homme et chez la femme. Pour cette dernière on va tenter d'apprécier la **réserve ovarienne** (et donc la capacité de la femme à produire des follicules) par des **dosages hormonaux** à J3 (FSH, LH, E2, AMH). On effectue également un **décompte des folliculaires antraux** car ce nombre est corrélé aux chances de succès en fertilité naturelle et en fécondation in vitro.

**2%** de la population féminine présentent une **insuffisance de réserve ovarienne prématurée**. Cette insuffisance se traduit par une **aménorrhée** (absence de règles) **primaire** (elles n'ont jamais eu de règles) ou **secondaire** (elles en ont eu à un moment mais ça s'est arrêté) avant l'âge de 40 ans. Ces femmes présentent un **taux de FSH très élevé et un taux d'E2 bas**. Les causes de cette insuffisance peuvent être :

- **Toxiques** : chimiothérapie, radiothérapie
- **Dysimmunitaires ou génétiques** : prémutation du gène FMR1

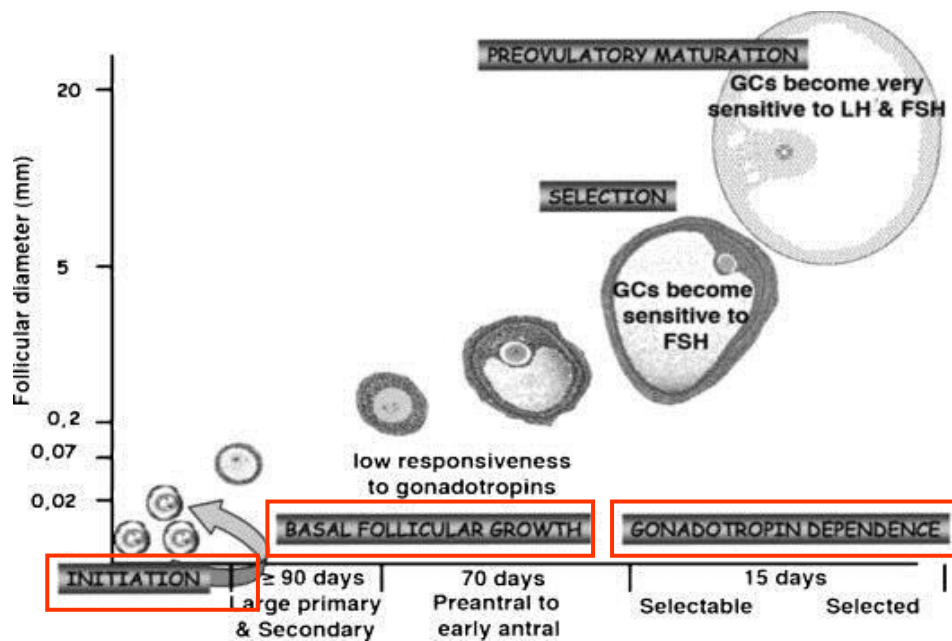
### III) Dynamique de la croissance folliculaire

La croissance folliculaire dure entre **4 et 5 mois** et comporte trois étapes.

Ce phénomène est **continu et irréversible**. Sa vitesse est lente au début (jusqu'au stade de follicule antral) puis s'accélère.

Il est **variable en fonction de l'âge** : plus on est jeune plus on a de follicules primordiaux qui vont entrer dans le processus de folliculogénèse.

*Rappel : à partir de 35/38 ans la réserve folliculaire diminue considérablement.*



Durée totale: 4 à 5

Gouaëon.

#### 1) Phase d'initiation

C'est le phénomène par lequel un follicule primordial quitte le pool de follicules quiescents et débute son développement qui se poursuivra par la **transformation des follicules secondaire en follicules préantraux de classe I**. Plus le stock de follicules est important, plus le nombre de follicules entrant en croissance sera important.

La durée de ce processus est indéterminée mais il faut plus de 120 jours pour arriver au stade pré-antral.

La croissance folliculaire est **permanente** de la vie fœtale jusqu'à la ménopause.

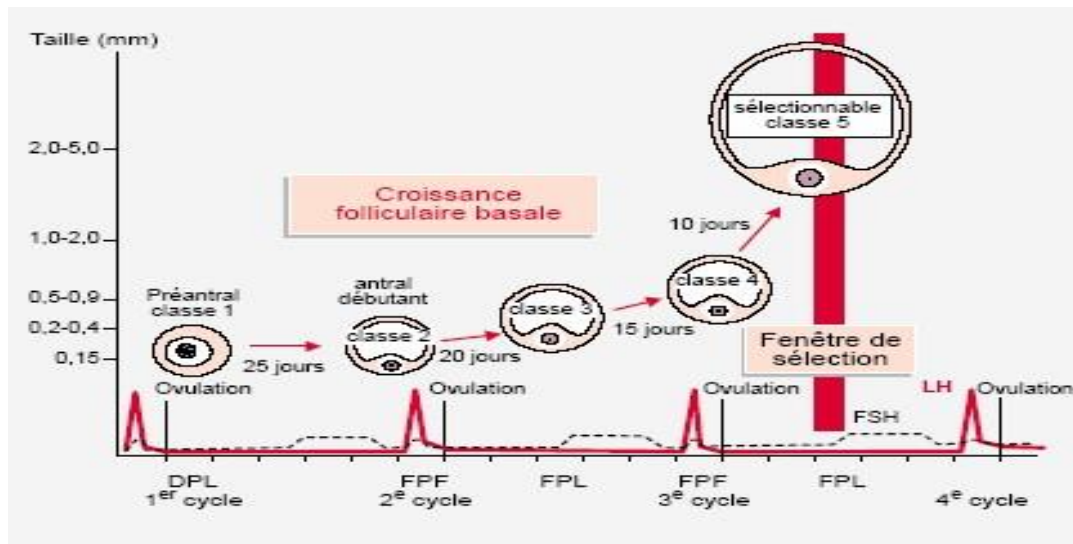
On pense que l'initiation est due à :

- Des facteurs inhibiteurs liés à la taille du stock folliculaire.
- L'action des gonadotrophines

- Certains gènes (codant pour TSH, l'oncogène erbA, stell codant pour kit ligand, la protéine myc, prB...)

!/\Ces théories n'ont pas été vérifiées!/\

## 2) Croissance folliculaire basale



Cette phase correspond à la transformation d'un pool de follicules pré-antraux en follicules recrutables, c'est-à-dire pouvant être **ovulés**.

Ce processus débute en **début de phase lutéale (3 cycles avant) et dure 70 jours** (on passe de la classe I à la classe IV).

La croissance folliculaire basale est marquée par :

- La multiplication des cellules de la granulosa et des cellules de la thèque interne (il s'agit de **l'index mitotique**).
- Une vitesse de croissance faible, augmentant avec la taille des follicules.
- L'apparition et l'augmentation du nombre de récepteurs à la LH sur les cellules de la thèque interne (il n'y a cependant pas de variation des récepteurs à la FSH sur les cellules de la granulosa).
- Une faible activité **stéroïdogénique**.
- L'absence d'activité aromatasase dans les cellules de la granulosa des follicules dont la taille est **inférieure à 2mm**.

**L'augmentation du taux de LH va déclencher l'ovulation**, puis la LH va diminuer par rétrocontrôle négatif.

La FSH augmente dès la fin du cycle précédent à cause de la chute d'oestradiol. Son taux reste augmenté pendant le début du cycle suivant, avant de diminuer.

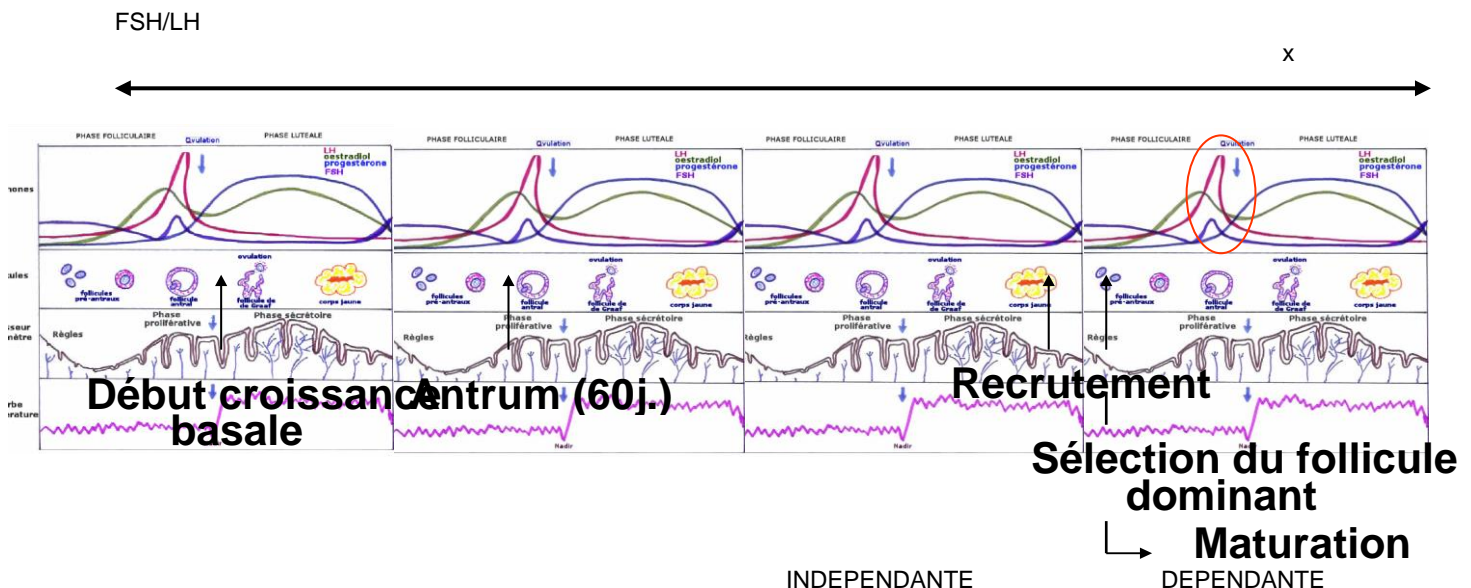


Cette phase basale ne **dépend pas des gonadotrophines** FSH et LH mais elle **est très dépendante des facteurs de croissance à action paracrine** : EGF, TGF- $\alpha$  et IGF-1.

EGF et TGF- $\alpha$  ont une **action mitotique directe** sur les cellules de la thèque interne et vont favoriser l'effet mitotique de la FSH sur les cellules de la granulosa  $\rightarrow$  le nombre de cellules de la granulosa va donc augmenter pendant cette phase.

Ils ont ensuite un **effet négatif** sur la stéroïdogénèse, à la fois sur les cellules de la thèque interne et au niveau des cellules de la granulosa. Ceci explique pourquoi on a une faible activité de production de stéroïde et une activité mitotique importante.

### 3) Croissance folliculaire terminale



(A) Recrutement

Le recrutement correspond à l'entrée en croissance d'un groupe de **follicules gonado-dépendants**.

La taille folliculaire au moment du recrutement est la taille maximale atteinte en absence de gonadotrophines  $\rightarrow$  il s'agit du follicule tertiaire (antral) (classe IV).

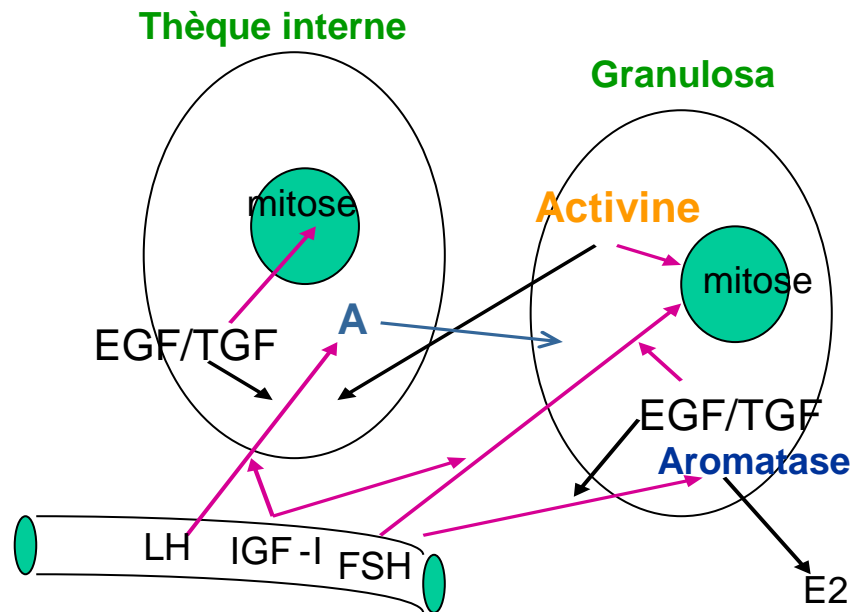
Ce processus a lieu en **fin de phase lutéale**.

Ces caractéristiques sont :

- Une sensibilité à la FSH **exogène**.
- Une **aromatase** faiblement exprimée par les cellules de la granulosa.
- Une absence de modification du nombre de récepteurs à la FSH pendant le développement antral.

Comment expliquer que les follicules recrutables deviennent réceptifs à FSH ?

- La sensibilité à la FSH est différente
- Le rôle de l'**activine** : prolifération des cellules de la granulosa et inhibition de la synthèse d'androgènes.
- Les concentrations maximales de **EGF et TGF- $\alpha$**
- L'importante prolifération des cellules de la granulosa
- La présence d'un nombre important de récepteurs à l'**IGF-A et LH** → **production d'androgènes aromatisables, malgré l'action inhibitrice de EGF et de l'activine.**



(B) Sélection

Parmi les follicules recrutés on observe l'émergence du **follicule ovulatoire** :

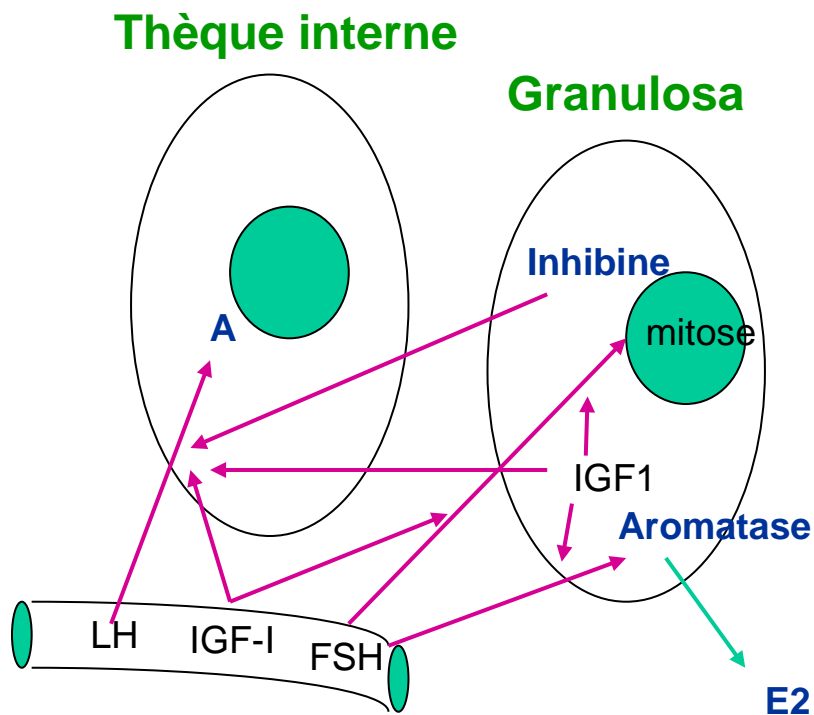
- Il mesure entre **5 et 8mm**.
- Il possède une **activité aromatasase importante**, avec un nombre élevé de récepteurs à la LH (→ production accrue d'**œstradiol**) dont le mécanisme est méconnu.
- Production d'IGF-2 qui stimule l'activité aromatasase des cellules de la granulosa.
- Faible concentration d'IGF BP 2 et 4.

Les follicules recrutés sont **dépendants** d'une certaine dose de FSH. Du fait du **rétrocontrôle négatif de l'œstradiol**, le taux de FSH baisse et la majorité des follicules n'est alors plus capable de survivre → **atrésie**.

Le follicule dominant sera celui capable de survivre avec un taux plus faible de FSH car il aura acquis une machinerie intracellulaire qui le rendra **autonome** et lui permettra de synthétiser son propre **œstradiol**. Cette autonomie est acquise ainsi :

- Approvisionnement préférentiel en FSH et LH.

- Acquisition de récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa qui permettent ainsi d'**amplifier** la réponse.
- Amplification de la réponse par un **mécanisme autocrine** (IGF1+++), agissant en synergie avec FSH (stimulation de l'**activité aromatasé**).
- Augmentation de l'activité aromatasé avant la **décharge ovulante**.
- Diminution de production d'**activine** et donc levée de l'effet inhibiteur de l'activine sur la production d'**androgènes aromatisables**, ce qui aboutit à la **production intense d'oestradiol**.



(C) Maturation

Les transformations morphologiques qui ont lieu pendant la maturation pré-ovulatoire sont :

- L'augmentation importante du **diamètre du follicule pré-ovulatoire**.
- Des modifications des cellules de la granulosa avec le passage d'un état **prolifératif à différencié** (il n'y a pas de mitose après la décharge ovulante).
- L'importante **vascularisation thécale** par les **facteurs angiogéniques** : angiotensine II, bFGF, VEGF.

Les transformations fonctionnelles avant la décharge ovulante sont :

- L'importante **activité aromatasé** dans les cellules de la granulosa.
- L'acquisition de **récepteurs à la LH** par les cellules de la granulosa, sous l'action de la FSH.
- L'existence de **récepteurs à E2** (oestradiol 2) dans le **follicule pré-ovulatoire**.

Le phénomène de sélection et de maturation s'accompagne d'un phénomène de dominance qui va entraîner la **régression des follicules recrutés** et le **blocage au recrutement** de nouveaux follicules.

### Résumé

Quelles sont les régulations déterminantes ?

Du follicule pré-antral au petit follicule à antrum :

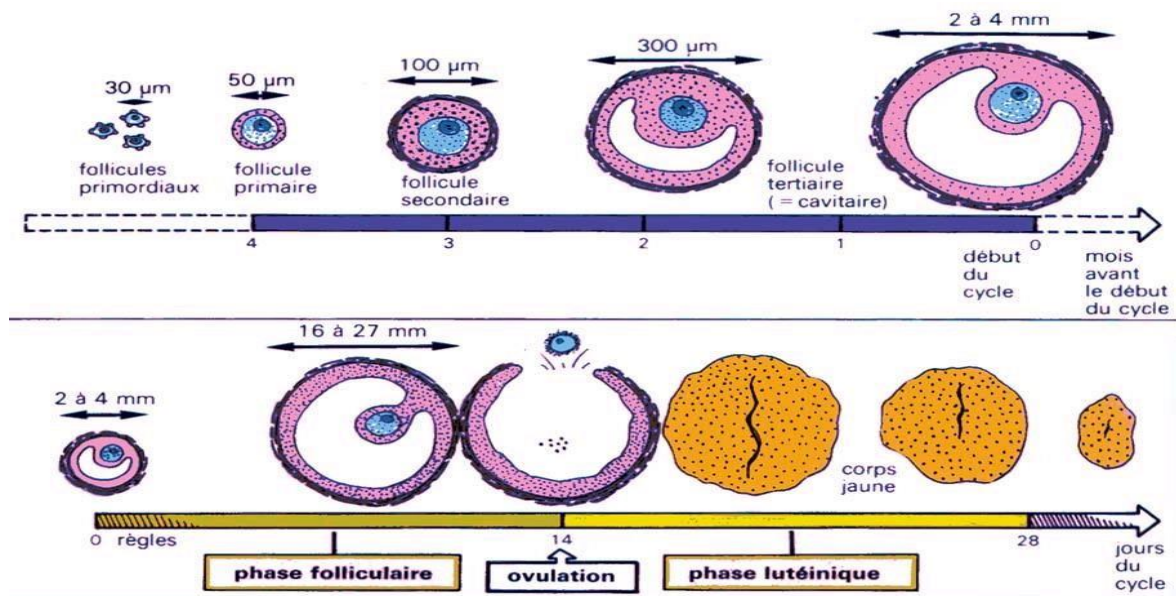
- La multiplication cellulaire importante
- La dépendance à l'**EGF**
- La synthèse de **FSH**
- La **stéroïdogénèse**

Pour le follicule moyen à antrum :

- La dépendance à la **FSH**
- La **différenciation cellulaire** importante
- L'amplification de l'action de la **FSH** par **E2** et **IGF-1**

Du gros follicule à antrum au follicule pré-ovulatoire :

- La dépendance surtout à **E2** et **LH**



#### IV) Régulation hormonale de la folliculogénèse

*Récapitulation des rôles des différentes hormones et facteurs de croissance :*

FSH :

- Action sur les cellules de la granulosa.
- Augmente l'**activité aromatase**.
- Augmente la synthèse d'**œstradiol 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'œstradiol).
- Augmente la synthèse de **IGF1**.

➔ Action sur **croissance et différenciation granulosa**.

LH :

- 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 ET IGF-1 :

- EGF: **modulation négative** de **FSH (action paracrine)**.
- IGF-1: **modulation positive** de **FSH (action paracrine)**, sécrétée par les cellules de la granulosa, et **augmente l'activité aromatase**.

Inhibine :

- Selon mode **autocrine et paracrine** : effet **négatif** sur action de **FSH** et 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** et effet **négatif** sur **différenciation de thèque**.

# Ovaires

